

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

ПРАКТИЧНА ОНКОЛОГІЯ PRACTICAL ONCOLOGY

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ
НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Том 5, № 1, 2022



www.mif-ua.com

1

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.drfg.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.ipсен.ua

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

IPSEN
Innovation for patient care



Соматулін Аутожель
ланреотид

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 5, № 1, 2022

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



mif.ua.com



Open Journal System

ПРАКТИЧНА ОНКОЛОГІЯ PRACTICAL ONCOLOGY

Praktična onkologîâ

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 5, № 1, 2022

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



Засновник
Заславський О.Ю.

Видавець Заславський О.Ю.

Завідуюча 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:**

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. 5,81
Зам. 2022-ро-12. 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»

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., 2022



Від мрії до надії

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

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

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



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



Регістраційний 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, Zaccheo T, Ornati 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, Najba 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 «ОРІОН КОРПОРЕЙШН» ТА З ІНСТРУКЦІЇ З МЕДИЧНОГО ВИКОРИСТАННЯ.

ORION

ОРІОН КОРПОРЕЙШН
Оріонінтіе, 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

Зміст

Оригінальні дослідження

Y.G. Adaş, E. Kekilli
Наш досвід променевої терапії
під час пандемії COVID-19 6

Ting Chen, Ruiting Chen, Lijing Guo,
Mahmut Kemal Ozbilgin, Cengiz Kurtman,
Guofu Zhou, Eser Metin Akinoglu,
Michael Giersig
Дослідження росту клітин Hela
під скануючим електронним мікроскопом
на вертикально вирівняних каркасах
із багатостінних вуглецевих нанотрубок.... 11

Огляд

Чистик Т.
Опції ад'ювантної гормонотерапії раку
молочної залози в пацієнок
у пременопаузі 18

Чистик Т.
Роль аналогів соматостатину
в біотерапії нейроендокринних
пухлин: поточні настанови
й практичний досвід 22

Рудюк Т.О., Новосад О.І.
Мієлопроліферативні
та лімфопрولیферативні захворювання:
сьогодення та новітні можливості
лікування (огляд літератури) 25

Чистик Т.
Роль і місце оваріальної супресії
в лікуванні раку молочної залози
в молодих пацієнок 32

Павлушенко М.В., Любота Р.В.,
Верещачко Р.І., Зотов О.С.,
Анікусько М.Ф., Любота І.І.
Значення локорегіонарної терапії
у хворих на тричі негативний рак грудної
залози (огляд літератури)..... 38

Вимоги до оформлення статей..... 47

Contents

Original Researches

Y.G. Adaş, E. Kekilli
Our radiotherapy experience
in the COVID-19 pandemic 6

Ting Chen, Ruiting Chen, Lijing Guo,
Mahmut Kemal Ozbilgin, Cengiz Kurtman,
Guofu Zhou, Eser Metin Akinoglu,
Michael Giersig
Scanning electron microscope
study of Hela cell growth
on vertically-aligned multi-walled
carbon nanotube scaffolds 11

Review

T. Chistyuk
Options for adjuvant hormone
therapy for breast cancer
in premenopausal patients 18

T. Chistyuk
The role of somatostatin analogues
in the biotherapy of neuroendocrine
tumors: current guidelines and practical
experience 22

T.O. Rudiuk, O.I. Novosad
Myeloproliferative
and lymphoproliferative diseases:
current and latest options of treatment
(a literature review) 25

T. Chistyuk
The role and place of ovarian suppression
in the treatment of breast cancer in young
patients 32

M.V. Pavlushenko, R.V. Liubota,
R.I. Vereshchako, O.S. Zotov,
M.F. Anikusko, I.I. Liubota
Importance of locoregional therapy
in patients with triple-negative
breast cancer (a literature review) 38

Requirements for the articles..... 47

UDC 615.849.1

DOI: <https://doi.org/10.22141/2663-3272.5.1.2022.73>

Y.G. Adaş, E. Kekilli

Dr Abdurrahman Yurtaslan Ankara Oncology Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

Our radiotherapy experience in the COVID-19 pandemic

Abstract. Background. COVID-19 is a serious public health problem since it was declared a pandemic by the World Health Organization in March 2020. Patients with comorbid conditions and cancer are more likely to be affected by COVID-19. **Materials and methods.** This retrospective study was conducted in a radiation oncology clinic to assess the COVID-19 incidence, prognosis and its effects on radiation therapy. The study includes patients of a radiation oncology department infected with COVID-19 during the radiotherapy process between March 2020 and May 2021. **Results.** The COVID-19 incidence in our clinic is 0.01. Fifteen males (44.1 %) and 19 (55.9 %) females were enrolled. The mean age of the patients is 58.4 years. There is a significant difference between the ECOG categories in terms of the mean survival ($p = 0.021$). **Conclusions.** Radiotherapy has an important role in cancer treatment. Continuity of radiotherapy without any interval is important for the treatment response. The patients whose radiotherapy was interrupted due to COVID-19 infection should be followed closely. In order to avoid any intervals in radiotherapy due to COVID-19 infection during the pandemic period, all patients could be evaluated in terms of obtaining a swab sample for the COVID-19 diagnosis before the radiotherapy.

Keywords: COVID-19; cancer; radiotherapy

Introduction

Coronavirus disease (COVID-19) which is caused by SARS-CoV-2 is a potentially fatal acute respiratory syndrome. It was announced from Wuhan, China first on December 2019 and became a world health problem in a short time and declared as a pandemic by World Health Organisation on March 2020 [1].

Cancer is one of the most common diseases and has a multidisciplinary treatment schedule. Radiotherapy is one of the most important cancer treatment methods. As reported in recent data delays in radiotherapy affects the treatment outcomes like local control and overall survival [2, 3].

COVID-19 has a higher incidence and worse prognosis on patients with cancer, which is possibly due to their immunological status or frequent hospital visits [4]. Besides higher incidence COVID-19 is associated with higher mortality rates [5]. To protect oncologic patients from COVID-19 and its complications some measures were taken in radiation oncology departments like changing the workflow, using special personal protective clothing, temperature checks in the entrance of the clinics and daily symptom questionnaires [6, 7].

Purpose. Besides all these measures some of the patients were infected with COVID-19 during the radiotherapy. This study was planned to evaluate the course of the infection in

cancer patients infected with COVID-19 during radiotherapy and the effect of the interruption to radiotherapy due to infection on the effectiveness of treatment.

Materials and methods

This is a retrospective, observational, single-center study. The study included adult patients (18–85 years old) with the diagnosis of solid cancer who received radiotherapy (RT) in curative, adjuvant or neoadjuvant intent between March 2020 — May 2021. All patients had pathologically confirmed cancer diagnoses. Metastatic patients were excluded from the study. All patients receiving radiotherapy were questioned for COVID-19 symptoms daily and nasopharyngeal and oropharyngeal swab were performed to all patients with suspicious symptoms. The Computed Tomography (CT) chest was also performed if clinically needed. Patients with COVID-19 positive swab were included in this study. The demographic characteristics of patients, primary cancer diagnosis, the stage of cancer, the aim of radiotherapy administration (curative, adjuvant or neoadjuvant) and chemotherapy intake, interval time of radiotherapy, COVID-19 the recovery condition, and the condition of patient on the last clinic control were all collected from the clinical records of the radiation oncology department. In-

© «Практична онкологія» / «Practical oncology» («Praktična onkologija»), 2022

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2022

For correspondence: Yasemin Güzle Adaş, MD, Department of Radiation Oncology, Mehmet Akif Ersoy, 06200, Yenimahalle, Ankara, Turkey; e-mail: yaseminadas@gmail.com; contact phone: +9085054989107

Full list of authors information is available at the end of the article.

terval time of fourteen days for radiotherapy was considered as the cut-off value based on the recent data [8].

The study was approved by Ankara Oncology Training and Research Hospital Ethical Committee with a number of 2021-06/1156 in June 2021.

Statistical analysis

The statistical analysis was performed using SPSS (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc. Chicago, IL) version 22 software package. The descriptive categorical data were expressed as n and % values while descriptive continuous data were presented as mean \pm standard deviation (mean \pm SD) in the study. The Chi-Square test was applied for the comparison between the groups regarding categorical variables. Log-rank (Mantel-Cox) analysis was performed to compare overall survivals between categories. The statistical significance level of the analyses was accepted as $p < 0.05$ value.

Results

1800 cancer patients who have received radiotherapy for curative, adjuvant or neoadjuvant intent between March 2020 — May 2021 were evaluated for this study. Thirty-four patients infected with COVID-19 disease during the radio-

therapy were enrolled into study. The COVID-19 incidence in our clinic was 0.01.

Fifteen patients were male (44.1 %) and nineteen (55.9 %) were female. The mean age of the patients was 58.4 ± 12.3 (min = 19/max = 84). When The Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG) of the patients was examined, it was observed that nine (26.5 %) were active (ECOG 0), twenty-two (64.7 %) were limited (ECOG 1), and three (8.8 %) were symptomatic (ECOG 2). Seven (20.6 %) of the patients had diabetes mellitus (DM), fifteen (44.1 %) had hypertension (HT) and three (8.8 %) had chronic obstructive pulmonary disease (COPD), while twelve (35.3 %) were smokers. When considered the cancer stage; six (17.64 %) patients were stage I, six (17.64 %) were stage II, and twenty-two (64.7 %) were stage III. Eighteen (52.9 %) of the patients received adjuvant RT, fourteen (41.2 %) of them received curative RT, and two (5.9 %) of them received neoadjuvant RT.

The most observed symptoms related to COVID-19 were fever ($n = 29, 85.2\%$), cough ($n = 20, 58.8\%$), loss of appetite ($n = 12, 35.2\%$), anosmia and/or taste loss ($n = 7, 20.5\%$).

All patients had nasopharyngeal swap and 7 had also chest computed tomography for COVID-19 diagnosis. All

Table 1. Patient and treatment characteristics

| | | Number | % |
|---|----------------|-----------------|------|
| Age, year, Median \pm SS | | 58.4 \pm 12.3 | |
| Gender | Female | 19 | 55.9 |
| | Male | 15 | 44.1 |
| ECOG Performance Status | 0 | 9 | 26.5 |
| | 1 | 22 | 64.7 |
| | 2 | 3 | 8.8 |
| DM | | 7 | 20.6 |
| HT | | 15 | 44.1 |
| COPD | | 3 | 8.8 |
| Smoking | | 12 | 35.3 |
| Stage | I | 6 | 18.2 |
| | II | 6 | 18.2 |
| | III | 21 | 63.6 |
| RT | Adjuvant | 18 | 52.9 |
| | Curative | 14 | 41.2 |
| | Neoadjuvant | 2 | 5.9 |
| Chemotherapy | | 24 | 70.6 |
| COVID-19 diagnosis | Swap | 27 | 79.4 |
| | Swap + CT | 7 | 20.6 |
| Interval to RT | < 14 days | 14 | 41.2 |
| | \geq 14 days | 20 | 58.8 |
| Exitus | | 9 | 26.5 |
| Interval between RT first fraction and COVID + (day), median \pm SS | | 11,6 \pm 8,4 | |

Notes: DM — Diabetes Mellitus; HT — Hipertension; COPD — Chronic Obstructive pulmonary disease; RT — Radiotherapy.

nasopharyngeal swaps were positive. Lung involvement was observed on 3 of the chest scans. Sixteen patients were hospitalized for COVID-19 treatment, others were followed up at their homes. None of the patients died due to COVID-19 infection, they all had recovery and continued their cancer treatment.

The median interval time to radiotherapy was 14 days (range 10–30 days). While RT treatment of fourteen patients (41.2 %) was interrupted for less than 14 days, RT treatment of twenty (58.8 %) patients was interrupted for 14 days or more. Twenty-one (61.8 %) of the patients had a complete response at the 3rd month, while twenty (64.5 %) of them had a complete response at the 6th month. In the last case, twenty (58.8 %) patients had a complete response, one (2.9 %) had a partial response, two (5.9 %) had distant metastases, two (5.9 %) had progression, while nine (26.5 %) of them had died.

When the patients were analyzed according to their diagnosis, it was found that twelve (35.3 %) of them had breast cancer, seven (20.6 %) of them had lung cancer, four (11.8 %) of them had prostate cancer, two (5.9 %) of them had esophageal cancer, two (5.9 %) of them had pancreatic cancer, two (5.9 %) of them had rectal cancer, two (5.9 %) of them had sarcoma, one (2.9 %) of them had endometrial cancer, one (2.9 %) of them had glioblastoma multiforme

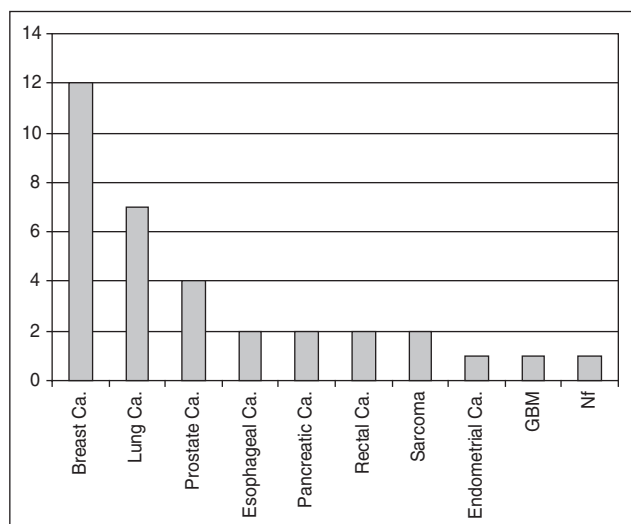


Figure 1. Distribution of patient diagnoses

(GBM), and one (2.9 %) of them had Nasopharyngeal (NF) carcinoma (Fig. 1).

64.3 % of those who interrupted RT for less than fourteen days had a complete response, 7.1 % of them had a partial response, and 28.6 % of them died. On the other hand, complete response was observed in 55 % of those who were interrupted for 14 days or more, distant metastasis in 10 % of them, progression in 10 % of them, and death in 25 % of them. There is no significant difference between RT interval times in the last control status ($p = 0.537$) (Table 2).

Nine of the 34 patients included in the study died and the overall survival rate was 73.5 %. When all patients were evaluated together, the mean survival time was found to be 20.3 months. The 12-month and 15-month survival rates were respectively 90.1 and 72.8 % (Figure 2).

There is a significant difference between the ECOG categories in terms of mean survival ($p = 0.021$). This significant difference is due to the difference between the symptomatic group and the other two stages, and the symptomatic group

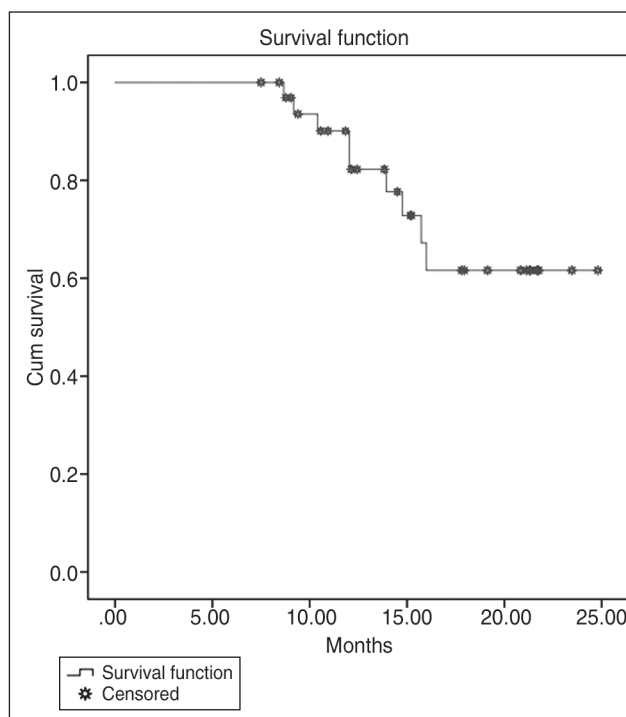


Figure 2. Overall Survival

Table 2. Comparison of the interval given to RT and the last control status

| | Interval to RT | | | | p |
|--------------------|----------------|------|-----------|------|-------|
| | < 14 days | | ≥ 14 days | | |
| | Number | % | Number | % | |
| Complete Response | 9 | 64.3 | 11 | 55.0 | 0.537 |
| Partial Response | 1 | 7.1 | 0 | 0.0 | |
| Distant Metastasis | 0 | 0.0 | 2 | 10.0 | |
| Progression | 0 | 0.0 | 2 | 10.0 | |
| Ex | 4 | 28.6 | 5 | 25.0 | |

Note: Chi-Square analysis was done.

Table 3. Overall Survival and comparison by various parameters

| | | OS | Median | Std error | 95% GA | p |
|----------------|--------|------|--------|-----------|---------------|-------|
| Gender | Female | 73.7 | 20.774 | 1.527 | 17.781–23.767 | 0.643 |
| | Male | 73.3 | 17.207 | 1.334 | 14.592–19.822 | |
| ECOG | 0 | 88.9 | 20.461 | 1.192 | 18.125–22.797 | 0.021 |
| Performance | 1 | 77.3 | 20.759 | 1.514 | 17.792–23.726 | |
| Status | 2 | 0 | 12.811 | 1.663 | 9.552–16.070 | |
| Interval to RT | < 14 | 71.4 | 18.505 | 1.320 | 15.919–21.091 | 0.861 |
| | ≥ 14 | 75 | 19.999 | 1.712 | 16.643–23.355 | |
| Total | | 73.5 | 20.291 | 1.216 | 17.907–22.674 | |

Note: Log Rank (Mantel-Cox) analysis was done.

had a lower mean survival time than the other two stages. There is no significant difference in survival between gender ($p = 0.643$) and the interval between RT ($p = 0.861$) (Table 3).

Discussion

In this study we described both the demographic and clinical characteristics of 34 cancer patients infected with COVID-19 during their radiotherapy process. We reported the cancer treatment outcomes in terms of local recurrence and overall survival.

Bondeson et al. reported 1.3 % COVID-19 incidence in 10 774 cancer patients [9]. COVID-19 incidence was 0.01 % in our cancer patients. These low rates at our clinic may be due to strict precautions taken against COVID-19 in our hospital and clinic.

Breast cancer was the most frequent cancer type in our patient group despite the recent data reporting the lung cancer as the most frequent cancer type [8, 10]. This could have belonged to our patients' female dominance (55.9 %).

The most frequent blood type was A Rh-positive in this study. The association between COVID-19 risk and blood type is controversial in recent studies. Kerbage et al. compared the blood type of 474 patients COVID-19 and reported that A Rh-positive group is higher in COVID-19 positive group compared with the general population ($p < 0.001$) [11]. Donskov et al. compared the blood groups of 12 120 COVID-19 positive patients and 118 801 healthy plasma donors, they reported that blood group A was higher in the infected group compared to uninfected healthy group (41.54 and 34.39 % respectively, $p < 0.05$) [12]. Despite these results Pasangha et al. reported that B blood group has the highest prevalence in COVID-19 positive patients [13].

In this study we didn't observe any significant difference in local control or overall survival belonging to radiotherapy interval time. In a review by Ferriera et al. it was reported that there is a significant relationship between the overall treatment time and locoregional control in head and neck cancers. Loss of local control ranging between 1.2 to 12–14 % due to the radiotherapy interval time [2]. In a study by Perez et al. they reported that overall treatment time had a major impact on pelvic tumor and 10-year cause-specific survival [14]. Our sample size was small, and the patient group was heterogenous, these could be the main reasons why we could not find a relationship between local control

and radiotherapy interval time. ECOG performance status and the primary cancer type were the important parameters for overall survival in our study. Better ECOG performance status was related to better overall survival. The lung cancer diagnosis was related to worse overall survival.

Conclusions

In our study there was no significant relationship between the local control and the radiotherapy interval time in COVID-19 positive cancer patients. More studies with more patient numbers could serve as informative points about this topic.

References

- Rothan H.A., Byrareddy S.N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J. Autoimmun.* 2020. 109. 102433. Epub 2020/03/03. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102433. PubMed PMID: 32113704; PubMed Central PMCID: PMC7127067.
- Gonzalez Ferreira J.A., Jaen Olasolo J., Azinovic I., Jeremic B. Effect of radiotherapy delay in overall treatment time on local control and survival in head and neck cancer: Review of the literature. *Rep. Pract. Oncol. Radiother.* 2015. 20(5). 328–39. Epub 2015/11/10. doi: 10.1016/j.rpor.2015.05.010. PubMed PMID: 26549990; PubMed Central PMCID: PMC7127067.
- Soyfer V., Geva R., Michelson M., Inbar M., Shacham-Shmueli E., Corn B.W. The impact of overall radiotherapy treatment time and delay in initiation of radiotherapy on local control and distant metastases in gastric cancer. *Radiat. Oncol.* 2014. 9. 81. Epub 2014/03/25. doi: 10.1186/1748-717X-9-81. PubMed PMID: 24655942; PubMed Central PMCID: PMC3994343.
- Nowroozi A., Razi S., Sahu K.K., Grizzi F., Arends J., Keshavarz-Fathi M. et al. COVID-19 in Patients with Cancer. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2021. 1318. 315–31. Epub 2021/05/12. doi: 10.1007/978-3-030-63761-3_18. PubMed PMID: 33973186.
- Onder G., Rezza G., Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA.* 2020. 323(18). 1775–6. Epub 2020/03/24. doi: 10.1001/jama.2020.4683. PubMed PMID: 32203977.
- van de Haar J., Hoes L.R., Coles C.E., Seamon K., Frohling S., Jager D. et al. Caring for patients with cancer in the COVID-19 era. *Nat. Med.* 2020. 26(5). 665–71. Epub 2020/05/15. doi: 10.1038/s41591-020-0874-8. PubMed PMID: 32405058.

7. Meattini I., Franco P., Belgioia L., Boldrini L., Botticella A., De Santis M.C. et al. Radiation therapy during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic in Italy: a view of the nation's young oncologists. *ESMO Open*. 2020. 5(2). Epub 2020/04/17. doi: 10.1136/esmoopen-2020-000779. PubMed PMID: 32295769; PubMed Central PMCID: PMC7199912.

8. Zhang L., Zhu F., Xie L., Wang C., Wang J., Chen R. et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann. Oncol.* 2020. 31(7). 894-901. Epub 2020/04/01. doi: 10.1016/j.annonc.2020.03.296. PubMed PMID: 32224151; PubMed Central PMCID: PMC7270947.

9. Bondeson L., Thulin A., Ny L., Levin M., Svensson J., Lindh M. et al. Clinical outcomes in cancer patients with COVID-19 in Sweden. *Acta Oncol.* 2021. 1-8. Epub 2021/09/18. doi: 10.1080/0284186X.2021.1973679. PubMed PMID: 34530692.

10. Dai M., Liu D., Liu M., Zhou F., Li G., Chen Z. et al. Patients with Cancer Appear More Vulnerable to SARS-CoV-2: A Multicenter Study during the COVID-19 Outbreak. *Cancer Discov.* 2020. 10(6). 783-91. Epub 2020/04/30. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-0422. PubMed PMID: 32345594; PubMed Central PMCID: PMC7309152.

11. Kerbage A., Haddad S.F., Nasr L., Riachy A., Mekhael E., Nassim N. et al. Impact of ABO and Rhesus blood groups on

COVID-19 susceptibility and severity: A case-control study. *J. Med. Virol.* 2021. Epub 2021/11/11. doi: 10.1002/jmv.27444. PubMed PMID: 34755349; PubMed Central PMCID: PMC8662239.

12. Donskov S.I., Bulanov A.Y., Simarova I.B., Belyakova V.V., Mayorova O.A., Kravtsova E.A. et al. ABO and rhesus blood groups as a risk factor for ARVI COVID-19. *Klin. Lab. Diagn.* 2021. 66(11). 661-5. Epub 2021/12/10. doi: 10.51620/0869-2084-2021-66-11-661-665. PubMed PMID: 34882350.

13. Pasangha E., Dhali A., D'Souza C., Umesh S. Are blood groups related to the distribution and severity of COVID-19? A cross-sectional study in a tertiary care hospital in South India. *Qatar. Med. J.* 2021. 2021(3). 63. Epub 2021/12/11. doi: 10.5339/qmj.2021.63. PubMed PMID: 34888199; PubMed Central PMCID: PMC8627574.

14. Perez C.A., Grigsby P.W., Castro-Vita H., Lockett M.A. Carcinoma of the uterine cervix. I. Impact of prolongation of overall treatment time and timing of brachytherapy on outcome of radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995. 32(5). 1275-88. Epub 1995/07/30. doi: 10.1016/0360-3016(95)00220-S. PubMed PMID: 7635767.

Received 24.12.2021

Revised 18.01.2022

Accepted 25.01.2022 ■

Information about authors

Yasemin Güzle Adas, MD, Department of Radiation Oncology, Mehmet Akif Ersoy, 06200, Yenimahalle, Ankara, Turkey; e-mail: yaseminadas@gmail.com; contact phone: +9085054989107
Esra Kekilli, MD, Department of Radiation Oncology, Mehmet Akif Ersoy, 06200, Yenimahalle, Ankara, Turkey; e-mail: ekekilli@hotmail.com

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

Y.G. Adaş, E. Kekilli

Dr Abdurrahman Yurtaslan Ankara Oncology Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

Наш досвід променевої терапії під час пандемії COVID-19

Резюме. Актуальність. COVID-19 є серйозною проблемою громадського здоров'я, оскільки в березні 2020 року Всесвітня організація охорони здоров'я оголосила його пандемією. Пацієнти з супутніми захворюваннями та раком частіше хворіють на COVID-19. **Матеріали та методи.** Це ретроспективне дослідження було проведено у клініці радіаційної онкології для оцінки захворюваності на COVID-19, прогнозу та впливу на променеву терапію. До нього увійшли пацієнти відділення радіаційної онкології, інфіковані COVID-19, які отримували променеву терапію з березня 2020 року по травень 2021 року. **Результати.** Захворюваність на COVID-19 у нашій клініці становить 0,01. У дослідження включено 15

чоловіків (44,1 %) і 19 жінок (55,9 %). Середній вік пацієнтів становив 58,4 року. Існує значна різниця за категоріями ECOG щодо середньої виживаності ($p = 0,021$). **Висновки.** Радіотерапія відіграє важливу роль у лікуванні раку. Безперервність променевої терапії без будь-яких інтервалів важлива для відповіді на лікування. Слід ретельно спостерігати за пацієнтами, радіотерапія яких була перервана через інфекцію COVID-19. Щоб уникнути інтервалів у променевій терапії через інфекцію COVID-19 протягом періоду пандемії, в усіх пацієнтів перед радіотерапією слід отримати зразок мазка для діагностики COVID-19.

Ключові слова: COVID-19; рак; променева терапія

UDC 539.25:577.35

DOI: <https://doi.org/10.22141/2663-3272.5.1.2022.74>

Ting Chen¹, Ruiting Chen^{1,2}, Lijing Guo¹, Mahmut Kemal Ozbilgin³, Cengiz Kurtman⁴,
Guofu Zhou^{1,2}, Eser Metin Akinoglu¹, Michael Giersig^{1,5}

¹International Academy of Optoelectronics at Zhaoqing, South China Normal University, Zhaoqing, Guangdong, China

²Guangdong Provincial Key Laboratory of Optical Information Materials and Technology & Institute of Electronic Paper Displays, South China Academy of Advanced Optoelectronics, South China Normal University, Guangzhou, 510006, People's Republic of China

³Department of Histology and Embryology, Faculty of Medicine, Celal Bayar University, Uncubozköy, Manisa, Turkey

⁴Department of Radiation Oncology, Faculty of Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey

⁵Institute of Fundamental Technological Research, Polish Academy of Sciences, 02-106, Warsaw, Poland

Scanning electron microscope study of HeLa cell growth on vertically-aligned multi-walled carbon nanotube scaffolds

Abstract. Cell cultures are important for cancer and biological research. We investigate the growth of adhering HeLa cells on nanostructured, vertically aligned, multi-walled carbon nanotube (VA-MWCNTs) scaffolds versus polished silicon surfaces using scanning electron microscopy (SEM). VA-MWCNT scaffolds were grown by plasma enhanced chemical vapor deposition. Both surfaces were sterilized by UV light irradiation and placed in a petri dish prior to cell culturing for 5 hours and 24 hours, respectively. Afterwards, the cells were chemically fixed to enable morphology characterization using an SEM. The results showed that a larger amount of cells grew on the surface of VA-MWCNT scaffolds compared to polished silicon wafers. Filamentous pseudopodia of HeLa cells were found on the surface of both types of silicon wafers. The HeLa cells showed different morphological characteristics on VA-MWCNTs at different culture times *in vitro*, which may be related to the division cycle of the HeLa cells. It seems that the VA-MWCNT scaffold affects the cell division cycle, which could explain the change in morphology. In conclusion, MWCNTs promoted the proliferation and growth of HeLa cells and also influenced the direction and morphology of cell growth.

Keywords: HeLa cells; multi-walled carbon nanotubes; scaffolds; scanning electron microscopy

Introduction

For cancer and biological research, the HeLa cell line is the first human cell line established through *in vitro* culture, and since 1952, this cell line has become the most widely studied human cell line in biology [1]. HeLa cells are cervical cancer cells derived from Henrietta Lacks, an African-American woman who died of cancer in 1951. Apoptosis is disabled in these cells so they do not age to death and can multiply and divide indefinitely, growing rapidly [2]. HeLa cells are adhering growing cells and the most common method for their cell culturing is the use of plastic petri dish cultures. After a certain period of culturing time, HeLa cells attach to the bottom of the petri dish for proliferation and growth.

Nomura et al. previously reported using nanosheets as a new culture dish for HeLa cells, combining nanotechnology with the field of biotechnology, (unnecessary coma) and found that the cell proliferation pattern on the surface nanosheets was the same as in the traditional culture method, but the cell adhesion pattern was different [3]. Data showed that nanomaterials can control the attachment of cells and have the ability to alter tissue growth.

In this context, carbon nanotubes have been explored as a nanomaterial based scaffold [4]. Carbon nanotubes (CNTs) are an allotrope of carbon and consist of hollow cylinders of wrapped graphene sheaths with a length of up to several microns and a diameter of several nanometers [5]. Since CNTs were first discovered as a new type of ar-

tificial carbon by Iijima in 1991 [6], they have been widely used in industrial products, nanoelectronics, biomedicine and other fields due to their unique physical and chemical properties [7, 8]. A sub-class of CNTs are multi-walled carbon nanotubes (MWCNTs), which feature several graphene sheet layers and can also exhibit bamboo-like ultra-structure [7]. CNTs have unique mechanical properties, electrical properties and chemical stability [8]. Because of this special combination of properties, CNTs have been used as biosensors, DNA assembly scaffolds and substrates for cell growth and adhesion in tissue engineering [9–12]. For cell adhesion in tissue engineering, the compatibility and non-toxicity of CNTs to biological tissues should be considered. So far, non-toxic studies of carbon nanotubes have been controversial. For example, Magrez et al. found that CNTs are toxic to cells, while MWCNTs have the least toxicity in nanofibers and nanoparticles [13]. Kurantowicz et al. pointed out that carbon structures (graphite, graphene oxide, and diamond) are highly biocompatible and non-toxic to biological tissues [14]. Carbon nanotubes can be applied to the study of cell adhesion, in which the CNTs can be used as scaffolds to interact with cells and make cells adhere to the CNT scaffolds, thus affecting cell division [15].

It was shown that MWCNTs can shape three-dimensional scaffold structures, which is indispensable for maintaining cell growth and differentiation [16]. King et al. studied the relationship between scaffolds synthesized by the arrangement of CNTs and cartilage tissue, and the study showed that chondrocytes could grow effectively on carbon nanotubes, and carbon nanotubes had a morphological structure suitable for chondrocyte growth [17]. Holy et al. explored the adhesion, proliferation and differentiation of pluripotent stem cells on MWCNTs, and found that cell adhesion to the glass surface of multi-walled carbon nanotubes coating increased, and multi-walled carbon nanotubes would help guide the differentiation of pluripotent stem cells for tissue engineering purposes [11]. However, few reports have been reported on the interaction between multi-walled carbon nanotubes and HeLa cells.

In this study, we use vertically aligned MWCNT scaffolds for in-vitro HeLa cell culturing, and use electron microscopy to explore the growth, morphology and adhesion of the HeLa cells to the nanostructured MWCNT scaffold versus a flat polished Si control surface. The HeLa cells are generally elongated and spindle-shaped, but few studies have explored the morphological characteristics of HeLa cells on corrugated surfaces. The HeLa cell samples were chemically fixed to conduct electron microscopy, and the growth density and adhesion of the cells to the MWCNTs was characterized. The morphological characteristics of the HeLa cells changed in different culture periods, which can be related to the division cycle of the HeLa cells.

Materials and methods

Scaffold Synthesis

The MWCNT based nanostructured scaffold was produced by plasma-enhanced chemical vapor deposition (PECVD) to obtain vertically aligned MWCNTs on flat silicon surfaces [18]. The growth follows the vapor-liquid-solid method (VLS), a common mechanism in one-dimensional

nanostructure synthesis [19]. It employs liquid nickel droplets, which are used as a catalyst to form solid MWCNTs from decomposed acetylene (C_2H_2) gas admixed with ammonia (NH_3) carrier gas [20]. The growth of MWCNTs by PECVD was thoroughly described by Ren et al. [21]. We used a 10 nm thick nickel film, which was deposited by electron beam evaporation, and dewetted this film into Ni nanodroplets at 800 °C. Vertical MWCNT growth results from the directional bombardment of positive ions onto the sample surface in the direct-current plasma (DCP), where the nickel catalyst particles protect the MWCNT body from this physical etching effect. This process is highly dependent on parameters including temperature, precursor gases and their ratio, system pressure, plasma power, catalyst material and growth time. In this study these parameters were 800 °C temperature, 20 W plasma power, employing 50 sccm C_2H_2 to 200 sccm NH_3 gas flow, the pressure was 1kPa and the growth time was 30 minutes.

Cell Harvest and in vitro Culture

HeLa cells grow in a nutritionally complete synthetic medium, consisting of 89 % DMEM (Hyclone, high glucose culture medium), 10 % inactivated fetal bovine serum (Hyclone), and 1 % penicillin-streptomycin double antibody (Macklin). First, the medium is pre-heated to 37 °C. After that 10 mL culture medium was added to the cell suspension and centrifuged for 5 min at 1000 rpm. After centrifugation, the supernatant was discarded and 1 mL culture medium was added before transferring the cell suspension to a culture flask with unsealed T25 port. A volume of 5 mL culture solution was added and gently shook to evenly mix the cell suspension. Cell culturing was conducted in an incubator containing 5 % CO_2 at 37 °C and the medium was changed once a day during culturing.

During cell passage, the old medium was sucked out and trypsin/EDTA (Sigma) 2 mL was added for digestion and were observed under a microscope. When the cells become round, they were added into the medium twice as fast to neutralize them, so as to avoid excessive digestion and death of the cells. Then cell suspension was collected and placed in a centrifuge tube and centrifuged at 1000 rpm for 5 min. After centrifugation, the supernatant was removed and 1 mL of new culture medium was added for cell resuspended. For cell counting, 10 μ L cell suspension and 10 μ L Trypan blue dye (Gibco) were mixed 1 : 1, then 10 μ L mixed liquid was dropped onto the cell counting plate, and the number of cells was calculated as 2.71×10^6 cells, and the cell survival rate was about 90 %.

The MWCNT scaffold and silicon wafers were disinfected with UV light for half an hour before being placed into a 60 mm petri dish. Finally, the cell suspension was transferred to the petri dish, and proper amount of fresh culture medium was added until the scaffold and the upper surface of the substrate were immersed, and placed into the incubator at 37 °C, 5 % CO_2 , 95 % air and 100 % humidity.

SEM Analysis of Cells Cultured on the MWCNTs-Based Scaffold

After 5 hours and 24 hours of culture time respectively, the petri dish was taken out, the culture medium was re-

moved, and the MWCNT scaffold and silicon wafer surface were rinsed with PBS (Biosharp). To prepare the samples for scanning electron microscopy the HeLa cells were chemically fixed [22]. The MWCNT scaffolds and silicon wafers were first immersed in 25 % glutaraldehyde fixative precooled to 5 °C (Damas-beta). After fixation at 5 degrees for 2 hours, the fixator was desorbed by adding and soaking them in 3 mL PBS for 10 min each, twice. The sample was then dehydrated by placing the sample sequentially through a series of ethanol to water solutions (30 %, 50 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, and 100 % volume by volume) for 15 minutes each. Hexamethyldisilazane (HMDS Aladdin) was to dry the sample. First, the sample were transferred from 100% ethanol to 1 : 2 HMDS : 100% ethanol solution and were soaked for 20 minutes. The samples were transferred to a fresh 2 : 1 HMDS : ethanol solution and soaked for another 20 min. Then the samples were transferred into 100% HMDS and were left to soak for 20 minutes. This was repeated and the samples remained in HMDS overnight. Finally, the HMDS was evaporated and the samples are ready for Scanning electron microscopy for imaging. The surface of the sample was characterized using a ZEISS Sigma 500 SEM, and the geometry of the MWNTS was characterized by image analysis software (Nano Measurer 1.2).

Results

Vertically Aligned MWCNT Scaffold growth

Vertically aligned MWCNTs were grown on polished silicon substrates and characterized by SEM as shown Fig. 1. Two different perspectives are shown, i.e. a 45° tilted view (Fig. 1A and B) and a top view Fig. 1C. From the tilted view, it is clear, that the MWCNTs are straight and aligned in parallel in respect to each other. Furthermore, the top view confirms the vertical alignment of the MWCNTs in respect to the Si substrate surface, which can be concluded from the MWCNT bodies being concealed by their apex. The average length of the MWCNTs is $L = 1.591 \mu\text{m}$, which we extracted from the tilted view images applying trigonometric considerations, and their average diameter $D = 124 \text{ nm}$, which was obtained from Fig. 1C. Similar, the

average nearest neighbor distance $d = 152 \text{ nm}$ was calculated using particle analysis software tools. The apex of the MWCNTs appears bright due to the nickel catalyst particles encapsulated at the MWCNT tips.

HeLa Cell Culture on the Vertically Aligned MWCNTs Scaffold vs. polished Si

HeLa cells were incubated for 5 and 24 hours on the vertically aligned MWCNT based scaffolds. At the same time, HeLa cells were also incubated on polished Si substrated as the control group. After the incubation time, the cells were fixed for SEM imaging. We coated these biological sample with a 10 nm Au metal film to improve their electrical conductivity to avoid electrostatic charging artifacts during SEM imaging. Even though, this thin coating increases the thickness of very small features, the morphology of the cells can be observed without meaningful alterations. We observe the cultured HeLa cells at different magnifications to comprehensively illustrate their growth and adhesion on the two distinct surfaces at different culturing times.

After culturing, we observe adhered cells on both surfaces shown in Fig. 2 at 300x magnification. HeLa cells, which were cultivated for 5 h, are shown in Fig. 2A and B for the VA-MWCNT scaffold and the polished silicon substrate, respectively. The cells grown on the VA-MWCNT scaffold exhibit a mostly fusiform morphology indicated by *arrow a*, and some are slightly flattened, epithelioid cell as indicated by *arrow b* (Fig. 2A). In contrast, the cells grown on polished silicon are mostly of spherical morphology (Fig. 2B) as indicated by *arrow c*. The overall number of cells is comparable on both substrates with moderate density and free substrate area. When the cell culture time is extended to 24 h, it is evident that more cells grow on the surface of both surfaces. On the VA-MWCNT based scaffold the HeLa cells feature have a round shape, can clearly be distinguished, and cover almost the entire surface as shown in Fig. 2C. However, the cells did not uniformly spread and grow on the polished silicon wafers, and the cells with spherical morphology that were observed after 24 h

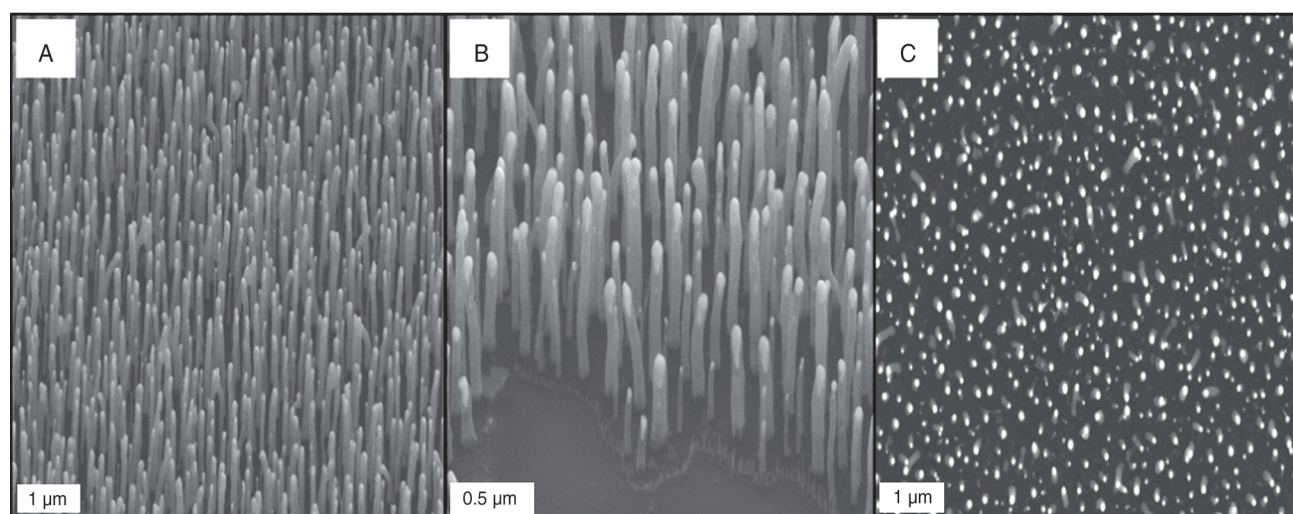


Figure 1. Scanning electron microscopy (SEM) images of VA-MWCNTs imaged (A, B) at a 45° inclination angle and (C) in a top view along the substrate normal

culturing became larger and of flattened fusiform morphology (Fig. 2D). Furthermore, these cells seem to be intertwined, making it impossible to distinguish individual cells. On both substrates, the overall size of the cells increases with culturing time and their shape changes from elongated spindle and spherical shapes towards flat spindle morphology.

SEM images at 2 kx magnification reveal the detailed morphology of the individual HeLa cells. As shown in

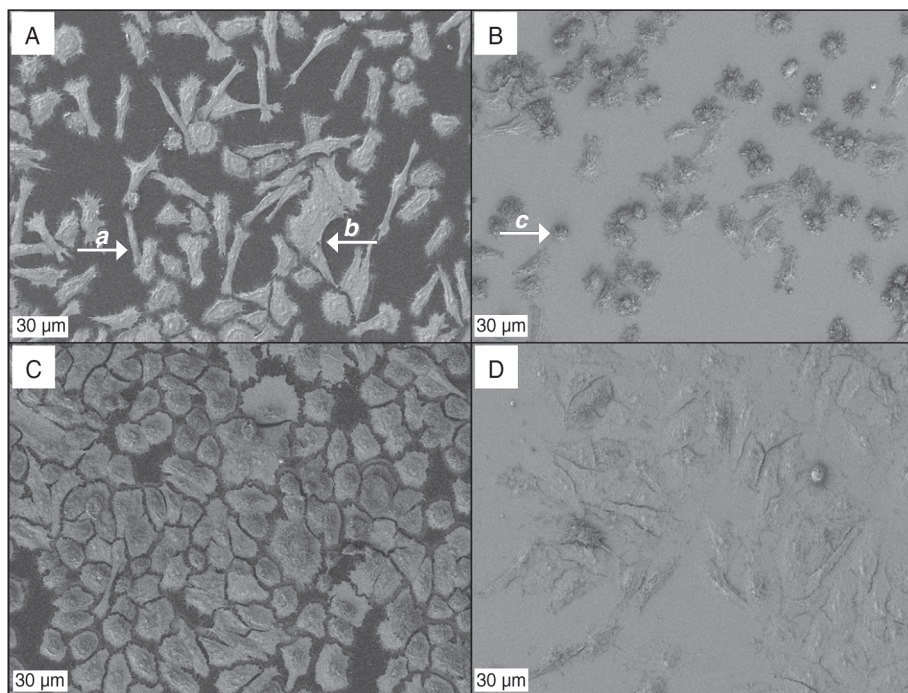


Figure 2. SEM results of 5 h HeLa cell culture samples after coating: (A) surface of MWCNTs silicon wafers (B) Silicon wafer polishing surface. SEM results of 24 h HeLa cell culture samples after coating: (C) the surface of MMWCNTs silicon wafers (D) Silicon wafer polishing surface

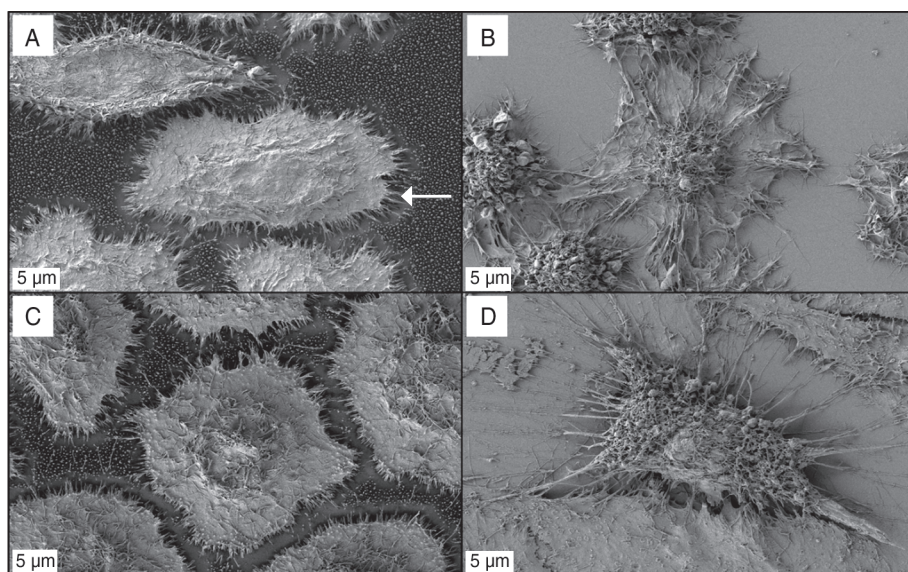


Figure 3. HeLa cells were cultured for 5 h: (A) MWCNTs silicon wafer surface, (B) Silicon wafer polishing surface. Extend cell culture time to 24 h: (C) MWCNTs silicon wafer surface, (D) Silicon wafer polishing surface. Arrow: Filamentous pseudopodia

Fig. 3, the HeLa cells adhere differently on the surface of the two different substrates after 5 h culturing time. Filamentous pseudopodia (arrow) extended from the cell body and attached to individual VA-MWCNTs on the MWCNT based scaffold (Fig. 3A). These filamentous pseudopodia don't spatially extend far from the cell body and entangle between the pseudopodia of neighboring cells. In contrast, the HeLa cells cultured on polished silicon extend longer filamentous pseudopodia, which also entangle between neighboring cells (Fig. 3B).

When the cell culture time was extended to 24 h, it was found that the morphology of the cells changed. The cells on the VA-MWCNT showed a round shape (Fig. 3C), and the cells on the polished silicon wafer were not only spherical, but also flattened (Fig. 3D). At this magnification, the more flattened cell morphology of the HeLa cells on polished silicon vs. a more spherical cell morphology on VA-MWCNT based scaffolds is evident. The contours of the cell surface are very irregular, which is more pronounced for the HeLa cells grown on polished silicon substrates.

When the magnification of the microscope was adjusted to 5 kx, the growth of the filopodial prosthetic foot ends after 5 h and 24 h culture in HeLa cells could be seen, as shown in Fig. 4. It can be seen that the pseudopodia pull on the tips of the VA-MWCNTs immediately adjacent to the cell body (arrow) and some pseudopodia extend further outward along the tips of individual MWCNTs and showing bifurcations at their ends (Fig. 4 A, C). The pseudopodia of the HeLa cells grown on polished silicon are longer and slender featuring similar tapered and bifurcated ends (Fig. 4B, D). From this magnification, the filamentous pseudopodia of the cells did not change the way they clung to the base over time.

Discussion

Bright contrast nickel catalyst particles at the top of the MWCNTs could be seen in (Fig. 1C), resulting from the tip-growth tip of each MWCNTs. Previously it was indicated that

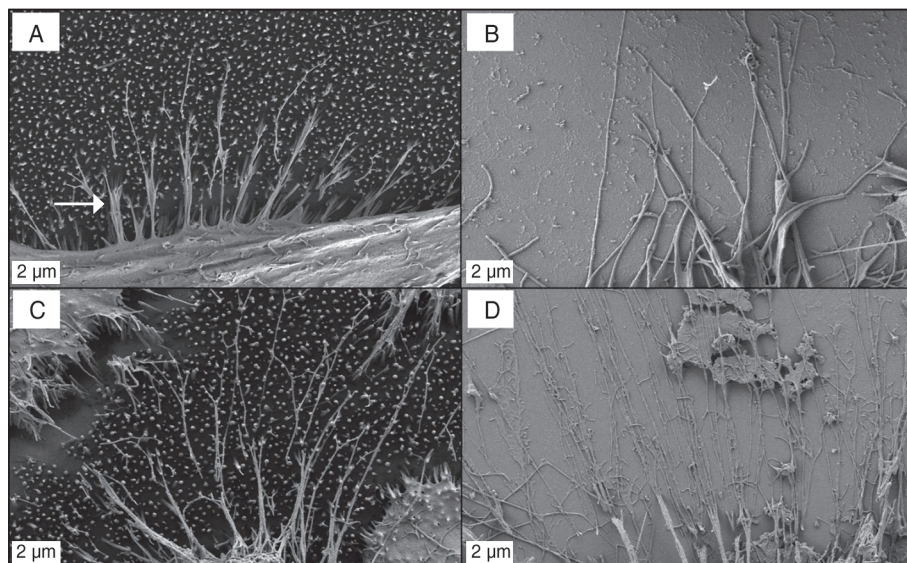


Figure 4. Filopodia observed under SEM at 5 h of Hela cell culture: (A) MWCNTs silicon wafer surface, (B) Silicon wafer polishing surface. Extend cell culture time to 24 h: (C) MWCNTs silicon wafer surface, (D) Silicon wafer polishing surface. Arrow: Filamentous pseudopodia

despite the high nickel content in such scaffolds, there was no cytotoxic effect on chondrocytes, which may be due to the fact that nickel particles were encapsulated in MWCNTs, forming a barrier between nickel particles and chondrocytes [16]. This explains why these scaffold show no toxic effect to the Hela cells in this work.

The overall number of cells is comparable on both substrates with moderate density and free substrate area for short culture times of 5 h (Fig. 2A, B). After 24 h of cell culture, the number of cells on the MWCNTs site was significantly higher than that on the polished silicon wafer (Figure 2C, D), which indicates that the MWCNTs substrates are more favorable for the proliferation and growth of Hela cells. It is known that the cell surface morphology of Hela cell line was closely related to the DNA synthesis cycle in the nucleus [23]. The cell cycle is divided into intercellular phase and mitotic phase. DNA replication occurs during the intercellular phase (G_1 , S, G_2), followed by mitosis. Attachment and diffusion usually occurs in the stages of the preparation for protein synthesis, protein synthesis and preparation for mitosis (G_1 , S or G_2). It can be said that in the early stage of cell proliferation, cells may be spherical [24]. With the increase of culture time, cell proliferation and growth the cell volume changes, and the spherical shape gradually fades to a flake shape (Fig. 2C, D). Cells in synchronous culture had different morphologies in Fig. 2, indicating that not all cells grew synchronously and had the characteristic appearance of the same period. Under the same culture time, the morphology of Hela cells in different substrates was different. It can be seen from (Fig. 2A) and (Fig. 2B) that the cells on the base of MWCNTs were flattened earlier. It seems that the MWCNTs have a beneficial effect on the cell growth cycle, which might be one of the reasons for the larger number of cells growing on the substrate of MWCNTs at the same culture time. From (Fig. 3C, D), it was found that the individual cells on the substrate of MWCNTs were more

easily distinguished, whereas the individual cells on the polished silicon wafers were intertwined. It may be that MWCNTs allow individual cells to cling to scaffolds instead of entangling with each other.

The cells are believed to adhere to the basal surface and grow due to the attachment of filopodia. However, it was evident that the filopodia of the cells on the surface of polished silicon wafers (Fig. 3B, D) extended longer than those on the basal surface of MWCNTs (Fig. 3A, C). It is possible that the presence of a scaffold allows filopodia to attach to a nearby scaffold and cells to grow easier on such a substrate. For polished silicon wafers without a scaffold, the filamentous pseudopodia of the

cells may need to be clamped farther to allow the cells to grow closer to the substrate.

Conclusions

In this paper, the growth of Hela cells on the surface of silicon wafers containing MWCNTs was studied by scanning electron microscopy and compared with that of ordinary polished silicon wafers. It was shown that MWCNTs were useful for Hela cell growth. The number of cells growing on the surface of silicon wafers on MWCNTs was higher than that on the ordinary polished silicon wafer surfaces. Over the same culture time period, there were significant differences in cell morphology on these surfaces. The cell growth morphology is related to the stage of DNA replication. Hela cell globules may appear in the early G_1 and mitotic stages of intercellular phase. The interaction between cell extension and carbon nanotubes led to changes in cell morphology and growth direction. MWCNTs may also play a role as a cell growth promoter, accelerating cell proliferation and division. This causes the cells to multiply and divide earlier than those grown on normal silicon wafers, resulting in a flattened state. Overall, MWCNTs provide a good scaffold for the growth of Hela cells. Furthermore, the interaction between carbon nanotubes and biological tissues is beneficial for fast cell growth.

References

1. Landry J.J.M., Pyl P.T. et al. *The Genomic and Transcriptional Landscape of a HeLa Cell Line. G3 (Bethesda)*. 2013. 3(8). 1213-1224. <https://doi.org/10.1534/g3.113.005777>.
2. Lyapun. I.N., Andryukov. B.G., Bynina M.P. *HeLa Cell Culture: Immortal Heritage of Henrietta Lacks. Mol. Genet. Microbiol. Virol*. 2019. 34(4). 195-200. <https://doi.org/10.3103/S0891416819040050>.
3. Nomura S., Kojima H., Ohyabu Y., Kuwabara K., Miyachi A., Uemura T. *Cell Culture on Nanopillar Sheet: Study of HeLa Cells on Nanopillar Sheet. Jpn. J. Appl. Phys.* 2005. 44(37). L1184-L1186. <https://doi.org/10.1143/JJAP.44.L1184>.

4. Firkowska I., Olek M., Pazos-Perz N., Rojas-Chapana J., Giersig M. Highly Ordered MWNT-Based Matrixes: Topography at the Nanoscale Conceived for Tissue Engineering. *Langmuir*. 2006. 22(12). 5427-5434. <https://doi.org/10.1021/la053067e>.
5. Edwards S.L., Church J.S., Werkmeister J.A., Ramshaw J.A.M. Tubular Micro-Scale Multiwalled Carbon Nanotube-Based Scaffolds for Tissue Engineering. *Biomaterials*. 2009. 30(9). 1725-1731. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2008.12.031>.
6. Lijima S. Helical microtubules of graphitic carbon. *Nature*. 1991. 354(6348). 56-58. <https://doi.org/10.1038/354056a0>
7. Bottini M., Bruckner S., Nika K., Bottini N., Bellucci S., Magrini A., Bergamaschi A., Mustelin T. Multi-Walled Carbon Nanotubes Induce T Lymphocyte Apoptosis. *Toxicol. Lett*. 2006. 160(2). 121-126. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2005.06.020>.
8. Zhang X., Wang X., Lu Q., Fu C. Influence of Carbon Nanotube Scaffolds on Human Cervical Carcinoma HeLa Cell Viability and Focal Adhesion Kinase Expression. *Carbon*. 2008. 46(3). 453-460. <https://doi.org/10.1016/j.carbon.2007.12.015>.
9. Correa-Duarte M.A., Wagner N., Rojas-Chapana J., Morszeck C., Thie M., Giersig M. Fabrication and Biocompatibility of Carbon Nanotube-Based 3D Networks as Scaffolds for Cell Seeding and Growth. *Nano Lett*. 2004. 4(11). 2233-2236. <https://doi.org/10.1021/nl048574f>.
10. Abarrategi A., Gutierrez M.C., Moreno-Vicente C., Hortigüela M.J., Ramos V., Lopez-Lacomba J.L., Ferrer M.L., Del Monte F. Multiwall Carbon Nanotube Scaffolds for Tissue Engineering Purposes. *Biomaterials*. 2008. 29(1). 94-102. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2007.09.021>.
11. Holy J., Perkins E., Yu X. Adhesion, Proliferation and Differentiation of Pluripotent Stem Cells on Multi-Walled Carbon Nanotubes. *IET Nanobiotechnol*. 2011. 5(2). 41-46. <https://doi.org/10.1049/iet-nbt.2010.0014>.
12. Akinoglu E.M., Özbilgin K., Kilicaslan Sonmez P., Özkut M.M., Giersig M., Inan S., Gumustepe E., Kurtman C. Biocompatibility of vertically aligned multi-walled carbon nanotube scaffolds for human breast cancer cell line MDA-MB-231. *Progress in Biomaterials*. 2017. 6(4). 189-196. <https://doi.org/10.1007/s40204-017-0078-6>
13. Magrez A., Kasas S., Salicio V., Pasquier N., Seo J.W., Celio M., Catsicas S., Schwaller B., Forro L. Cellular Toxicity of Carbon-Based Nanomaterials. *Nano Lett*. 2006. 6. 1121-1125. <https://doi.org/10.1021/nl060162e>.
14. Kurantowicz N., Strojny B., Sawosz E., Jaworski S., Kutwin M., Grodzik M., Wierzbicki M., Lipińska L., Mitura K., Chwalibog A. Biodistribution of a High Dose of Diamond, Graphite, and Graphene Oxide Nanoparticles After Multiple Intraperitoneal Injections in Rats. *Nanoscale Res. Lett*. 2015. 10(1). 398. <https://doi.org/10.1186/s11671-015-1107-9>.
15. Sosnowska M., Sawosz E., Kutwin M., Chwalibog A. Carbon nanoscaffolds for fibroblast and hepatocellular carcinoma cells adhesion, migration and regeneration. *Biomaterials*. 2017. 143(20). 58.
16. Trzeciak T., Rybka J.D., Akinoglu E.M., Richter M., Kaczmarek J., Giersig M. In Vitro Evaluation of Carbon Nanotube-Based Scaffolds for Cartilage Tissue Engineering. *J. Nanosci. Nanotechnol*. 2016. 16(9). 9022-9025. <https://doi.org/10.1166/jnn.2016.12733>.
17. King A., MattaDomjan B., Large M.J., Matta C., Ogilvie S.P., Bardi N., Byrne H., Zakhidov A., Jurewicz I., Vellio E.G., Lewis R., LaRagione R., Dalton A.B. Pristine carbon nanotube scaffolds for the growth of chondrocytes. *Journal of Materials Chemistry B*. 2017. <https://doi.org/10.1039/C7TB02065A>.
18. Ren Z.F., Huang Z.P., Xu J.W., Wang J.H., Bush P., Siegal M.P., Provencio P.N. Synthesis of large arrays of well-aligned carbon nanotubes on glass. *Science*. 1988. 282(5391). 1105.
19. Wagner R.S., Ellis W.C. Vapor-liquid-solid mechanism of single crystal growth. *Appl. Phys. Lett*. 1964. 4(5). 89-90. <https://doi.org/10.1063/1.1753975>.
20. Meyyappan M., Delzeit L., Cassell A., Hash D. Carbon Nanotube Growth by PECVD: A Review. *Plasma Sources Sci. Technol*. 2003. 12(2). 205-216. <https://doi.org/10.1088/0963-0252/12/2/312>.
21. Ren, Z., Lan, Y., Wang, Y. Aligned carbon nanotubes: physics, concepts, fabrication and devices. *NanoSci. Technol*. 2013. https://doi.org/10.1007/978-3-642-30490-3_3.
22. Kashi A.M., Tahermanesh K., Chaichian S., Joghataei M.T., Tavangar S.M., Najafabadi, A.S.M., Lotfibakhshairesh N., Pour S., Anvari-Yazdi A.F., Abed S.M. How to Prepare Biological Samples and Live Tissues for Scanning Electron Microscopy (SEM). *Galen Medical Journal*. 2014. 3(2). 63-80.
23. Lundgren E., Roos G. Cell Surface Changes in HeLa Cells as an Indication of Cell Cycle Events. *Cancer Research*. 1976. 36. 4044-4051.
24. Porter K.R., Fonte V., Weiss G. A Scanning Microscope Study of the Topography of HeLa Cells. *Cancer Research*. 1974. 34(6). 1385-1394.

Received 20.01.2022

Revised 02.02.2022

Accepted 09.02.2022 ■

Information about authors

Ting Chen, International Academy of Optoelectronics at Zhaoqing, South China Normal University, Zhaoqing, Guangdong, China
 Ruiting Chen, International Academy of Optoelectronics at Zhaoqing, South China Normal University, Zhaoqing, Guangdong, China; Guangdong Provincial Key Laboratory of Optical Information Materials and Technology & Institute of Electronic paper Displays, South China Academy of Advanced Optoelectronics, South China Normal University, Guangzhou, 510006, People's Republic of China
 Lijing Guo, International Academy of Optoelectronics at Zhaoqing, South China Normal University, Zhaoqing, Guangdong, China
 Mahmut Kemal Özbilgin, Department of Histology and Embryology, Faculty of Medicine, Celal Bayar University, Uncubozköy, Manisa, Turkey; <https://orcid.org/0000-0001-6627-5443>
 Cengiz Kurtman, Department of Radiation Oncology, Faculty of Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey; <https://orcid.org/0000-0001-9865-2370>
 Guofu Zhou, International Academy of Optoelectronics at Zhaoqing, South China Normal University, Zhaoqing, Guangdong, China; Guangdong Provincial Key Laboratory of Optical Information Materials and Technology & Institute of Electronic paper Displays, South China Academy of Advanced Optoelectronics, South China Normal University, Guangzhou, 510006, People's Republic of China
 Eser Metin Akinoglu, International Academy of Optoelectronics at Zhaoqing, South China Normal University, Zhaoqing, Guangdong, China; e-mail: e.a@fu-berlin.de; <https://orcid.org/0000-0002-0463-5543>
 Michael Giersig, International Academy of Optoelectronics at Zhaoqing, South China Normal University, Zhaoqing, Guangdong, China; Institute of Fundamental Technological Research, Polish Academy of Sciences, 02-106, Warsaw, Poland

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

Information about funding. The research leading to these results has been funded by the Guangdong Innovative and Entrepreneurial Team Program (no. 2016ZT06C517).

Ting Chen¹, Ruiting Chen^{1,2}, Lijing Guo¹, Mahmut Kemal Ozbilgin³, Cengiz Kurtman⁴, Guofu Zhou^{1,2}, Eser Metin Akinoglu¹, Michael Giersig^{1,5}

¹Міжнародна академія оптоелектроніки в Чжаоціні, Південно-китайський педагогічний університет, м. Чжаоцін, провінція Гуандун, Китай

²Ключова лабораторія оптичних інформаційних матеріалів та технологій провінції Гуандун та Інститут електронних паперових дисплеїв, Південно-китайська академія передової оптоелектроніки, Південно-китайський педагогічний університет, м. Гуанчжоу, Китайська Народна Республіка

³Кафедра гістології та ембріології, медичний факультет, Університет Джелал Баяр, Ункубозкой, м. Маніса, Туреччина

⁴Відділення радіаційної онкології, медичний факультет, Університет Анкари, м. Анкара, Туреччина

⁵Інститут фундаментальних технологічних досліджень Польської академії наук, м. Варшава, Польща

Дослідження росту клітин Hela під скануючим електронним мікроскопом на вертикально вирівняних каркасах із багатостінних вуглецевих нанотрубок

Резюме. Культури клітин важливі для онкологічних і біологічних досліджень. Ми досліджуємо зростання в'язких клітин Hela на наноструктурованих, вертикально вирівняних, багатостінних каркасах із вуглецевих нанотрубок (VA-MWCNTs) порівняно з полірованими кремнієвими поверхнями за допомогою скануючої електронної мікроскопії (СЕМ). Каркаси VA-MWCNT були вирощені методом хімічного осадження з парової фази з посиленням плазми. Обидві поверхні стерилізували ультрафіолетовим випромінюванням і поміщали в чашку Петрі перед культивуванням клітин на 5 годин і 24 години відповідно. Після цього клітини були хімічно зафіксовані, щоб можна було охарактеризувати морфологію за допомогою СЕМ. Результати показали, що на поверхні каркасів

VA-MWCNT зросла більша кількість клітин порівняно з полірованими кремнієвими пластинами. Ниткоподібні псевдоподії клітин Hela були виявлені на поверхні обох типів кремнієвих пластин. Клітини Hela демонстрували різні морфологічні характеристики на VA-MWCNTs у різний час культивування *in vitro*, що може бути пов'язано з циклом ділення клітин Hela. Схоже, що каркас VA-MWCNT впливає на цикл клітинного поділу, що може пояснити зміну морфології. На закінчення слід зазначити, що MWCNTs сприяли проліферації та росту клітин Hela, а також впливали на напрямок і морфологію росту клітин.

Ключові слова: клітини Hela; багатостінні вуглецеві нанотрубки; каркаси; скануюча електронна мікроскопія

Опції ад'ювантної гормонотерапії раку молочної залози в пацієнток у пременопаузі

Найбільш частим злоякісним новоутворенням у жінок є рак молочної залози (РМЗ), який становить 32 % від усіх первинно виявлених випадків раку і розвивається протягом життя у 12,8 % жінок. Незважаючи на значні успіхи в ранній діагностиці й лікуванні раку молочної залози, захворюваність і смертність від цієї патології продовжують зростати. У зв'язку з цим особливої актуальності набуває ад'ювантна гормонотерапія (ГТ) РМЗ, вибір якої залежить від менопаузального статусу пацієнток.

30 вересня 2022 року відбулася науково-практична конференція «UkrainOncoGlobal-2022. Session 6», у рамках якої розглядалися актуальні питання сучасної онкології: стандарти терапії кастраційно-резистентного і гормонорезистентного раку передміхурової залози, програми паліативної і ад'ювантної терапії раку молочної залози, особливості перебігу й лікування медикаментозно-індукованих уражень печінки в онкологічній практиці, стандарти лікування пацієнтів з наявністю BRCA-мутацій при метастатичному раку молочної залози, лікування занедбаних форм РМЗ на основі ASCO та ESMO 2022.

З доповіддю «Опції ад'ювантної гормонотерапії раку молочної залози в пацієнток у пременопаузі» виступив завідувач хірургічного відділення Київського міського онкологічного центру Микола Федорович Анікусько.

Основним принципом проведення ад'ювантної гормонотерапії в пацієнток з раком молочної залози є принцип «від максимально переносимого до мінімально ефективного». При оптимізації гормонотерапії слід враховувати переваги для пацієнта і дотримуватися таких положень: «більше не завжди краще», «таргетне лікування не означає нетоксичне».

Для оптимізації ад'ювантного лікування РМЗ необхідна персоналізація лікування. На сьогодні з цією метою використовується клініко-патологічний алгоритм (ад'ювант онлайн). Найбільш поширеним є алгоритм TNM-8, який дає анатомічну й прогностичну характеристику пухлини. Він включає такі показники, як розміри первинної пухлини, кількість уражених регіонарних лімфатичних вузлів, наявність віддалених метастазів, гістологічне диференціювання (grade), HER2-, ER- і PR-статус.

Наприклад, жінка 49 років має пухлину 3,5 см, 1 уражений лімфатичний вузол, відсутність віддалених метастазів, ступінь диференціювання G₂, HER2-позитивний рак, велику кількість ER- і PR-рецепторів. Анатомічно це відповідає ІА стадії пухлини, прогностично — стадії ІВ.

Другий добрий інструмент — клініко-патологічний алгоритм CTSS, який був розроблений для дослідження АТАС і валідований у дослідженні BIG 1-98. Це онлайн-модель для лікарів, яка дозволяє прогнозувати віддалені метастази в жінок з ER-позитивним раком молочної залози, у яких немає рецидивів протягом 5 років після ендокринної терапії. Для інтерпретації результатів за допомогою цього інструмента пацієнт завжди повинен звертатися за консультацією до своїх лікарів.

Враховується розмір пухлини, ступінь диференціювання, вік пацієнтки, кількість уражених лімфатичних вузлів (л/в). Підрахунок результатів здійснюється за допомогою формули: ризик = $0,471 \times \text{кількість л/в} + 0,980 \times (0,164 \times \text{розмір} - 0,003 \times \text{розмір} + 0,312 \times G + 0,03 \times \text{вік})$.

Вважається, що в жінок низький ризик розвитку пізнього віддаленого рецидиву, якщо ризик його появи протягом 5–10 років становить менше ніж 5 %; середній ризик — від 5 до 10 %, високий ризик — понад 10 %.

Наприклад, розмір пухлини — 22 мм, grade — 2, вік — 39 років, кількість л/в — 1. 5–10-річний ризик рецидиву — 6,3 %, що відповідає середньому ризику хвороби. Другий випадок: розмір пухлини — 28 мм, grade — 1, вік — 48, кількість л/в — 0. 5–10-річний ризик рецидиву — 4,3 %, що відповідає низькому ризику хвороби.

Другим важливим критерієм оцінки рецидиву РМЗ є визначення циркулюючих пухлинних клітин і циркулюючої пухлинної ДНК (метод оцінки факторів ризику прогресування пухлини). Крім того, важливим критерієм є дослідження геномних класифікаторів пізнього рецидиву, які можуть також передбачати вигоду від розширеної гормональної терапії. До цих класифікаторів належать Oncotype DX (21 ген), MammaPrint (70 генів), Tailor DX, VCI, PAM-50 ROR (50 генів), EndoPredict (12 генів), Prosigna (50 генів).

Тест Oncotype DX® був розроблений у чотири етапи. Відібрані 16 генів, які асоційовані з раком на основі їх

статистичного зв'язку між експресією генів і віддаленим рецидивом РМЗ. Ці 16 генів відображають різні біологічні активності, які можуть бути згруповані наступним чином: проліферація, інвазія, ампліфікація HER2 — естроген, пов'язані з пухлиною макрофаги (CD68), детоксикація (GTSM1) і шаперон, що зв'язує білок. 16 генів були об'єднані з 5 референсними генами, що необхідно для розрахунку показника «оцінка рецидиву» (Recurrence Score (RS)). RS поділяють на 3 категорії: низький ризик — 0–10, середній — 11–25, високий — ≥ 26 .

У проспективному дослідженні TAILORx була проведена оцінка ризику розвитку рецидиву в 10 тисяч хворих на ранній (N_0) гормонозалежний HER2-негативний рак молочної залози за допомогою аналізу експресії 21 пухлинного гена (тест OncoTypeDx). Близько 70 % пацієток (6711 осіб) потрапили до групи проміжного прогнозу. Далі частина пацієток отримала профілактичну хіміотерапію (ХТ) і гормонотерапію, інші — тільки гормональне лікування.

Дослідження показало, що ефективність ендокринної терапії не поступається комбінованому лікуванню. Співвідношення ризиків рецидиву інвазивного раку, повторного первинного РМЗ або летального результату в групах ГТ/ХТ + ГТ становило 1,08 (95% ДІ 0,94–1,24, $p = 0,26$). Протягом 9 років в обох групах хворих спостерігалися приблизно однакові рівні виживання без прогресування (83,3 % у групі ГТ і 84,3 % у групі ХТ + ГТ), відсутність локорегіонарного рецидивування (92,2 % проти 92,9 %) і віддаленого метастазування (94,5 % проти 95,0 %).

Також вдалося виділити когорту хворих, яким, швидше за все, потрібна профілактична хіміотерапія. Це жінки, молодші за 50 років, із ризиком розвитку рецидиву 16–25 за даними OncoTypeDx ($p = 0,004$). Якщо сума балів становила 16–20, ризик віддаленого рецидиву в таких пацієнток був нижчим на 1,6 %, якщо 21–25 — нижчим на 6,5 %.

Отже, хіміотерапія не дає переваг при застосуванні в пацієнток з рівнем ризику рецидивування 0–25 RS, на частку яких припадає приблизно 85 % пацієнток з гормоночутливим HER2 РМЗ без залучення лімфовузлів, і показана тільки пацієнтам з високим ризиком рецидивування (≥ 26 RS).

Використання 70-генного тесту MammaPrint для прогнозування користі від тривалої терапії летрозолом було показано в дослідженні NSABP B-42. У цьому дослідженні пацієнтки залежно від тесту були розподілені на дві групи: низького й високого ризику. Було виявлено, що MammaPrint мав більшу прогностичну точність щодо ризику прогресування протягом п'яти років у пацієнок, які мали низький ризик рецидиву.

Продовження дослідження TAILORx — це клінічне дослідження RxPONDER, у яке увійшли 5000 пацієнок, старших за 18 років, з ER- і/або PR-рецепторами ≥ 1 %, з HER2-позитивним РМЗ, з 1–3 ураженими лімфатичними вузлами й віддаленими метастазами. Усі вони були випадковим чином розподілені для отримання тільки гормональної терапії або гормональної терапії плюс кілька місяців внутрішньовенної хіміоте-

рапії з таксанами і/або антрациклінами, хіміотерапевтичними препаратами, які вважаються стандартним лікуванням цього типу раку.

Усі жінки перебували під наглядом у середньому протягом п'яти років. Первинною кінцевою точкою дослідження був вплив хіміотерапії на безрецидивну виживаність (БРВ), вторинною — визначення загальної виживаності.

Результати дослідження продемонстрували відсутність зв'язку між показником рецидиву й користю від хіміотерапії. Іншими словами, пацієнти з більш високим показником рецидиву не мали більшої користі від хіміотерапії, ніж пацієнти з більш низьким балом. Проте був зв'язок з менопаузальним статусом. Жінки в постменопаузі не мали ніякої користі від хіміотерапії незалежно від показника рецидиву. Серед жінок у постменопаузі п'ятирічний показник БРВ становив 91,6 % для групи хіміотерапії та гормональної терапії і 91,9 % для групи тільки гормональної терапії.

Навпаки, серед жінок у пременопаузі дослідження виявило статистично значущу перевагу хіміотерапії в БРВ: п'ятирічний показник БРВ у жінок у пременопаузі становив 94,2 % для групи хіміотерапії та гормональної терапії порівняно з 89,0 % для групи тільки гормональної терапії. Ця перевага спостерігалася і в загальній виживаності, яка через 5 років становила 98,6 і 97,3 % відповідно. Одним з можливих пояснень цієї ситуації є те, що хіміотерапія може викликати менопаузу, позбавляючи рак гормонів, необхідних для росту.

Клінічне дослідження MINDACT — це проспективне рандомізоване контрольоване клінічне випробування III фази, метою якого було дослідити клінічне застосування тесту MammaPrint для відбору пацієнток, для яких застосування ад'ювантної хіміотерапії не є необхідним.

З 2007 по 2011 р. у клінічному дослідженні взяли участь 6693 жінки з ранньою стадією РМЗ, які пройшли операцію з резекції пухлини. Пацієнти були класифіковані щодо низького або високого ризику рецидиву двома способами: згідно з результатами молекулярного дослідження пухлини MammaPrint або згідно з розрахунком ризику на основі стандартних клініко-патологічних факторів.

Пацієнтам, класифікованим як пацієнти низького ризику з точки зору клінічних характеристик і за результатами MammaPrint, було запропоновано відмовитися від ад'ювантної хіміотерапії. Пацієнтам високого ризику за MammaPrint і на основі клінічних даних, навпаки, було рекомендовано призначення хіміотерапії. Пацієнти з дискордантними результатами за підсумками двох систем оцінки ризику були рандомізовані: для однієї групи використовувалася клінічна оцінка ризику для призначення лікування, а для іншої групи — оцінка ризику за MammaPrint.

Результати клінічного дослідження MINDACT показали, що в пацієнток низького ризику за результатами клінічної оцінки та MammaPrint без хіміотерапії ($n = 2744$) 5-річна виживаність без віддалених метастазів становила 97,3 %; низького ризику за результатами клінічної оцінки та високого ризику за MammaPrint

без хіміотерапії ($n = 593$) — 94,2 %; високого ризику за результатами клінічної оцінки і низького ризику за результатами MammaPrint ($n = 1551$) — 95,3 %; високого ризику за результатами клінічної оцінки і високого ризику за MammaPrint без хіміотерапії ($n = 1805$) — 90,6 %.

Відсоток виживаності серед пацієнтів низького ризику за MammaPrint (підгрупи ER+/HER2-/LNO) дає підстави для припущення, що ймовірність рецидиву в цій групі протягом 8 років становить 2,2 %.

Потенційне скорочення призначення зайвої хіміотерапії серед пацієнтів клінічно високого ризику (включно з пацієнтами з метастазами у л/в: LN+) у разі дотримання рекомендацій MammaPrint становило 46 %.

Перспективне дослідження WSG-ADAPT HR+/HER2- включало пацієнтів з раннім PM3 N_0/N_1 , які були кандидатами на ад'ювантну хіміотерапію лише на основі клініко-патологічних критеріїв. У дослідженні використовувалась геномна оцінка (оцінка рецидивів (RS)) і тест на ендокринну чутливість. Усі пацієнти протягом 3–4 тижнів отримували передопераційну індукційну ендокринотерапію (ЕТ). Відповідно до протоколу пацієнти з RS 0–11 або RS 12–25 з проліферацією Ki-67 ≤ 10 % мали бути звільнені від ад'ювантної хіміотерапії.

Дослідження включало 407 пацієнтів, з яких 386 мали повні дані щодо Ki-67 як на початковому рівні, так і після індукції. Розподіл RS був наступним: RS 0–11 — 23,1 %, RS 12–25 — 58,3 % і RS ≥ 26 — 18,7 %. Показник Ki-67 для цих груп становив 10, 15 і 30 % відповідно. Він був вищим не тільки для пацієнтів з RS ≥ 26 , але і для жінок, що були в постменопаузі.

У 5-річному спостереженні WSG-ADAPT HR+/HER2- було доведено, що призначення ЕТ у групі пацієток з RS 12–25 і відмова від хіміотерапії не погіршують результати лікування. Після проведеної ендокринотерапії швидкість реакції ендокринної проліферації, яка була визначена як постіндукційний Ki-67 ≤ 10 %, виникала у 84,3; 76,0 і 36,1 % пацієток у групах RS 0–11, RS 12–25 і RS ≥ 26 ; Ki-67 становив 0,33; 0,40 і 0,60 відповідно.

Нарешті, дослідження показує, що вимірювання RS на початковому рівні є достатнім, тому немає необхідності вимірювати RS повторно після індукційної терапії. Відсутність динаміки RS у моделі логістичної регресії для EPR, а також сильна кореляція RS до і після ендокринної терапії дозволяють припустити, що RS після терапії матиме лише обмежену додаткову цінність для характеристики відповіді на ендокринну терапію.

Кооперативна група Alliance for Clinical Trials in Oncology розробила рандомізоване клінічне дослідження III фази (альтернативне дослідження) у жінок з cT2-4 N0-3 M0 ER+/HER2- інвазивним раком молочної залози для оцінки стратегії лікування, заснованої на біомаркері Ki-67, після 4 і 12 тижнів неад'ювантної ЕТ і оцінки PEPI для виявлення жінок з низьким ризиком рецидиву захворювання.

Ця стратегія включає висновки про те, що більш висока експресія маркера проліферації Ki-67 після 2

тижнів неад'ювантної ендокринної терапії пов'язана з поганою безрецидивною виживаністю, тоді як для Ki-67 $\leq 2,7$ % характерні низькі показники рецидивів.

Отже, призначення ендокринотерапії пацієнткам із PM3 має відповідати принципу «менше, але краще». Для пацієток із GP+ PM3 необхідна корекція рекомендацій щодо хіміотерапії: RS < 26 у пацієток у менопаузі з 0–3 позитивними лімфатичними вузлами не потребує призначення хіміотерапії, тоді як для пацієток в пременопаузі з RS < 26 це ще не доведено. Вигода від ХТ при ЛВ-PM3 з RS 16–25 може бути зумовлена оваріальною супресією (ОС). Розширена терапія блокаторами ароматази розглядається в пацієнтів з GP-PM3 у постменопаузі. Ki-67 як маркер «сортування» користі від ХТ чи ЕТ може бути недостатньо ефективним в еру дослідження генних сигнатур.

Додавання абемоциклібу (рибоциклібу, пабліциклібу) протягом 2 років до ендокринотерапії може розглядатись у пацієток високого ризику з GP+ PM3 для покращання загальної виживаності. Великий інтерес до інгібіторів СДК 4/6 у запобіганні пізньому рецидиву — це збільшує тривалість лікування.

Для пацієток у пременопаузі необхідно використовувати пригнічення функції яєчників, оваріальну супресію, яка в поєднанні з терапією тамоксифеном зменшує ризик рецидиву при HR+ PM3 ранніх стадій.

У рандомізованому клінічному дослідженні III фази ASTRRA оцінювалася роль додавання ОС до ад'ювантної терапії тамоксифеном у молодих жінок із GP+ PM3 та індукованою ад'ювантною хіміотерапією пременопаузою або відновленою менструальною функцією.

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

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

Вивчення доцільності поєднання післяопераційного опромінення з одночасним прийомом тамоксифену проводилося в дослідженні NSABP B-14. Було встановлено, що в пацієток з неуразженими лімфовузлами і наявністю рецепторів до естрогенів, яким після хірургічного втручання призначався тамоксифен, прийом якого тривав як у період опромінення, так і після нього, 10-річна частота локальних рецидивів становила 3,4 % (530 жінок), якщо ж тамоксифен не застосовувався — 10,3 % (532 жінки).

В об'єднаному аналізі 4096 пацієток, які брали участь у дослідженнях SOFT/TEXT, ступінь відмінностей між вивченими режимами ЕТ значно залежав від

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

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

Як правило, основними причинами припинення ендокринної терапії в пацієток із РМЗ у пременопаузі є артралгії, тромбоемболічні ускладнення й припливи, що було продемонстровано в дослідженні BIG 1-98. У дослідженні COMPACT доведено, що рівень артралгії збільшується в перший рік терапії при призначенні блокаторів ароматази. При цьому зміна ЕТ може усунути симптоми, що дуже важливо для продовження терапії.

Для пацієток із РМЗ у пременопаузі рекомендоване використання тамоксифену або тореміфену, який є похідним тамоксифену. Тореміфен (Fareston) ухвалений для лікування поширеного раку грудної залози. Клінічні результати продемонстрували терапевтичну еквівалентність тамоксифену 20 мг на добу і тореміфену 60 мг на добу. Побочні явища схожі, але виникають два клінічних питання, які вкрай важливі: рак ендометрія і перехресна резистентність із тамок-

сифеном. На сьогодні не було повідомлень про зв'язок між тореміфеном і раком ендометрія, однак необхідне подальше спостереження. Це слід мати на увазі, тому що клінічна розробка тореміфену була приблизно такою ж, як і тамоксифену в 1981 році. Незважаючи на ретельну оцінку даних клінічних досліджень у 1980-х роках, зв'язок між тамоксифеном і раком ендометрія був встановлений тільки після 1989 року.

Стандарт практики — пропонувати ад'ювантну терапію тамоксифеном усім ER/PR-позитивним пацієнтам з раком грудної залози. Тому необхідно ставити питання: чи необхідно використовувати тореміфен, якщо пухлина не реагує на прийом тамоксифену? Використовуючи нашу модель раку грудної залози, стимульованого естрогеном, ми стверджуємо, що тамоксифен і тореміфен повністю перехресно резистентні. Але необхідно підкреслити, що якщо пацієнт рецидивує через декілька років після ад'ювантного лікування тамоксифеном, йому потрібно призначити тамоксифен або тореміфен, оскільки цей рецидив виникає не під час лікування тамоксифеном.

Тореміфен і тамоксифен мають схожу еквівалентність. Однак тореміфен на відміну від тамоксифену менш токсичний, краще переноситься, має менше побічних ефектів, не викликає рак ендометрія, печінки й катаракту.

Ці відмінні властивості тореміфену обумовлені його метаболітом з унікальним гліколевим боковим ланцюгом — оспеміфеном. Оспеміфен знижує рівень холестерину, нарощує кісткову тканину, блокує збільшення естроген-стимульованої матки, знижує генотоксичність, має значну протипухлинну активність, блокує ріст передпухлинної патології на мишачій моделі DCIS.

Отже, персоналізоване лікування пременопаузальних хворих із ГР+ РМЗ є невід'ємною частиною надання якісної онкологічної допомоги. Існуючі моделі оцінки ризику допомагають проводити деескалацію обсягу лікування пременопаузальних хворих із ГР+ РМЗ. Якість життя хворих під час ад'ювантного лікування є важливим критерієм надання онкологічної допомоги.

Підготувала Тетяна Чистик ■

Роль аналогів соматостатину в біотерапії нейроендокринних пухлин: поточні настанови й практичний досвід

Діагностика й лікування функціонуючих і нефункціонуючих нейроендокринних пухлин є складним клінічним пошуком. Останніми десятиліттями захворюваність на нейроендокринні пухлини неухильно зростає. Незважаючи на те, що єдиним радикальним методом лікування цих новоутворень залишається хірургічний, пухлини нерідко діагностують уже на стадії метастазування, коли можлива лише паліативна тактика. Завданням лікування хворих з цією патологією є ліквідація самої пухлини й нівелювання симптомом-комплексу, обумовленого карциноїдним синдромом, який сам по собі може стати причиною смерті хворого. Гальмування пухлинного росту й пригнічення гормональної експресії аналогами соматостатину дозволяють значно подовжити життя й покращити його якість у хворих.

24 червня відбулася фахова школа «UkraineOncoGlobal-2022. Session 3», у рамках якої були розглянуті актуальні питання сучасної онкології — еволюція опцій ендокринної фармакотерапії раку молочної залози (РМЗ), роль персонального фармацевтичного компаундингу в умовах військового часу, лікування пацієнток з метастатичним HR+/HER2–РМЗ, BRCA-позитивним РМЗ, роль оваріальної супресії в лікуванні РМЗ у молодих пацієнток, а також роль аналогів соматостатину в біотерапії нейроендокринних пухлин.

З доповіддю «Роль аналогів соматостатину в біотерапії нейроендокринних пухлин: поточні настанови та практичний досвід» виступила лікар-онколог Національного інституту хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова Юлія Ігорівна Зайвелева.

Нейроендокринні пухлини (НЕП) — гетерогенна група злоякісних новоутворень з клітин дифузної нейроендокринної системи (APUD-системи). Вони походять з ендокринних залоз (гіпофіз, парашитоподібна залоза, надниркові залози), ендокринних острівців підшлункової залози або щитоподібної залози, ендокринних клітин, які розсіяні по травній системі й дихальних шляхах. Більше ніж половина НЕП розвиваються в шлунково-кишковому тракті (ШКТ) і підшлунковій залозі (ПЗ), їх називають гастроентеропанкреатичними НЕП (ГЕП-НЕП).

НЕП — це пухлини, клітини яких характеризуються наявністю нейросекреторних гранул з характерною гістологією та імунoproфілем. НЕП експресують білки, включно з маркерами загального нейроендокринного диференціювання, такими як гормони і фактори транскрипції.

У класифікації НЕП користуються декількома підходами — локалізація первинної пухлини, її функціональна активність, диференціювання клітин і ступінь злоякісності (грейд). За класифікацію ВООЗ 2019 р. НЕП поділяються на високодиференційовані нейроендокринні пухлини (NET), низькодиференційовані пухлини (власне нейроендокринні карциноми — NEC) і змішані форми незалежно від ступеня диференціації. Найбільш поширеними є НЕП ШКТ — 2/3 від усіх уперше виявлених випадків, рідше — НЕП легень — 1/3. Залежно від функціональної активності НЕП підрозділяються на функціонуючі й нефункціонуючі («німі»). Диференціювання НЕП — це ступінь подібності неопластичних клітин до своїх непухлинних попередників. Високодиференційовані НЕП — відносно однорідні клітини, для яких характерне органічне розташування пухлинних клітин з гніздовою, трабекулярною або звивистою архітектурою, рясні нейросекреторні гранули з вираженою імуносупресією нейроендокринних маркерів, таких як хромогранін А і синаптофізин. Низькодиференційовані НЕП мають більш пластичну або дифузну архітектуру (ядра неправильної форми й менша гранулярність цитоплазми), зазвичай мають обмежену імуноекспресію нейроендокринних маркерів.

НЕП становлять 0,5 % від усіх уперше діагностованих новоутворень. Повідомляється, що щорічна захворюваність у світі становить 1–5 випадків на 100 000 осіб, у США — 0,98 на 100 000 осіб, у Європі — 2,5 на 100 000 осіб. Нещодавні дослідження показують, що захворюваність на НЕП зростає: у період із 1973 по 2012 рік у світі відзначається зростання в 6,4 раза, у Європі — у 3,8–4,8 раза. Захворюваність помітно вища при локалізованому захворюванні, можливо, через частіше виявлення безсимптомних ранніх стадій хвороби. У ретроспективному дослідженні, яке було проведено у Великій Британії (2011–2017 рр.), найчастіше вияв-

лялись НЕП апендикса (26 %) і бронхопульмональні НЕП (19 %).

Згідно з реєстром ENETS, первинні НЕП найчастіше локалізуються в травній системі, за рівнем злоякісності вони розподіляються на G_1 — 41 %, G_2 — 41 %, G_3 — 18 %, за функціональним статусом — на функціонуючі — 35 % і нефункціонуючі — 52 %. З числа пацієнтів з гормональним синдромом ($n = 2174$) понад 75 % мали карциноідний синдром. Медіана їх виживаності становила 178 місяців: 74,5 % пацієнтів — 60 місяців, 60,9 % — 120 місяців.

Виживаність знижувалася зі збільшенням гістологічного грейду й клінічної стадії. Найкращі показники виживаності спостерігалися у пацієнтів з пухлинами G1. Як і слід було очікувати, показники виживаності знижувалися при прогресуванні клінічної стадії: стадія 1 > стадія 2 > стадія 3 > стадія 4.

У багатьох пацієнтів симптоми відсутні або вимагають широкої диференціальної діагностики. Вони часто неспецифічні й не дозволяють ідентифікувати первинну пухлину. Через пізні звернення до онколога в пацієнтів часто діагностують метастатичний процес.

Пацієнт звертається до сімейного лікаря з нечіткими симптомами й отримує безліч направлень до різних спеціалістів. Тому можуть бути помилково діагностовані більш поширені нозології: синдром подразненого кишечника, патологічний клімакс, алергія, астма тощо. Симптоми можуть погіршуватися, що вимагає додаткових лабораторних і інструментальних обстежень.

Діагностичний маршрут має бути комплексним: збір сімейного анамнезу, молекулярна й морфологічна візуалізація, лабораторна діагностика, морфологічна верифікація пухлинного процесу, скринінг на генетичні/спадкові захворювання.

Методи морфологічної візуалізації використовуються на початкових етапах діагностичного процесу: мультиспіральна комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія, ультразвукове дослідження, ендоскопічне ультразвукове дослідження, ехокардіографія, езофагогастродуоденоскопія, колоноскопія, капсульна ендоскопія. Молекулярна (функціональна) візуалізація — октреоскан (сцинтиграфія рецепторів соматостатину), позитронно-емісійна томографія/комп'ютерна томографія (ПЕТ/КТ) — дає додаткову інформацію про експресію соматостатинових рецепторів, поширеність процесу й пухлинного навантаження, визначення метастатичних вогнищ. Перевагами ПЕТ/КТ є швидке отримання даних, висока чутливість, краща просторова роздільна здатність, вона дозволяє отримати 3D-зображення і — залежно від радіофармапрепарату — отримати інформацію про метаболічний або патологічний статус пухлинних уражень.

Дуже важлива адекватна гістологічна й імуногістохімічна оцінка пухлини. Варто отримувати «другу думку» гістолога в профільних центрах терапії НЕП.

Лабораторну діагностику проводять для виявлення біохімічних маркерів — хромограніну А і 5-гідроксиіндолоцтової кислоти (5-ПІОК). Хромогранін А наявний у хромафінних гранулах нейроендокринних клітин. Його оцінка при аналізі крові може використовуватися

для діагностики і функціонуючих, і «німих» НЕП. Слід відзначити, що хромогранін А при НЕП підвищений у 90 % пацієнтів, особливо з метастазами в печінку. Другим маркером є 5-ПІОК у сечі — метаболіт серотоніну, що використовується для ідентифікації певних типів функціонуючих НЕП.

Рівні хромограніну А корелюють з рівнем пухлинного навантаження. Високі рівні (> 5000 мкг/л) є фактором поганого прогнозу. Хромогранін А і 5-ПІОК мають високу точність як маркер рецидиву.

У лікуванні НЕП використовується міждисциплінарний підхід: хірургічне втручання, локорегіонарний вплив на вогнища в печінці, системна терапія (аналоги соматостатину — ланреотид або октреотид, хіміотерапія, таргетна терапія), радіонуклідна терапія (PRRT).

Радикальне хірургічне лікування включає видалення первинної пухлини й адекватну лімфаденектомію. Згідно з рекомендаціями ENETS з лікування поширених форм НЕП, ефективним також є циторедуктивне видалення вторинних вогнищ.

На сьогодні для високодиференційованих НЕП показана біотерапія аналогами соматостатину. Соматостатин — це інгібуючий пептидний гормон, що через рецептори соматостатину (ССР) інгібуює проліферацію клітин, викликає апоптоз, знижує ендокринну й екзокринну секрецію. Приблизно 80 % ГЕП-НЕП експресують ССР.

Аналоги соматостатину (АСС) — синтетичні аналоги соматостатину з аналогічною дією і тривалішим періодом напіввиведення. Вони зв'язуються позаклітинно, зменшують вивільнення гормонів, що виробляються пухлинними клітинами. Ланреотид і октреотид — АСС, які були розроблені для лікування НЕП.

Застосування АСС забезпечує контроль пухлини (зниження прогресування захворювання, підвищення виживаності) та контроль симптомів (зниження симптомів НЕП і циркулюючих біомаркерів). Прямі ефекти АСС вимагають зв'язування з ССР, експресованими пухлиною, і приводять до інгібування проліферації клітин і їх проапоптичної активності. Непрямі ефекти АСС не вимагають експресії ССР пухлиною і включають пригнічення ангиогенезу, зниження вивільнення фактора росту й трофічних гормонів, імуномодуляцію.

PROMID — рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження застосування октреотиду для контролю пухлини, у якому брали участь хворі з високодиференційованими НЕП із середньої кишки (тонка кишка, апендикс, сліпа й висхідний відділ ободової кишки). Перевірялася гіпотеза про те, що октреотид має антипроліферативний ефект, подовжує час до прогресування пухлини і тривалість життя. Хворих, які раніше не отримували лікування, випадковим чином розподілили на групи прийому плацебо й октреотиду ЛАР у дозі 30 мг в/м; ін'єкції повторювали щомісяця до настання прогресування пухлини або смерті пацієнта. Основним оцінюваним показником ефективності був час до прогресування, додатковими показниками служили тривалість життя й протипухлинна відповідь. У дослі-

дженні брали участь 85 пацієнтів: 42 — у групі прийому октреотиду і 43 — у групі плацебо.

Медіана часу до прогресування в групах октреотиду ЛАР і плацебо становила 14,3 і 6 місяців відповідно (співвідношення ризиків 0,34; 95% довірчий інтервал 0,20–0,59; $p = 0,000072$). Через 6 місяців лікування стабілізація захворювання відзначена в 66,7 % пацієнтів із групи октреотиду ЛАР і 37,2 % — із групи плацебо. Функціонально активні й неактивні пухлини реагували на терапію подібним чином. Найбільш сприятливі результати лікування відзначені при низькому ступені метастатичного ураження печінки, а також після видалення первинної пухлини. Авторами було зроблено висновок про те, що октреотид статистично значимо збільшує час до прогресування порівняно з плацебо у хворих з функціонально активними й неактивними метастатичними НЕП середньої кишки.

Ланреотид показаний для лікування ГЕП-НЕП 1-го або 2-го ступеня з індексом проліферації пухлини $Ki-67 < 10$ %, що походять із середньої кишки (тонка кишка, правий відділ товстої кишки, червоподібний відросток), підшлункової залози, або нефункціонуючих місцевопоширених або метастатичних пухлин з не уточненим первинним вогнищем у дорослих пацієнтів. Також ланреотид призначається для лікування карциноїдного синдрому при НЕП.

Ефективність і безпека призначення ланреотиду для контролю пухлини вивчалися у дослідженнях CLARINET і CLARINET OLE. У дослідження були включені 204 пацієнти з високодиференційованими (G1/G2, $Ki-67 < 10$ %) нефункціонуючими ГЕП-НЕП. Хворі не отримували лікування з приводу НЕП як мінімум протягом 6 місяців до включення в дослідження. Усі хворі були рандомізовані до групи ланреотиду (Соматулін Аутожель 120 мг; $n = 101$) або групи плацебо ($n = 103$). Оцінювалася медіана виживаності без прогресування (ВБП), а також профіль безпеки. 81 % хворих раніше не отримували протипухлинного лікування, 33 % мали ураження печінки понад 25 %.

Через 2 роки від початку дослідження медіана виживаності без прогресування в основній групі не була досягнута, а в групі плацебо становила 18 місяців (відношення ризиків 0,47; $p < 0,001$). При цьому ланреотид забезпечував збільшення виживаності без прогресування незалежно від ступеня злоякісності пухлини й об'єму ураження печінки. У групі ланреотиду через 48 тижнів пацієнти без прогресування захворювання становили 66 %, у групі плацебо — 49 %, через 96 тижнів — 52 і 25 % відповідно.

Ланреотид мав сприятливий профіль безпеки. Порівнянні частки пацієнтів у двох групах відзначали небажані явища в основному легкого або середнього ступенів, найчастіше діарею.

CLARINET OLE — відкрите нерандомізоване багатоцентрове дослідження продовження терапії в одній групі ($n = 88$) для вивчення довгострокової безпеки ланреотиду в дозі 120 мг та отримання додаткових даних про його ефективність. Із 88 пацієнтів, включених у дослідження OLE, 41 продовжували отримувати ланреотид, а 47 пацієнтів перейшли з плацебо на ланреотид.

Дослідження показало сприятливий профіль довгострокової безпеки й переносимості (відповідно до даних CLARINET), стійку ефективність з медіаною ВБП 2,5 року (32,8 місяця). Крім того, були доведені протипухлинні ефекти ланреотиду в пацієнтів з НЕП підшлункової залози, які отримували плацебо. Медіана ВБП у пацієнтів із НЕП середньої кишки становила 61,5 місяця.

Узяті разом, основні дані досліджень CLARINET і CLARINET OLE підтверджують, що ланреотид у дозі 120 мг є одним з рекомендованих варіантів терапії першої лінії при метастатичних НЕП ПЗ і кишечника для запобігання й пригнічення росту пухлин.

Ефективність ланреотиду вища, ніж ефективність октреотиду, у пацієнтів з НЕП ПЗ G₂. Це було підтверджено результатами ретроспективного дослідження національного інституту ім. Марії Складовської-Кюрі у Варшаві. У ньому взяли участь 92 пацієнти, які були розподілені на 2 групи: 1-ша група ($n = 42$) приймала октреотид ЛАР, 2-га група ($n = 50$) — ланреотид (Соматулін Аутожель 120 мг). ВБП у пацієнтів, які приймали октреотид, становила 7 місяців, тоді як в групі, яка отримувала Соматулін Аутожель 120 мг, — 22 місяці. При цьому кожному третьому пацієнту необхідно було підвищувати дозу октреотиду. Основною причиною цього була втрата контролю над симптомами (66 %) і прогресування процесу (25 %).

До мультицентрового неінтервенційного ретроспективного дослідження, проведеного в США, було включено 91 пацієнта з підтвердженими локальнопоширеними або метастатичними ГЕП-НЕП. Пацієнти, які отримували октреотид, були переведені на ланреотид: 22 % — з приводу прогресування процесу; 15,4 % — через зміну форми введення; 9,9 % — за бажанням пацієнта; 36,3 % — причини не вказані. Результати дослідження показали, що при переводі пацієнтів з октреотиду на ланреотид знижувалася частота небажаних явищ: біль у животі — з 19,8 до 15,4 %, біль у спині — з 5,5 до 3,3 %, метеоризм — з 8,8 до 6,6 %, головний біль — з 6,6 до 0 %, гіпертензія — з 5,5 до 1,1 %. Також при переході з октреотиду на ланреотид був можливий контроль за симптомами карциноїдного синдрому.

Отже, на підставі всього вищеперерахованого можна зробити наступні висновки:

- контроль пухлини і контроль симптомів — ключові цілі лікування пацієнтів з НЕП;
- ефективне лікування потребує міждисциплінарного підходу;
- міжнародні клінічні рекомендації пропонують використовувати АСС для контролю високодиференційованих НЕП і пов'язаних з ними симптомів;
- рандомізовані плацебо-контрольовані клінічні дослідження показали, що АСС покращують клінічні результати й характеризуються сприятливим профілем безпеки в пацієнтів з поширеними функціонуючими НЕП;
- ланреотид і октреотид — АСС, показані для контролю пухлини й симптомів при НЕП.

Підготувала Тетяна Чистик ■

УДК 616-006.446.6-06:616.155.392.2]-036.12

DOI: <https://doi.org/10.22141/2663-3272.5.1.2022.75>Рудюк Т.О.¹, Новосад О.І.²¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна²Національний інститут раку, м. Київ, Україна

Мієлопроліферативні та лімфопрولیферативні захворювання: сьогодення та новітні можливості лікування (огляд літератури)

Резюме. Мієлопроліферативні захворювання (МПЗ), що включають істинну поліцитемію (ІП), есенціальну тромбоцитемію (ЕТ) і первинний мієлофіброз (ПМФ), є клональними порушеннями, ускладненими в основному судинними проявами і трансформацією в мієлофіброз (для ІП і ЕТ) або лейкоз. Вторинні злоякісні новоутворення, зокрема лімфопрولیферативні захворювання (ЛПЗ), зустрічаються значно рідше, однак вони виникають з більшою частотою, ніж у загальній популяції. В даному огляді ми зосередились на трьох питаннях: 1) роль JAK2 і шляхи JAK/STAT у виникненні МПЗ і ЛПЗ; 2) значення генетичної схильності у виникненні як МПЗ, так і ЛПЗ; 3) яке місце займають циторедуктивні препарати у виникненні МПЗ і ЛПЗ.

Ключові слова: інгібітори JAK; шлях JAK/STAT; JAK2; лімфопрولیферативні захворювання; мієлопроліферативні захворювання; руксолітиніб

Вступ

Мієлопроліферативні захворювання (МПЗ), що включають істинну поліцитемію (ІП), есенціальну тромбоцитемію (ЕТ) і первинний мієлофіброз (ПМФ), є клональними порушеннями, ускладненими в основному судинними проявами і трансформацією в мієлофіброз (для ІП і ЕТ) або лейкоз [1]. Вторинні злоякісні новоутворення, зокрема лімфопрولیферативні захворювання (ЛПЗ), зустрічаються значно рідше, однак вони виникають з більшою частотою, ніж у загальній популяції.

W. Vainchenker, E. Leroу та інші висловили думку щодо гіпотетичного взаємозв'язку між лікуванням інгібіторами JAK при МПЗ і ризиком розвитку ЛПЗ та співіснування МПЗ і ЛПЗ [2].

На жаль, пояснення підвищеного ризику ЛПЗ у пацієнтів з МПЗ досі немає. Імовірно, воно є багатфакторним: поєднання генетичної схильності, набутих мутацій, порушення імунного контролю та циторедуктивне лікування можуть сприяти збільшенню ризику виникнення злоякісного новоутворення.

В даному огляді ми зосередились на трьох питаннях: 1) роль JAK2 і шляхи JAK/STAT у виникненні МПЗ і

ЛПЗ; 2) значення генетичної схильності у виникненні як МПЗ, так і ЛПЗ; 3) яке місце займають циторедуктивні препарати у виникненні МПЗ і ЛПЗ.

Роль JAK2 у виникненні мієлоїдних і лімфоїдних захворювань

Мутації JAK2 зазвичай пов'язані з класичним філадельфійським негативним МПЗ, включаючи ІП, ЕТ і ПМФ [3]. Найбільш поширена мутація JAK2 V617F зустрічається більш ніж у 95 % пацієнтів з ІП і у 50–60 % пацієнтів з ЕТ або ПМФ [4]. Рідше пацієнти з ІП з негативною V617F можуть мати мутації в 12-му екзоні JAK2 [5]. Соматично набуті мутації в JAK2, включаючи гени злиття, були виявлені в пацієнтів з високим ризиком В-клітинного гострого лімфобластного лейкозу (ГЛЛ) (9 %), при Т-клітинному ГЛЛ і в пацієнтів з В-клітинним ГЛЛ із синдромом Дауна (34 %), найчастіше з ураженням залишку аргініну [6].

Мутація V617F JAK2 є каталітично активною і може фосфорилувати, активувати кіназний домен.

Таким чином, мутація створює базисну активну кіназу, що може робити гемопоетичні стовбурові клі-

тини незалежними від екзогенних факторів росту, тим самим викликаючи активацію МПЗ [7].

ЖАК2 сприяє залученню рецепторного комплексу трансдуктора сигналу факторів транскрипції та активатора транскрипції (STAT) 3 і STAT5 [8].

ЖАК2-опосередковане фосфорилування STAT спричинює утворення стабільних гомодимерів і гетеродимерів, що, у свою чергу, призводить до їх ядерної транслокації. Потрапляючи в ядро, молекули STAT зв'язуються зі специфічними послідовностями промоторної ДНК, що призводить до транскрипції генів, які регулюють проліферацію, диференціювання й апоптоз клітин (наприклад, BCL-x1, циклін D1 і PIM1) [9].

Крім модуляції опосередкованої цитокінами передачі сигналів за допомогою активації факторів транскрипції STAT, кіназа ЖАК2 має онкогенні ефекти через епігеномні зміни.

Відомо, що ЖАК2 фосфорилує гістон H3 в ядрі по тирозину 41 (H3Y41). Фосфорилування H3Y41 знижує спорідненість H3 до транскрипційного репресора гетерохроматинового білка 1 альфа (HP1 α) [10].

Одним із таких регульованих HP1 α генів є lmo2, що бере участь у нормальному кровотворенні та лімфопоезі.

Таким чином, фосфорилування H3 запобігає його зв'язуванню з HP1 α , що призводить до підвищеної експресії онкогена lmo2.

Порушена регуляція передачі сигналів ЖАК2/STAT також може бути задіяна в лімфопоезі [11]. На відміну від пацієнтів з ГЛЛ або ПМФ, мутації, які кодує ЖАК2, рідко виникають у пацієнтів із ЛПЗ.

В даних умовах активація шляху ЖАК/STAT є наслідком секреції аутокринних цитокинів або мутацій, які призводять до підвищеної експресії немутантного ЖАК2. А. Mottok, S.S. Hung та інші повідомляють, що у В-клітинних новоутвореннях шлях ЖАК/STAT часто активується за допомогою ампліфікації ЖАК2 через збільшення числа копій 9p24. Серед них від 30 до 50 % випадків становлять лімфоми Ходжкіна (ЛХ) та первинні В-клітинні медіастинальні лімфоми середостіння (ПВМЛ) [13].

У клітинах лімфоми, що містять амплікон 9p24, надекспресія білка ЖАК2 дикого типу викликає активацію канонічної передачі сигналів ЖАК/STAT. Як наслідок, фосфорильований STAT6 переміщується із цитоплазми в ядро, де він зв'язує регуляторні ділянки низки генів, посилюючи їх транскрипцію [14].

M.R. Green, S. Monti та інші виявили, що підвищена експресія та активність білка ЖАК2 додатково індукують транскрипцію ліганда PD-1 [9].

До того ж модифікації епігенома можуть бути залучені в цю модель лімфопоезу, ґрунтуючись на гіпотезі, що ЖАК2 може взаємодіяти з гістоновою лізиндиметилазою JMJD2C (домен Jumonji 2C), сприяючи виживаності клітин і підтримуючи її [9].

Проте різні механізми роблять свій вклад в конститутивну активацію шляху ЖАК/STAT, що спостерігається майже в усіх підтипах Т-клітинних лімфом [15].

Група дослідників на чолі з О. Dufva запропонувала застосування сигнального шляху ЖАК/STAT як потенційної терапевтичної мішені для ЛПЗ [16–18].

Результати дослідження II фази хворих на рецидивуючу/рефрактерну (р/р) лімфому Ходжкіна і ПВМЛ показали, що руксолітиніб мав моноактивність проти р/р ЛХ, але ефект проти ПВМЛ був відсутній (NCT01965119) [19].

Згідно з II фазою дослідження, у хворих на р/р ЛХ, які отримали 5 попередніх ліній терапії, руксолітиніб проявив ознаки клінічної відповіді, хоча вони були короткочасними, зі сприятливим профілем безпеки, що дозволяє припустити, що його можна комбінувати з іншими терапевтичними засобами (NCT01877005) [20, 21].

Тепер він проходить оцінку в поєднанні з ніволумабом у хворих на р/р ЛХ (NCT03681561).

Крім того, сьогодні тривають клінічні випробування руксолітинібу при р/р Т- або НК-клітинній лімфомі (NCT02974647).

До того ж тривають клінічні спостереження використання руксолітинібу при МФ (NCT03959371).

Також завершилась II фаза багатоцентрового двоступового дослідження, метою якого було оцінити ефективність комбінації руксолітинібу та талідоміду в пацієнтів з первинною постістинною поліцитемією або постполіцитемічним мієлофіброзом (NCT03069326).

На жаль, в Україні на сьогодні не проводиться жодних клінічних досліджень ані монорежиму руксолітинібу, ані його комбінації з іншими групами препаратів для пацієнтів з МПЗ та/або ЛПЗ.

Генетична схильність в одночасному виникненні лімфоїдних і мієлоїдних новоутворень

На сьогодні невідомо, чи існує генетична схильність до виникнення як мієлопроліферативних, так і лімфопроліферативних захворювань. У будь-якому випадку є низка доказів, що підтверджують роль генетичних факторів зародкової лінії в патогенезі МПЗ і ЛПЗ.

У шведському дослідженні було продемонстровано 5–7-кратне підвищення ризику МПЗ і 1,6-кратне збільшення ризику хронічного лімфолейкозу (ХЛЛ) серед родичів першої лінії в пацієнтів із МПЗ [20].

Той факт, що члени родин осіб із МПЗ мають більш високий ризику розвитку МПЗ і ХЛЛ, передбачає, що генетичні модифікатори носія також відіграють роль у патогенезі цих злоякісних новоутворень.

Три дослідження показали, що гаплотип зародкової лінії (GGCC, який отримав назву «46/1»), який охоплює 3 ділянки ЖАК2, пов'язаний із трьох-чотирихкратним ризиком розвитку V617F-позитивного МПЗ [22].

Пацієнти, гетерозиготні за цим гаплотипом, переважно набувають мутацію V617F в цис-гені з алелем схильності [25]. Це передбачає, що даний гаплотип може призводити до гіпермутабельності в локусі ЖАК2 (гіпотеза гіпермутабельності).

Однак, згідно з гіпотезою родючого ґрунту, цей гаплотип також був пов'язаний з MPL-мутацією МПЗ, ET і ПМФ незалежно від мутаційного статусу ЖАК2, що свідчить про потенційну можливість передавати більш узагальнену тенденцію до розвитку МПЗ попри V617F [24, 25].

A. Oddsson, S.Y. Kristinsson та інші ідентифікували ген, що кодує обернену транскриптазу теломеразного комплексу, який виявився другим фактором сприйнятливості до МПЗ [27].

Генетична роль додатково підтверджується існуванням родинних МПЗ.

Три мутації, які лежать в основі запуску МПЗ (JAK2, CALR і MPL), також набувають рис як соматичні мутації в родинних МПЗ. Це призвело до виникнення гіпотези, що генетична схильність до набуття однієї з трьох різних мутацій, специфічних для МПЗ, є насправді спадкоємною [28].

Основний дефект зародкової лінії самостійно не викликає захворювання, а, скоріше, створює схильність до набуття онкогенних мутацій, які будуть успадковані як автосомно-домінантна ознака з варіабельною експресією та неповною пенетрантністю.

D. Olcaydu, E. Rumi та інші повідомили, що гаплотип GGCC сам по собі не відповідає за родинну кластеризацію МПЗ, оскільки він не має сильного збагачення порівняно зі спорадичним МПЗ [29].

Навпаки, в родинних МПЗ алель TERT rs2736100_C значно збагачена порівняно зі спорадичним МПЗ, що дозволяє припустити, що вона може пояснити значну частку родинної кластеризації [30].

D. Olcaydu, E. Rumi та інші зробили висновок, що гаплотип JAK2 GGCC і мутації зародкової лінії TET2, CBV1 або MPL не пояснюють родинну кластеризацію МПЗ. Оскільки автори спостерігали підвищену частоту злоякісних захворювань у пацієнтів із родинними МПЗ, вони припустили, що генетичні ураження зародкової лінії, які лежать в основі родинної кластеризації МПЗ, схиляють до соматичного мутагенезу, що не обмежується мієлоїдним кровотворенням у клітинах загального кровотворення, але призводить до загального збільшення частоти канцерогенезу [29].

Місце циторедуктивних препаратів у виникненні лімфоїдних і мієлоїдних новоутворень

Популяційні дослідження демонструють, що пацієнти з МПЗ мають підвищений ризик розвитку як нових гематологічних, так і солідних форм раку [31].

H. Frederiksen, D.K. Farkas та інші повідомляють, що серед гематологічних новоутворень є підвищений ризик в основному для мієлоїдних новоутворень, однак ризик розвитку неходжкінської лімфоми також збільшується (відношення ризиків 2 : 6) [32].

Складно оцінити потенційну роль циторедуктивних препаратів у розвитку ЛПЗ, оскільки самі МПЗ можуть мати вроджену схильність до розвитку онкологічного захворювання, що ускладнює розмежування патогенетичної ролі лікарського втручання і самого МПЗ.

У зв'язку з цим H.C. Hasselbalch та інші припустили, що порушення імунного нагляду може сприяти збільшенню захворюваності на ЛПЗ, оскільки МПЗ є визнаною моделлю запального захворювання (запальна модель розвитку раку в людини), в якій цитокіни відіграють важливу роль у виникненні та прогресуванні захворювання [33, 34].

При МПЗ дійсно відзначається низка імунних порушень, незалежно від фармакологічного впливу, серед яких — значне збільшення кількості супресорних клітин мієлоїдного походження, що можуть справляти негативний вплив на імунний нагляд, в той час як НК-клітини є функціонально неповноцінними, з порушеною здатністю до дегрануляції та знищення [35].

Дійсно, під час лікування кількість НК-клітин помітно зменшується, дендритні клітини кількісно і функціонально порушені, секреція запальних цитокінів CD4+ Т-лімфоцитами помітно знижується, і регуляторні Т-лімфоцити також значно знижені [36].

Інгібітори JAK можуть ще більше ускладнювати ситуацію, з огляду на їх негативний вплив як на вроджену, так і на набуту імунну систему [37].

Клінічний інтерес до потенційної ролі ліків у лімфопоезі посилюється в останній рік після публікації в серпні 2018 року австрійського дослідження, в якому було висловлено припущення, що лікування мієлофіброзу інгібіторами JAK пов'язано з підвищеним ризиком розвитку агресивної В-клітинної лімфоми [38].

Цікаво, що лімфоми мали деякі загальні фенотипи і генотипи: всі вони були негативними щодо мутації JAK2V617F (яка була присутня в їх аналогу МПЗ), мали екстранодальне ураження та високу експресію MYC і BCL2.

Таким чином, вони нагадують лімфопроліферативні захворювання, що виникають в імунокомпрометованих пацієнтів.

Щоб зосередитися на питанні про зв'язок лікування інгібіторами JAK і лімфоїдних новоутворень у пацієнтів з МПЗ, Remtmaaji та інші провели аналіз даних 2583 пацієнтів із МПЗ [39].

Автори не виявили суттєвої різниці в частоті виникнення лімфом при порівнянні пацієнтів, які отримували терапію інгібіторами JAK, з тими, хто її не отримував. Тільки у 9 з 1617 пацієнтів з мієлофіброзом (0,56 %) розвинулась лімфома, серед цих 9 пацієнтів 6 отримували інгібітор JAK, а 3 — ні, при цьому значення P не було статистично значущим між цими двома групами (P = 0,082).

У 5 з 966 (0,52 %) пацієнтів з ЕТ або ІП розвинулась лімфома, однак жоден з них не отримував попередньо інгібітори JAK.

E. Rumi, S. Zibellini та інші повідомляють, що частота розвитку в пацієнтів МПЗ в їх дослідженні була низькою (24/3069, 0,78 %), але більш високою, ніж очікувалося в загальній популяції, і не була пов'язана з попереднім використанням руксолітинібу [40].

Оскільки до лікування руксолітинібом в жодного з цих пацієнтів не було виявлено В-клітинного клону в периферичній крові, автори припускають, що при відсутності В-клітинних клонів лікування руксолітинібом може вважатися досить безпечним і може бути розпочато при ретельному моніторингу [41].

Питання проте, який спосіб скринінгу В-клітинного клону (проточна цитометрія або полімеразна ланцюгова реакція для виявлення перебудов генів імуноглобулінів) або найбільш інформативний зразок (кістковий

мозок та/або периферична кров) краще обрати, все ще залишається відкритим [42].

М. Maffioli, Т. Giorgino, В. Мора та інші надали дані про пацієнтів з мієлофіброзом, які лікувались руксолітинібом з подальшим наглядом протягом 2 років [43].

В дослідження були включені 219 пацієнтів з ПМФ, які отримували лікування руксолітинібом. Не було зареєстровано жодного випадку розвитку лімфоми, причому медіана спостереження після початку прийому руксолітинібу відповідала медіані часу до появи лімфоми, про яку повідомляли Rograszy та співавтори [38].

Сьогодення та нові можливості лікування

Використання комбінації методів лікування є перспективою для пацієнтів не тільки з МПЗ, але й із ЛПЗ.

Наприклад, з 2012 по 2014 рік проводилось клінічне дослідження з використанням сотатерцепту, нового ліганду-пастки рецептора активіну ІІа, для пацієнтів з β-таласемією на фоні анемії [44].

Згідно з результатами дослідження, сотатерцепт був ефективним і добре переносився пацієнтами з β-таласемією. Більшість пацієнтів з нетрансфузійно-залежною β-таласемією, які отримували більш високі дози препарату, досягли підвищення рівня гемоглобіну. Пацієнти з трансфузійно-залежною β-таласемією, які отримували більш високі дози сотатерцепту, досягли помітного зниження потреби в переливанні крові (NCT01571635).

Також можливе лікування препаратами, що стимулюють еритропоез, хоча теоретично вони є антагоністами інгібіторів JAK2.

Т. Barbui, А. Ghirardi та інші дослідили панобіностат і праціностат у комбінації з руксолітинібом при прогресуючому МФ і відзначили зменшення спленомегалії та кількості бластів у периферичній крові [45].

Комбінації руксолітинібу з інгібіторами CDK4/6, інгібіторами кінази PIM1, міметиками ВНЗ або інгібіторами MDM2 є логічними, оскільки вони спрямовані на молекули, що стримують будь-яку залишкову активацію через неповне інгібування JAK2, короткого періоду напіврозпаду інгібітору та механізм інгібування І типу, який дозволяє швидку реактивацію.

В нормі інгібітор JAK1 повинен знижувати сигналізацію інтерферону альфа та обмежувати дію пегільованого інтерферону.

Таким чином, синергізм може відобразити те, наскільки неефективно руксолітиніб може фактично пригнічувати JAK *in vivo*. Основний ризик всіх цих різних асоціацій — виникнення значної цитопенії.

При МФ було запропоновано поєднувати руксолітиніб з інгібіторами MEK і PRM-151, молекулою, що пригнічує диференціювання фіброцитів, які беруть участь у розвитку фіброзу [46]. Обидва препарати впливають на фіброз кісткового мозку в доклінічних дослідженнях або клінічних випробуваннях [47].

Однак останні дані вказують на необхідність таргетного впливу на Gli1 у поєднанні з руксолітинібом, оскільки Gli1+ мезенхімальні клітини можуть відігравати центральну роль у розвитку фіброзу [48].

JAK2V617F може збільшувати метилювання білків, що проявляється в активації аргінін-метилтрансферази PRMT5 [11]. Він також запобігає зв'язуванню гетерохроматинового фактора HP1 із хроматином [10].

Можливо, деякі ключові гени можуть бути гіперметильовані, як при багатьох видах онкологічних захворювань. Тому було припущено, що деметилуючі агенти, такі як азацитидин і децитабін, можуть справляти певний вплив. Однак при застосуванні цих препаратів у двох клінічних випробуваннях спостерігалась незначна відповідь. Тому в кількох пацієнтів з МФ їх комбінували з руксолітинібом, і клінічна відповідь була хорошою [49–51].

Насамперед має з'явитись нове покоління специфічних для JAK2 сполук, включаючи алостеричні інгібітори, спрямовані на унікальні послідовності JAK2. Такі інгібітори будуть мати більшу специфічність щодо JAK2 або JAK2V617F, тим самим послаблюючи звичайну імунну супресію, засновану на інгібуванні JAK2.

S.S. Jatiani, S.C. Cosenza та інші повідомляють, що були розроблені два інгібітори (LS104 та ON044580), які пригнічують активність кінази, не конкурентні з АТФ [51].

LS104 переважно інгібує кіназу JAK2V617F і може синергувати з АТФ-конкурентними інгібіторами, а ON044580 інгібує BCR-ABL та її мутант T315I [52].

На жаль, цільові залишки досі невідомі. Ідентифікація алостеричних ділянок у ферментах триває кілька років і є основою розробки нового класу лікарських препаратів.

Одним із прикладів є розробка алостеричного інгібітору BCR-ABL GNF-2, який може подолати ефект стійких мутацій, а також демонструє підвищену ефективність при використанні в комбінації з класичними АТФ-конкурентними інгібіторами [53].

Іншим прикладом є розробка алостеричних інгібіторів MEK. Було показано, що аналоги PD184352 можуть специфічно зв'язуватися з унікальною ділянкою, що прилягає до АТФ-кишені, яка утворилася в результаті зміщення спіралі αС кінази активною конформацією [54].

Сьогодні в Україні триває ІІ фаза клінічних досліджень пембролізумабу в пацієнтів із рецидивом чи рефрактерною класичною лімфою Ходжкіна або в осіб із рецидивом чи рефрактерною первинною медіастинальною В-великоклітинною лімфою (NCT04875195).

Також триває третя фаза клінічного дослідження, в якому порівнюється використання комбінації занубритиніб + ритуксимаб проти ритуксимаб + бендамустин у пацієнтів з нелікованою лімфою з клітин зони мантиї (NCT04002297).

Починаючи з серпня 2020 року триває 3-тя фаза рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження, мета якого — оцінити ефективність і безпеку акалабрутинібу + ритуксимабу, циклофосфаміду, доксорубіцину, вінкрістину та преднізолону (R-СНОР) порівняно з плацебо + R-СНОР у пацієнтів віком ≤ 65 років з раніше нелікованою дифузною В-крупноклітинною лімфою із клітин негер-

мінального центру (ABC-підтип та неklasифіковані) (NCT04529772).

В Україні на базі онкогематологічного відділення Національного інституту раку з жовтня 2018 року по сьогодні триває перше українське проспективне дослідження пацієнтів з Т-клітинними неходжкінськими лімфомами (ТКЛ), метою якого є оцінка результатів у первинних пацієнтів з ТКЛ залежно від типу лімфоми, факторів ризику, різних схем лікування та проведення аналізу поширеності ТКЛ в Україні з розподілом захворювання за підтипами (NCT03964480) [55].

Обговорення

Виникнення ЛПЗ у пацієнтів з МПЗ є серйозною клінічною проблемою, особливо з урахуванням агресивного перебігу захворювання і поганого прогнозу.

Обидві хвороби мають млявий початок, і відстежити хронологію виникнення другої патології вкрай складно, але уважний діагностичний пошук і точне зіставлення всіх клінічних даних неодмінно підведуть клініциста до правильного діагнозу та призначення коректного лікування (зокрема, JAK-інгібіторами).

Шлях JAK/STAT бере участь у кількох біологічних процесах; його плейотропний ефект взаємодіє як з фізіологічними (імунокомпетентність та імунна відповідь), так і з патологічними процесами (надмірна мієлоїдна та лімфоїдна проліферація).

Проведення імунофенотипування методом точної цитометрії та аналіз на наявність варіабельних перебудов гена складного ланцюга імуноглобуліну в кістковому мозку або в периферичній крові для виявлення наявності клона В-клітин до початку прийому JAK-інгібіторів повинно виконуватись рутинно в лікарській практиці.

Якщо В-клітинна клональність виключена, лікування інгібіторами JAK може бути розпочато за умови регулярного спостереження. При виявленні В-клітинного клона на вихідному рівні клініцисти повинні бути насторожені при лікуванні інгібітором JAK і зважити всі ризики. Однак ця стратегія потребує проспективного підтвердження до її широкого впровадження в рутинну клінічну практику.

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

Список літератури

1. Passamonti F., Rumi E., Pungolino E. et al. Life expectancy and prognostic factors for survival in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. *The American Journal of Medicine*. 2004. 117(10). 755-761.
2. JAK inhibitors for the treatment of myeloproliferative neoplasms and other disorders. *F1000Research*. 2018. 7(F1000 Faculty Rev.). 82. Last updated: 17 JAN 2018.
3. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R. et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016. 127(20). 2391-2405.
4. Kralovics R., Passamonti F., Buser A.S. et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *The New England Journal of Medicine*. 2005. 352(17). 1779-1790.

5. Pietra D., Li S., Brisci A. et al. Somatic mutations of JAK2 exon 12 in patients with JAK2 (V617F)-negative myeloproliferative disorders. *Blood*. 2008. 111(3). 1686-1689.

6. Tasian S.K., Loh M.L., Hunger S.P. Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2017. 130(19). 2064-2072.

7. Bandaranayake R.M., Ungureanu D., Shan Y., Shaw D.E., Silvennoinen O., Hubbard S.R. Crystal structures of the JAK2 pseudokinase domain and the pathogenic mutant V617F. *Nature Structural & Molecular Biology*. 2012. 19(8). 754-759.

8. Levine R.L., Pardanani A., Tefferi A., Gilliland D.G. Role of JAK2 in the pathogenesis and therapy of myeloproliferative disorders. *Nat. Rev. Cancer*. 2007. 7(9). 673-683.

9. Green M.R., Monti S., Rodig S.J. et al. Integrative analysis reveals selective 9p24.1 amplification, increased PD-1 ligand expression, and further induction via JAK2 in nodular sclerosing Hodgkin lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood*. 2010. 116(17). 3268-3277.

10. Dawson M.A., Bannister A.J., Göttgens B. et al. JAK2 phosphorylates histone H3Y41 and excludes HP1alpha from chromatin. *Nature*. 2009. 461(7265). 819-822.

11. Liu F., Zhao X., Perna F. et al. JAK2V617F-mediated phosphorylation of PRMT5 downregulates its methyltransferase activity and promotes myeloproliferation. *Cancer Cell*. 2011. 19(2). 283-294.

12. Tiacci E., Ladewig E., Schiavoni G. et al. Pervasive mutations of JAK-STAT pathway genes in classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2018. 131(22). 2454-2465.

13. Mottok A., Hung S.S., Chavez E.A. et al. Integrative genomic analysis identifies key pathogenic mechanisms in primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood*. 2019. 134(10). 802-813.

14. Meier C., Hoeller S., Bourgau C. et al. Recurrent numerical aberrations of JAK2 and deregulation of the JAK2-STAT cascade in lymphomas. *Modern Pathology*. 2009. 22(3). 476-487.

15. Rui L., Emre N.C., Kruhlik M.J. et al. Cooperative epigenetic modulation by cancer amplicon genes. *Cancer Cell*. 2010. 18(6). 590-605.

16. Van Arnem J.S., Lim M.S., Elenitoba-Johnson K.S.J. Novel insights into the pathogenesis of T-cell lymphomas. *Blood*. 2018. 131(21). 2320-2330.

17. Dufva O., Kankainen M., Kelkka T. et al. Aggressive natural killer-cell leukemia mutational landscape and drug profiling highlight JAK-STAT signaling as therapeutic target. *Nature Communications*. 2018. 9(1). 1567.

18. Kuusanmäki H., Dufva O., Parri E. et al. Drug sensitivity profiling identifies potential therapies for lymphoproliferative disorders with overactive JAK/STAT3 signaling. *Oncotarget*. 2017. 8(57). 97516-97527.

19. Hao Y., Chapuy B., Monti S., Sun H.H., Rodig S.J., Shipp M.A. Selective JAK2 inhibition specifically decreases Hodgkin lymphoma and mediastinal large B-cell lymphoma growth in vitro and in vivo. *Clin. Cancer Research*. 2014. 20(10). 2674-2683.

20. Kim S.J., Kang H.J., Dong-Yeop S. et al. The efficacy of JAK2 inhibitor in heavily pretreated classical Hodgkin lymphoma: a prospective pilot study of ruxolitinib in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood*. 2016. Vol. 128. 1820.

21. Van Den Neste E., André M., Gastinne T. et al. A phase II study of the oral JAK1/JAK2 inhibitor ruxolitinib in advanced relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Haematologica*. 2018. 103(5). 840-848.

22. Landgren O., Goldin L.R., Kristinsson S.Y., Helgadóttir E.A., Samuelsson J., Björkholm M. Increased risks of polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myelofibrosis among 24,577 first-degree relatives of 11,039 patients with myeloproliferative neoplasms in Sweden. *Blood*. 2008. 112(6). 2199-2204.
23. Jones A.V., Chase A., Silver R.T. et al. JAK2 haplotype is a major risk factor for the development of myeloproliferative neoplasms. *Nature Genetics*. 2009. 41(4). 446-449.
24. Kilpivaara O., Mukherjee S., Schram A.M. et al. A germline JAK2 SNP is associated with predisposition to the development of JAK2(V617F)-positive myeloproliferative neoplasms. *Nat. Genet*. 2009. 41(4). 455-459.
25. Jones A.V., Campbell P.J., Beer P.A. et al. The JAK2 46/1 haplotype predisposes to MPL-mutated myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2010. 115(22). 4517-4523.
26. Tefferi A., Lasho T.L., Patnaik M.M. et al. JAK2 germline genetic variation affects disease susceptibility in primary myelofibrosis regardless of V617F mutational status: Nullizygosity for the JAK2 46/1 haplotype is associated with inferior survival. *Leukemia*. 2010. 24(1). 105-109.
27. Oddsson A., Kristinsson S.Y., Helgason H. et al. The germline sequence variant rs2736100_C in TERT associates with myeloproliferative neoplasms. *Leukemia*. 2014. 28(6). 1371-1374.
28. Jäger R., Harutyunyan A.S., Rumi E. et al. Common germline variation at the TERT locus contributes to familial clustering of myeloproliferative neoplasms. *The American Journal of Medicine*. 2014. 89(12). 1107-1110.
29. Olcaydu D., Rumi E., Harutyunyan A. et al. The role of the JAK2 GGCC haplotype, TET2, and CBL in familial myeloproliferative neoplasms. *Haematologica*. 2010. 95. 163.
30. Harutyunyan A.S., Giambardino R., Krendl C. et al. Germline RBBP6 mutations in familial myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2016. 127(3). 362-365.
31. Olcaydu D., Harutyunyan A., Jäger R. et al. A common JAK2 haplotype confers susceptibility to myeloproliferative neoplasms. *Nat. Genet*. 2009. 41(4). 450-454.
32. Frederiksen H., Farkas D.K., Christiansen C.F., Hasselbalch H.C., Sørensen H.T. Chronic myeloproliferative neoplasms and subsequent cancer risk: a Danish population-based cohort study. *Blood*. 2011. 118(25). 6515-6520.
33. Hasselbalch H.C., Bjørn M.E. MPNs as inflammatory diseases: the evidence, consequences, and perspectives. *Mediators Inflamm*. 2015. 2015. 102476.
34. Barosi G. An immune dysregulation in MPN. *Curr. Hematol. Malig. Rep*. 2014. 9(4). 331-339.
35. Wang J.C., Kundra A., Andrei M. et al. Myeloid-derived suppressor cells in patients with myeloproliferative neoplasm. *Leuk. Res*. 2016. 43. 39-43.
36. Parampalli Jayanarayana S., Stübiger T., Cornez I. et al. JAK1/2 inhibition impairs T cell function in vitro and in patients with myeloproliferative neoplasms. *Br. J. Haematol*. 2015. 169(6). 824-833.
37. McLornan D.P., Khan A.A., Harrison C.N. Immunological consequences of JAK inhibition: friend or foe? *Curr. Hematol. Malig. Rep*. 2015. 10(4). 370-379.
38. Porpaczy E., Tripolt S., Hoelbl-Kovacic A. et al. Aggressive B-cell lymphomas in patients with myelofibrosis receiving JAK1/2 inhibitor therapy. *Blood*. 2018. 132(7). 694-706.
39. Pemmaraju N., Kantarjian H., Nastoupil L. et al. Characteristics of patients with myeloproliferative neoplasms with lymphoma, with or without JAK inhibitor therapy. *Blood*. 2019. 133. 2348-2351.
40. Rumi E., Zibellini S., Boveri E. et al. Ruxolitinib treatment and risk of B-cell lymphomas in myeloproliferative neoplasms. *Am. J. Hematol*. 2019. 94(7). E185-E188.
41. Rumi E., Zibellini S. JAK inhibitors and risk of B-cell lymphomas. *Blood*. 2019. 133(21). 2251-2253.
42. Arcaini L., Cazzola M. Benefits and risks of JAK inhibition. *Blood*. 2018. 132(7). 675-676.
43. Maffioli M., Giorgino T., Mora B. et al. Second primary malignancies in ruxolitinib-treated myelofibrosis: real-world evidence from 219 consecutive patients. *Blood Adv*. 2019. 3(21). 3196-3200.
44. Cappellini M.D. et al. Sotatercept, a novel transforming growth factor β ligand trap, improves anemia in β -thalassemia: a phase II, open-label, dose-finding study. *Red Cell Biology & its Disorders. Haematologica*. 2019. Vol. 104(3). 477-484.
45. Mascarenhas J., Sandy L., Lu M. et al. A phase II study of panobinostat in patients with primary myelofibrosis (PMF) and post-polycythemia vera/essential thrombocythemia myelofibrosis (post-PV/ET MF). *Leuk. Res*. 2017. 53. 13-9.
46. Verstovsek S., Manshour T., Pilling D. et al. Role of neoplastic monocyte-derived fibrocytes in primary myelofibrosis. *J. Exp. Med*. 2016. 213(9). 1723-40.
47. Stein B.L., Swords R., Hochhaus A. et al. Novel myelofibrosis treatment strategies: potential partners for combination therapies. *Leukemia*. 2014. 28(11). 2139-47.
48. Schneider R.K., Mullally A., Dugourd A. et al. Gli1+ Mesenchymal Stromal Cells Are a Key Driver of Bone Marrow Fibrosis and an Important Cellular Therapeutic Target. *Cell. Stem. Cell*. 2017. 20(6). 785-800.e8.
49. Badar T., Kantarjian H.M., Ravandi F. et al. Therapeutic benefit of decitabine, a hypomethylating agent, in patients with high-risk primary myelofibrosis and myeloproliferative neoplasm in accelerated or blastic/acute myeloid leukemia phase. *Leuk. Res*. 2015. 39(9). 950-6.
50. Quintás-Cardama A., Tong W., Kantarjian H. et al. A phase II study of 5-azacitidine for patients with primary and post-essential thrombocythemia/ polycythemia vera myelofibrosis. *Leukemia*. 2008. 22(5). 965-70.
51. Jattani S.S., Cosenza S.C., Reddy M.V.R. et al. A Non-ATP-Competitive Dual Inhibitor of JAK2 and BCR-ABL Kinases: Elucidation of a Novel Therapeutic Spectrum Based on Substrate Competitive Inhibition. *Genes. Cancer*. 2010. 1. 331-345.
52. Lipka D.B., Hoffmann L.S., Heidel F. et al. LS104, a non-ATP-competitive small-molecule inhibitor of JAK2, is potently inducing apoptosis in JAK2V617F-positive cells. *Mol. Cancer Ther*. 2008. 7. 1176-1184.
53. Zhang J., Adrián F.J., Jahnke W. et al. Targeting Bcr-Abl by combining allosteric with ATP-binding-site inhibitors. *Nature*. 2010. 463(7280). 501-6.
54. Ohren J.F., Chen H., Pavlovsky A. et al. Structures of human MAP kinase kinase 1 (MEK1) and MEK2 describe novel noncompetitive kinase inhibition. *Nat. Struct. Mol. Biol*. 2004. 11(12). 1192-7.
55. Ukraine Data on Prognostic Factors and Treatment Outcomes in Patients with Peripheral T-Cell Lymphomas. *Klin. Onkol. Fall*. 2019. 32(6). 436-444. doi: 10.14735/amko2019436.

Отримано/Received 19.01.2022

Рецензовано/Revised 03.02.2022

Прийнято до друку/Accepted 08.02.2022 ■

Information about authors

Rudiuk Tymur, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-3661-5419>

Novosad Olga, National Cancer Institute of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine, e-mail: novosad.o.ua@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7206-7712>

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

T.O. Rudiuk¹, O.I. Novosad²

¹*Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*

²*National Institute of Cancer, Kyiv, Ukraine*

**Myeloproliferative and lymphoproliferative diseases: current and latest options of treatment
(a literature review)**

Abstract. Myeloproliferative neoplasms (MPN), which include polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis, are clonal disorders complicated mainly by vascular events and transformation to myelofibrosis (for polycythemia vera and essential thrombocythemia) or leukemia. Secondary malignancies, particularly lymphoproliferative disorders (LPN), are rare. They occur at a higher frequency than found in the general

population. This review focused on three issues: 1) the role of JAK2 and JAK/STAT pathways in the emergence of MPN and LPN; 2) the importance of genetic predisposition in the occurrence of both MPN and LPN; 3) the place of cytoreductive drugs in causing the MPN and LPN.

Keywords: JAK inhibitors; JAK/STAT pathway; JAK2; lymphoproliferative disorders; myeloproliferative neoplasms; ruxolitinib

Роль і місце оваріальної супресії в лікуванні раку молочної залози в молодих пацієнток

Еволюція ендокринної терапії (ЕТ) раку молочної залози (РМЗ) налічує понад 120 років (оваріоектомія, застосування тестостерону, тамоксифену). У 1982 р. уперше описано застосування агоністів гонадотропін-рилізінг-гормону (аГнРГ) замість оваріоектомії в жінок з метастатичним РМЗ і збереженою менструальною функцією. У 2017 році в об'єднаному аналізі досліджень SOFT/TEXT було доведено, що в пременопаузальних пацієнток з раннім гормонопозитивним РМЗ із збереженням пременопаузального рівня естрогенів після ад'ювантної хіміотерапії (ХТ) додавання оваріальної супресії до ад'ювантної гормонотерапії знижує ризик смерті й рецидиву порівняно з монотерапією тамоксифеном.

24 червня відбулася фахова школа «UkraineOncoGlobal-2022. Session 3», у рамках якої були розглянуті актуальні питання сучасної онкології — еволюція опцій ендокринної фармакотерапії раку молочної залози, роль персонального фармацевтичного компаундингу в умовах воєнного часу, лікування пацієнток з метастатичним HR+/HER2– РМЗ, BRCA-позитивним раком молочної залози, а також роль оваріальної супресії в лікуванні РМЗ у молодих пацієнток.

З доповіддю «Роль і місце оваріальної супресії в лікуванні раку молочної залози в молодих пацієнток» виступив доцент кафедри онкології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця Олексій Сергійович Зотов.

Не існує чіткого визначення поняття «РМЗ у молодих», однак більшість дослідників визначають його як рак молочної залози в жінок, молодших за 35–40 років.

Ризик РМЗ є залежним від віку: імовірність його розвитку щорічно збільшується на 0,04 %, у жінок 30–39 і понад 80 років — на 10 % на рік. За даними ESMO, у 2019 році РМЗ у жінок віком 15–39 років становив 8,9 % від усіх уперше діагностованих випадків раку. Згідно з епідеміологічними дослідженнями L. You et al. (2021) у цій віковій категорії РМЗ посідає перше місце серед пухлин інших локалізацій у 77 країнах Європи, Північної Америки і Південно-Східної Азії, поступаючись тільки раку матки, який поширений у 86 країнах світу.

Згідно з Корейським реєстром раку (2014) захворюваність на РМЗ жінок віком 30–49 років становить

понад 50 %, у Пакистані — 55 %, у В'єтнамі — 48 %. В Австралії в кожних 3 жінок, молодших за 40 років, уперше діагностують рак молочної залози. Така ж невтішна статистика в Саудівській Аравії, де в 17,8 % жінок, молодших за 40 років, уперше виявляють РМЗ. В Ізраїлі в 2017 році серед 5279 нових випадків РМЗ 22 % жінок були молодші за 50 років, і цей показник переважав у арабських жінок.

За даними SEER (Catharf-Pake E.-J. et al., 2018), спостерігається стійкий тренд зростання захворюваності молодих жінок на уперше виявленій місцево-поширений або метастатичний РМЗ. Відзначається, що з 2004 по 2017 рік частота діагностики метастатичного раку серед жінок, які захворіли вперше, зросла на 46 %.

Слід зазначити, що когорта молодих жінок, які страждають від РМЗ, відрізняється від інших когорт низкою соціальних і психологічних факторів. Перш за все молоді жінки стикаються з потенційно фатальним захворюванням на піку своєї професійної кар'єри й планування сім'ї. Толерантність до токсичності лікування в них нижче, ніж у старших пацієнток, що обумовлено порушенням фертильності й виникненням передчасної менопаузи. У зв'язку з цим молоді пацієнтки менш прихильні до використання системної ад'ювантної, особливо ендокринної терапії, що може збільшувати ризик рецидиву.

У виживаності молодих пацієнток з РМЗ важлива роль відводиться економічним факторам. У великому шведському дослідженні С.В. Trewin et al. (2020), яке включало близько 7000 пацієнток із РМЗ, розподілених за рівнем освіти й соціального забезпечення, було показано, що 15-річна виживаність (період 2000–2015 роки) помітно покращується в пацієнток з високим рівнем освіти й достатку, тоді як у хворих з низьким рівнем цей показник був незначним. Автори дослідження дійшли висновку, що навіть при широкій доступності медичної допомоги соціально-економічний статус пацієнток з РМЗ відіграє помітну роль в їх виживаності.

У дослідженнях Azim et al. (2014) та Anders et al. (2011) було встановлено, що в молодих пацієнток віком до 40 років частота прогностично несприятливих форм РМЗ, таких як HER2+ і потрійний негативний рак молочної залози, вище, ніж в інших вікових групах. Крім того, молоді пацієнтки з люмінальним РМЗ

мають більш високий ризик пізнього рецидиву. Так, схильність до рецидиву РМЗ виявлена в 97 % жінок до 40 років, тоді як у віці 60–69 років і 70–79 років цей показник становить 79 і 48 % відповідно.

З огляду на актуальність даної проблеми у 2020 році ESO-ESMO було створено нове керівництво з діагностики й лікування РМЗ у молодих пацієнок. У ньому постулюється, що:

- у молодих жінок діагностується рак молочної залози більш високої стадії;

- частота трипл-негативного і HER2/неу-позитивного раку вище;

- генетична обумовленість РМЗ впливає на всі аспекти діагностики й лікування;

- молоді пацієнтки мають менш сприятливий результат, особливо при гормонопозитивних (ER+) пухлинах;

- багато молодих жінок можуть піддаватися надмірному лікуванню виключно з вікових міркувань.

Також у керівництві підкреслюється, що більшість досліджень з РМЗ включало більш старших пацієнок; серед учасників дослідження було небагато молодих пацієнок, що ускладнює імплементацію рекомендацій, заснованих на дослідженнях більш старших пацієнок.

Інші публікації повідомляють, що вплив віку на прогноз РМЗ, швидше за все, пов'язаний з молекулярним підтипом раку молочної залози. Молоді пацієнтки з люмінальним типом РМЗ мають гірший прогноз, і, як правило, це пов'язано з низькою прихильністю молодих жінок до ад'ювантної ендокринної терапії.

Разом з тим експерти 5-го міжнародного консенсусного керівництва ESO-ESMO щодо поширеного раку молочної залози стверджують, що стратегії лікування поширеного РМЗ повинні ґрунтуватися на тих самих критеріях, що й у більш старших пацієнок, тобто з урахуванням HR, HER2/неу, стадії, індексу проліферації, супутніх захворювань і схильностей пацієнок. Отже, молодий вік пацієнтки із РМЗ не є приводом для призначення більш агресивного лікування.

У рекомендаціях ESO-ESMO підкреслюється, що при лікуванні гормончутливого РМЗ перевага віддається ендокринотерапії, навіть якщо є вісцеральні метастази, тоді як хімотерапію слід зберегти для випадків швидко прогресуючого захворювання або доведеної ендокринної резистентності.

У керівництві NCCN-2022 вказується на те, що всім пацієнткам з поширеним ER+ РМЗ, які перебувають у пременопаузі, слід проводити оваріальну абляцію або оваріальну супресію, після чого їх слід лікувати як постменопаузальних жінок з використанням ендокринотерапії із засобами таргетної терапії або без них.

Початок застосування оваріальної абляції/супресії датується ще 27.11.1872, коли німецьким хірургом Alfred Negar була вперше виконана оваріектомія для лікування доброякісної патології. У подальших роботах він описав вплив штучної менопаузи на інші органи (крім молочної залози). Однак ці дані були опубліковані тільки в 1878 році. 17 серпня 1872 року американський хірург Robert Battey вперше виконав білатераль-

ну оваріектомію, опублікувавши повідомлення про цю операцію, тому саме він є основоположником цього відкриття.

У 1882 році Thomas William Nunn встановив зв'язок оваріальної функції і РМЗ: через 6 місяців після припинення менструації у жінки з РМЗ стався регрес пухлини. Albert Schinzinger довів, що прогноз РМЗ кращий у літніх жінок, припустивши, що оваріектомія може «зістарити» молодих пацієнок, викликати атрофію молочних залоз і ракової пухлини.

Від широкого застосування оваріектомії при РМЗ хірургів початку ХХ століття утримувала висока післяопераційна летальність, пов'язана з її виконанням, що послужило поштовхом до застосування променевої кастрації, яка не мала післяопераційних ускладнень. Тільки в 1950 році Charles Huggins і Thomas Dao повернули оваріектомію до арсеналу широко використовуваних лікувальних методів при РМЗ. У 1992 році Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group опублікувала порівняльний метааналіз хірургічної і променевої кастрації, проведеної в 60–70 роках ХХ століття, показавши збільшення безрецидивного періоду й загальної виживаності в пацієнок з РМЗ при їх застосуванні.

Надалі почали розвиватися методи фармакологічного впливу на функцію яєчників. Щодо цього великий інтерес становить група аналогів гонадотропін-рилізінг-гормону — ендогенних пептидних сполук, що впливають на вивільнення гіпофізом гонадотропних гормонів (у тому числі лютеїнізуючого й фолікулоstimулюючого гормонів).

Гонадотропін-рилізінг-гормон (гонадорелін, гонадоліберин, гонадотропін-рилізінг-фактор) більшою мірою впливає на секрецію лютеїнізуючого гормону, ніж фолікулоstimулюючого, тому часто його також називають рилізінг-гормоном лютеїнізуючого гормону. Встановлено, що він секретується в імпульсному режимі: у жінок — кожні 15 хвилин (у фолікулярну фазу) і 45 хвилин (у лютеїнову фазу циклу і в період вагітності); у чоловіків — кожні 90 хвилин.

У 1971 році Ендрю Віктором Шаллі та Роже Гійменом була встановлена хімічна структура гіпоталамічного рилізінг-фактора лютеїнізуючого гормону (LHRH). Для отримання першої порції LHRH масою всього 800 мкг знадобилося 4 тонни гіпоталамусів від 165 тисяч свиней. За цей внесок Шаллі і Гіймен були удостоєні Нобелівської премії з фізіології і медицини в 1977 році.

Гонадотропін-рилізінг-гормон за хімічною структурою являє собою декапептид, що складається з 10 амінокислот. Амінокислоти в положенні 1, 6 і 10 мають структурну конфігурацію, необхідну для зв'язування з рецепторами клітин гіпофіза. Заміщення молекул ГнРГ у положенні 6 і 10 дозволило створити агоністи рилізінг-гормону.

Синтетичні гонадоліберини (аналоги ГнРГ) містять D-амінокислоти в положенні 6 і етиламінний гліцин у положенні 10. Результатом заміни амінокислотних залишків у молекулі природного гормону є більш виражена спорідненість до рецепторів ГнРГ і більш трива-

лий період напіврозпаду. Період напіввиведення T_{1/2} синтетичних гонадотропінів становить 90–120 хв, що набагато перевищує T_{1/2} нативного ГнРГ.

Аналоги ГнРГ застосовують в онкології як засоби для оваріальної супресії при раку молочної залози й раку простати. Серед них найбільшого поширення набув трипторелін, що обумовлено його сприятливими фармакокінетичними властивостями: при внутрішньом'язовому введенні біодоступність триптореліну становить 38,8 %, при підшкірному — 69 %. При підшкірному введенні ТСмах — 1 година, на 4-й день відбувається повторне підвищення концентрації. Причому в інтервалі 28 діб повторні ін'єкції триптореліну не викликають підвищення його концентрації. Розподіл по органах і тканинах закінчується через 4 год, час напіввиведення — 7,6 год. У зв'язку з низькою швидкістю метаболізації трипторелін елімінується в 3 рази повільніше за природний ГнРГ і виводиться нирками (менше за 4 % дози).

Як ад'ювантне лікування HR+ РМЗ може призначатися оваріальна супресія аналогами ГнРГ з тамоксифеном або використовується монотерапія тамоксифеном.

Про необхідність застосування оваріальної абляції/супресії свідчить дослідження EBCTCG, результати якого показали, що оптимальною тактикою лікування РМЗ у жінок у пременопаузальному періоді є ендокринотерапія з оваріальною абляцією (ОА). Аналіз 12 досліджень, у яких брали участь 3500 пацієток, показав істотне покращання 15-річної виживаності (52 vs 46 %) у жінок, молодших за 50 років, які отримували оваріальну абляцію, порівняно з її відсутністю.

У клінічному практичному керівництві ESMO з діагностики, лікування й спостереження первинного РМЗ, опублікованому в 2011 р., було визначено, що застосування аналогів ГнРГ викликає супресію яєчників, достатню для терапевтичного ефекту, як і оварієктомія. Авторі керівництва вказували, що аналоги ГнРГ слід призначати не менше ніж на 2 роки, хоча оптимальна тривалість лікування не встановлена. Комбінація ГнРГ та інгібіторів ароматази (ІА) в пацієток у період пременопаузи не показана поза рамками клінічних досліджень; найкращі варіанти використання ГнРГ (разом або послідовно з ХТ) невідомі. Подібну думку з цього приводу мали й експерти ASCO.

Однак у 2011 році ставлення до оваріальної абляції/оваріальної супресії (ОА/ОС) змінилося, що було пов'язано з появою публікації в офіційному журналі ASCO — *Journal of Clinical Oncology*, фактичною основою якої став звіт групи канадських онкологів у рамках дослідницької ініціативи декількох онкологічних організацій (Program in Evidence-based Care, Cancer Care Ontario, Breast Cancer Disease site Group). Три групи експертів провели масштабне вивчення опублікованих даних для оцінки результатів використання ГнРГ у лікуванні РМЗ. Було проаналізовано близько 50 авторитетних публікацій, відібраних з більше ніж 700, реферованих у базах даних MEDLINE (з 1966 до 2009 р.), EMBASE (1980–2009 pp.), бібліотеки Кокранівського співтовариства (до 2009 р.), матеріали низки амери-

канських і канадських професійних онкологічних організацій.

Дослідження повинно було відповісти на питання: яким чином ОА/ОС як системна терапія в ад'ювантному режимі може покращувати клінічно значущі результати (безрецидивний період, загальна виживаність, якість життя, токсичність) порівняно і/або на додаток до інших видів системної терапії, особливо ХТ і тамоксифену?

З цією метою були вивчені різні комбінації цих видів лікування: ОА порівняно з відсутністю ад'ювантного лікування; ОА + ХТ проти тільки ХТ та інші, у цілому 9 різних варіантів ад'ювантної терапії. На підставі проаналізованих результатів автори дослідження дійшли висновку, що рутинне додавання ОА до системної поліхіміотерапії (ПХТ), тамоксифену або їх поєднання не рекомендується.

Також ОА самостійно не рекомендується як альтернатива будь-якій іншій формі системної терапії, крім специфічних випадків, коли пацієтки, яким така системна терапія показана, не можуть її отримувати з яких-небудь причин (наприклад, через непереносимість або бажання отримувати альтернативні варіанти системної терапії).

У зв'язку з невирішеними питаннями значення ОА/ОС в ад'ювантній терапії РМЗ International Breast Cancer Study Group (IBCSG) у 2003 році ініціювала 2 багатоцентрових рандомізованих дослідження з оцінки ефективності ОС, ХТ і ІА в ад'ювантному режимі в пременопаузі на ранніх стадіях.

TEXT і SOFT — це рандомізовані клінічні дослідження III фази, у які в період з листопада 2003 р. по квітень 2011 р. було включено 2672 і 3066 жінок відповідно в пременопаузі з раннім ГР+ РМЗ. В обох дослідженнях сумарно 4690 пацієток були рандомізовані на групи ад'ювантної ендокринної терапії екземестану у комбінації з ОС, або тамоксифеном + ОС, або тільки тамоксифеном. Для пригнічення функції яєчників використовували щомісячні ін'єкції агоніста ГнРГ триптореліну протягом 5 років (найбільш поширений вибір у SOFT і TEXT), хірургічне видалення яєчників або опромінення яєчників. В обох дослідженнях пацієтки могли отримувати ХТ як частину ад'ювантного лікування так, як це було прийнято в клінічній практиці (близько 55 % включених пацієток отримували ад'ювантну ХТ, яка призначалася і проводилася до рандомізації на ЕТ або ЕТ + ОС відповідно до загальноприйнятих клініко-морфологічних факторів ризику).

Як було показано в первинному аналізі цих досліджень, додавання ОС до терапії тамоксифеном статистично значимо збільшило безподійну (без рецидиву) РМЗ, інвазивного раку другої молочної залози і злоякісних пухлин інших локалізацій) і загальну виживаність. Заміна тамоксифену на екземестан у комбінації з ОС додатково знижувала частоту рецидивів, включно з віддаленими рецидивами, особливо в жінок з HER2-негативним РМЗ. У той же час відмінностей у загальній виживаності при заміні тамоксифену на екземестан не спостерігали. Також було встановлено, що комбіна-

ція ОА і тамоксифену в ER-позитивних пацієнток щонайменше так само ефективна, як ПХТ за програмою CMF, і може використовуватися як її альтернатива.

У 2017 р. на конференції в Сан-Антоніо було повідомлено про останні результати дослідження SOFT. Безрецидивна 8-річна виживаність у групі пацієнток до 35 років, які отримували тамоксифен, становила 78,9 %; тамоксифен + ОС — 83,2 %; екземестан + ОС — 85,9 %. Поєднання ОС і тамоксифену порівняно з монотерапією тамоксифеном продемонструвало покращання безрецидивної виживаності — первинної кінцевої точки дослідження й загальної виживаності. Тим часом поєднання екземестану і ОС значимо не покращувало загальну виживаність порівняно з тамоксифеном.

На ASCO-2018 були окремо проаналізовані випадки HER2-негативного гормон-рецептор-позитивного РМЗ (86 % від усіх пацієнток). Дослідники вивчили вплив режиму ад'ювантної ендокринотерапії на виживання без віддалених рецидивів захворювання (тобто безметастатичну виживаність) при медіанах часу спостереження 8 і 9 років для досліджень SOFT і TEXT відповідно. При цьому всі пацієнтки були розподілені на групи залежно від вихідного ризику віддаленого рецидиву. При оцінці вихідного ризику рецидиву враховували вік (з інтервалом 5 років), число уражених регіонарних лімфатичних вузлів (0, 1–3, ≥ 4), розмір первинної пухлини (≤ 2 см, > 2 см), експресію рецепторів естрогенів (< 50 %, ≥ 50 %), експресію рецепторів прогестерону (< 20 %, 20–49 %, ≥ 50 %), ступінь диференціювання (G1, G2, G3), експресію Ki-67 (< 14 %, 14–19 %, 20–25 %, ≥ 26 %). Виходячи зі значень ризику для кожного із зазначених параметрів (згідно з моделлю пропорційних ризиків Кокса), розраховували сумарний ризик для кожної пацієнтки. Відмінності між групами терапії вивчали окремо в кожному дослідженні та залежно від того, чи отримувала пацієнтка ад'ювантну хіміотерапію, чи ні.

За підсумками аналізу автори дійшли висновку, що ступінь відмінностей між вивченими режимами ендокринотерапії (ОС + екземестан, ОС + тамоксифен або один тамоксифен) значною мірою залежав від вихідного ризику рецидиву. У хворих з високим ризиком застосування екземестану на тлі оваріальної супресії порівняно з тамоксифеном на тлі оваріальної супресії або тамоксифеном у монотерапії збільшувало 8-річну виживаність без віддалених рецидивів на 10–15 %. У пацієнток проміжного ризику, більшість з яких отримували ад'ювантну хіміотерапію, відмінності становили 4–5 %. У пацієнток з низьким ризиком рецидиву потенційний ефект досліджуваної гормональної терапії (тамоксифен + ОС та екземестан + ОС) порівняно з монотерапією тамоксифеном може бути мінімальним, оскільки навіть у групі монотерапії тамоксифеном 8-річна виживаність без віддалених рецидивів перевищила 97 %.

Також на форумі ASCO-2018 було повідомлено про результати рандомізованого клінічного дослідження III фази ASTRRA, у якому оцінювалася роль додавання ОС до ад'ювантної терапії тамоксифеном у молодих жінок з ГР+ РМЗ та індукованою ад'ювантною

ХТ пременопаузою або відновленою менструальною функцією.

На відміну від попередніх досліджень SOFT і TEXT у програму ASTRRA включали тільки пацієнток після ад'ювантної ХТ (тобто з високим ризиком рецидиву); 1293 пацієнтки були рандомізовані, 1282 отримували лікування за протоколом. Тамоксифен призначали терміном на 5 років, в експериментальній групі додавали ОС протягом перших 2 років терапії (це коротша тривалість ОС порівняно з дослідженнями SOFT і TEXT, у яких ОС проводилася протягом усіх 5 років лікування).

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

На відміну від випробувань SOFT і TEXT дослідження ABCSG-12 не продемонструвало істотної різниці показників безподійної виживаності в групах пацієнтів у пременопаузі, які отримували анастрозол у комбінації з гозереліном або тамоксифен з гозереліном протягом 3 років із золендреновою кислотою або без неї. При більш тривалому спостереженні показник загальної виживаності був гіршим у групі анастрозолу з гозереліном.

На думку експертів, різниця в результатах досліджень ABCSG-12 та SOFT і TEXT обумовлена застосуванням різних інгібіторів ароматази й агоністів естрогенових рецепторів, різною тривалістю ендокринної терапії, відмінністю когорти пацієнток, наявністю й послідовністю ХТ, різним розміром вибірок і статистичною потужністю досліджень.

У дослідженні НОВОЕ (Hormonal Bone Effects; Peggone F. et al., 2019) 1065 пацієнток з РМЗ були рандомізовані на 3 варіанти лікування: тамоксифен + трипторелін, летрозол + трипторелін, золендренова кислота + летрозол + трипторелін. Визначалася безрецидивна виживаність при медіані спостереження 5,3 року.

Результати дослідження показали, що в пацієнток у пременопаузі з раннім РМЗ, які перенесли оваріальну супресію за допомогою триптореліну, золендренова кислота + летрозол значно покращує безрецидивну виживаність, при цьому демонструє погіршення комплаєнсу й токсичності порівняно з тамоксифеном.

Для визначення оптимального ступеня й тривалості пригнічення функції яєчників шляхом оваріальної супресії було проведено дослідження SOFT-EST (SOFT Estrogen Substudy). У 116 пацієнток з дослідження SOFT рівні репродуктивних гормонів серійно досліджувалися високочутливим і специфічним методом. Цільовий рівень визначали як середній рівень естрадіолу в постменопаузальних жінок, які отримували інгібітори ароматази.

Результати дослідження продемонстрували, що в більшості жінок спостерігається зниження рівнів гормонів, однак у 17–25 % пацієнток рівень естрадіолу був

вище від 2,72 пг/мл у кожному зі зразків протягом 12 місяців дослідження. Клінічне значення цих знахідок є неясним, але оскільки ефективність інгібіторів ароматази залежить від ступеня оваріальної супресії, ці дані викликають заклопотаність. Раніше вже висловлювалися думки про необхідність рутинного моніторингу адекватності досягнення менопаузального статусу.

У рекомендаціях ASCO оваріальну супресію на додаток до стандартної ендокринної терапії в пременопаузальних жінок з ER+ пухлинами слід призначати в наступних підгрупах пацієток: жінки з РМЗ у стадіях II або III, яким зазвичай рекомендують ад'ювантну поліхіміотерапію; жінки з РМЗ в стадіях I або II з високим ризиком рецидиву, яким також призначають ад'ювантну ПХТ. Жінкам, які мають РМЗ в стадії I і яким не потрібне проведення ад'ювантної поліхіміотерапії, а також з пухлинами в 1 см (T1a, T1i) за відсутності ураження лімфатичних вузлів слід використовувати ендокринотерапію, але не оваріальну супресію.

За даними вивчених клінічних досліджень, стандартна тривалість оваріальної супресії становить 5 років. Відсутні докази користі від її застосування у жінок значного ризику (рецидиву), що потребують проведення ПХТ, порівняно з 10-річним прийомом тамоксифену. Враховуючи виражені побічні ефекти при використанні оваріальної супресії, клініцистам слід знайти компромісне рішення між користю й побічними ефектами при виборі ОС. При цьому довготривалі ефекти ОС на ризик контралатерального РМЗ ще не встановлені.

Європейський консенсус щодо лікування РМЗ у молодих пацієток ESO-ESMO стверджує, що при використанні агоністів ГнРГ для оптимальної оваріальної супресії слід вводити їх щомісяця, а не 1 раз на 3 місяці. При підозрі на недостатню оваріальну супресію, особливо при виникненні «проривних» маткових кровотеч і/або одномоментному прийомі інгібіторів ароматази, слід контролювати рівень естрадіолу. Дослідження доцільніше проводити в одній і тій же лабораторії, бажано центральній референтній. У разі підтвердження недостатньої ОС необхідно розглянути альтернативні методики: оваріоектомію або перехід на тамоксифен. У тих випадках, коли щомісячне введення агоністів ГнРГ неприйнятне, можливе їх введення 1 раз на 3 місяці, з індивідуальним і ретельним контролем ОС.

Прогностично значущими факторами для розвитку рецидиву після 5 років ад'ювантної ендокринної терапії є стадія РМЗ, статус лімфатичних вузлів, розмір пухлини, рівень диференціювання і високий/низький рівень естрогенових рецепторів.

У поданому на ASCO-2018 дослідженні TAILORx вчені оцінили ризик розвитку рецидиву в 10 тисяч хворих із раннім (N0) гормонзалежним HER2-негативним РМЗ за допомогою аналізу експресії 21 пухлинного гена (тест OncoType DX). Близько 70 % пацієток (6711 осіб) потрапили до групи проміжного прогнозу. Ці пацієтки були рандомізовані на дві групи: ад'ювантної хіміо- і ендокринотерапії або тільки ендокринного лікування.

Дослідження показало, що ефективність ендокринної терапії не поступається комбінованому лікуванню. Відношення ризиків рецидиву інвазивного РМЗ, повторного й первинного РМЗ або летального результату в групах ЕТ/ХТ + ГТ становило 1,08; 95% довірчий інтервал 0,94–1,24; $p = 0,26$. Протягом 9 років в обох групах хворих спостерігалися приблизно однакові показники ВБП (83,3 % у групі ГТ і 84,3 % у групі ХТ + ГТ), відсутності локорегіонарного рецидивування (92,2 % проти 92,9 %) і віддаленого метастазування (94,5 % проти 95,0 %).

Аналіз підгруп продемонстрував, що вік молодше за 50 років є додатковим фактором несприятливого прогнозу, у результаті чого вдалося виділити когорту хворих, яким, швидше за все, потрібна профілактична хіміотерапія. Це жінки молодше за 50 років з ризиком розвитку рецидиву 16–25 балів за даними OncoTypeDx ($p = 0,004$). Якщо сума балів становила 16–20, ризик віддаленого рецидиву у таких пацієток при проведенні ХТ був нижчим на 2 %, якщо сума 21–25 — нижчим на 7 %.

Один з авторів дослідження, J.A. Sparano, подаючи результати дослідження TAILORx на щорічній конференції ASCO у 2018 р., зробив висновок, що близько 70 % жінок з гормонзалежним HER2-негативним РМЗ без метастазів у лімфатичних вузлах можуть уникнути ад'ювантної ХТ, обмежившись тільки ЕТ.

На 4-му симпозіумі фахівців з лікування РМЗ EMO-ESMO було повідомлено, що результати лікування пацієток для контролю пухлини не відрізняються при одночасному або послідовному застосуванні ХТ і ОС (Kegan M.M. et al., 2017). Однак первинна оваріальна недостатність, пов'язана з впливом ХТ, зустрічалася в 2 рази рідше при одночасному проведенні ХТ і ОС (14 %), тоді як після ХТ без ОС оваріальна недостатність була виявлена в 30 % пацієток. Отже призначення триптореліну спільно з ХТ може зберегти репродуктивну функцію молодих пацієток із РМЗ.

Також повідомлялось, що тільки 49 % молодих пацієток з гормонзалежним РМЗ продовжують терапію і приймають ліки в установленому порядку до закінчення 4,5-річного курсу незалежно від того, приймають вони тамоксифен або інгібітори ароматази.

Згідно з рекомендаціями NCCN застосування інгібіторів ароматази як ад'ювантної терапії у пацієток пременопаузального віку вимагає обов'язкового проведення оваріальної супресії терміном на 5 років. При призначенні тамоксифену застосування ОС повинно розглядатися індивідуально, з урахуванням факторів ризику.

У даний час на базі 170 центрів у 20 країнах проводиться дослідження POSITIVE, метою якого є визначення можливості збереження репродуктивної функції молодих пацієток з ER+ на ранній стадії РМЗ. Усі учасниці дослідження припинили ендокринну терапію на 2 роки: «вимивання лікування» — 3 місяці, зачаття — 3–6 місяців, пологи — 9 місяців, грудне вигодовування (якщо воно можливе) — 6 місяців. Після завершення дітонародження всім пацієткам рекомендується відновити ЕТ терміном на 5–10 років.

Отже, резюмуючи все перераховане вище, слід зазначити, що:

— проведення оваріальної супресії може бути рекомендовано в тих випадках, коли необхідна ад'ювантна хіміотерапія не проводиться. Крім того, ОС показана за наявності факторів високого ризику рецидиву РМЗ: метастазів у 4 і більше лімфовузлів у віці менше за 35 років зі збереженням пременопаузального рівня естрогенів після ад'ювантної хіміотерапії за даними мультигенного молекулярного аналізу;

— серед методів виключення оваріальної функції яєчників виділяють хірургічний (необоротний) метод, який показаний для BRCA-носіїв як метод первинної профілактики раку яєчників, променевий (не рекомендується) і лікарський (оборотний). Для лікарської ОС застосовують агоністи ГнРГ (трипторелін, лейпрорелін, гозерелін). За необхідності виключення функції яєчників у молодих жінок, які не завершили репродуктивну функцію, слід віддати перевагу агоністам ГнРГ;

— в ад'ювантному режимі оваріальна супресія застосовується від 2 до 5 років (оптимальна тривалість не визначена);

— агоністи ГнРГ для оптимізації оваріальної супресії слід вводити 1 раз на 28 днів. При підозрі на недостатню оваріальну супресію необхідне проведення контролю рівня естрадіолу. Агоністи ГнРГ, що вводяться 1 раз на 3 місяці, слід призначати індивідуально з ретельним контролем якості супресії в тих випадках, коли щомісячне введення неприйнятне для пацієнтки;

— оваріальна супресія може проводитися як одночасно з ад'ювантною хіміотерапією, так і після її закінчення. Одночасне використання ОС і ХТ дозволяє зменшити гонадотоксичність останньої;

— монотерапія інгібіторами ароматази без оваріальної супресії протипоказана. У деяких випадках ОС може покращувати результати терапії тамоксифеном.

Підготувала Тетяна Чистик ■

УДК 618.19-089.87-02-097-08:616.42

DOI: <https://doi.org/10.22141/2663-3272.5.1.2022.76>Павлушенко М.В.¹, Любота Р.В.¹, Верещачко Р.І.¹, Зотов О.С.¹, Анікусько М.Ф.², Любота І.І.²¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна²Київський міський клінічний онкологічний центр, м. Київ, Україна

Значення локорегіонарної терапії у хворих на тричі негативний рак грудної залози (огляд літератури)

Резюме. Тричі негативний рак молочної залози (ТНРМЗ) — це гетерогенне захворювання, що характеризується відсутністю терапевтичних мішеней, зумовлюючи обмеження можливостей лікувального впливу, та супроводжується вищою частотою виникнення місцевого рецидиву та віддалених метастазів, а отже, і гіршим прогнозом перебігу порівняно із іншими молекулярними підтипами раку молочної залози (РМЗ). Незважаючи на клініко-патогенетичну відмінність тричі негативних пухлин, чітко окреслених рекомендацій з приводу хірургічної тактики та доцільності застосування ад'ювантної променевої терапії на сьогодні не існує. Хірургічне втручання є основним методом, який забезпечує локорегіонарний контроль РМЗ. Проте в низці випадків тільки даний тип лікування не гарантує необхідного місцевого контролю захворювання, що потребує призначення ад'ювантної променевої терапії з метою зменшення частоти розвитку рецидиву. Лікування ТНРМЗ — це підґрунтя постійних наукових пошуків. Беручи до уваги неоднорідність систематизованих результатів, наведених у роботі, дана дискусія створює субстрат для проведення подальших досліджень з метою з'ясування, яка група пацієнтів може отримати найбільшу терапевтичну ефективність від променевої терапії.

Ключові слова: рак молочної залози; тричі негативний рак молочної залози; променева терапія; ад'ювантна терапія; хірургічне лікування

Вступ

Рак молочної залози (РМЗ) — найпоширеніше онкологічне захворювання і основна причина смерті від злоякісних пухлин серед жіночого населення у всьому світі. У 2020 році рак молочної залози став провідною причиною глобальної онкологічної захворюваності серед жіночого населення. Усього у світі в 2020 році зареєстровано 2 246 419 нових випадків РМЗ, що становить 11,7 % всіх зареєстрованих випадків злоякісних пухлин. Смертність від РМЗ становила 684 996 (6,9 %) випадків у 2020 році та займає п'яте місце серед причин смертності від рака у всьому світі [1]. Незважаючи на сучасний міждисциплінарний та індивідуалізований підхід до лікування даної патології, успіхи у хірургічному та терапевтичному лікуванні, проблема смертності від РМЗ залишається актуальною і сьогодні. Особливо гостро постає питання щодо ефективності лікування тричі негативного раку молочної залози (ТНРМЗ), за-

гальна виживаність за якого є значно нижчою порівняно із іншими молекулярними підтипами навіть після врахування різних факторів, таких як: вік, раса, індекс маси тіла, стадія, застосування хіміотерапії, розмір пухлини, її гістологічна градація та статус лімфатичних вузлів [2].

ТНРМЗ — це молекулярний підтип пухлин, що характеризується відсутністю експресії рецепторів до естрогенів, рецепторів до прогестерону та рецептора 2 епідермального фактора росту людини (HER2). Частота виявлення даного підтипу раку молочної залози становить від 10 до 20 %, зустрічається переважно серед жінок молодого віку та представників афроамериканської раси [3–6]. Відсутність терапевтичних мішеней ТНРМЗ значно обмежує можливості лікувального впливу та супроводжується вищою частотою виникнення місцевого рецидиву та віддалених метастазів, а отже, і гіршим прогнозом перебігу порівняно із інши-

© «Практична онкологія» / «Practical oncology» («Praktična onkologija»), 2022

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2022

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

Full list of authors information is available at the end of the article.

ми молекулярними підтипами РМЗ [7, 8]. Варто зазначити, що ТНРМЗ — це гетерогенне захворювання, оскільки численні дослідження показують генетичну варіабельність у межах даного підвиду. Згідно з дослідженням Lehmann та співавт. (2011), ТНРМЗ має 7 можливих варіантів: базальноподібний 1, 2 (BL1, BL2), мезенхімальний (М), мезенхімальний стовбуровоподібний (MSL), імуномодулюючий (ІМ), люмінальний з експресією андрогенових рецепторів (LAR) та нестабільний варіант (UNS), кожен з яких супроводжується особливими біологічними та клініко-патологічними характеристиками [9].

Оскільки терапевтичні можливості системного впливу ТНРМЗ обмежуються лише хімотерапією, необхідно оптимізувати місцеве лікування з метою запобігання виникненню локорегіонарного рецидиву (ЛРР) та зниження ризику появи віддалених метастазів [10, 11]. Хірургічне втручання є основним методом, який забезпечує локорегіонарний контроль РМЗ. Проте в низці випадків тільки хірургічне лікування не забезпечує необхідного локорегіонарного контролю захворювання, що потребує призначення ад'ювантної променевої терапії з метою зменшення частоти розвитку ЛРР, а отже, і показників загальної і безрецидивної виживаності хворих [12–14]. Однак питання її застосування у випадку двох хірургічних альтернатив РМЗ (органозберігаюча операція (ОЗО) чи мастектомія) є не до кінця з'ясованим. Згідно з рекомендаціями The National Comprehensive Cancer Network (NCCN), усім пацієнтам, яким виконано органозберігаючу операцію з приводу РМЗ, незалежно від статусу лімфатичних вузлів, рекомендовано проведення післяопераційного курсу променевої терапії (ПТ) з різницею щодо поля опромінення та сумарної вогнищевої дози [15]. Що стосується пацієнтів, яким була виконана радикальна мастектомія (РМЕ), однозначності щодо доцільності застосування ПТ серед наявних наукових робіт немає. Питання, чи повинні пацієнти після РМЕ з наявністю метастазів в 1–3 лімфатичних вузлах отримувати ад'ювантну ПТ, все ще залишається спірним через наявність доказів ефективності останньої у забезпеченні локорегіонарного контролю у хворих з ранніми стадіями ТНРМЗ, які перенесли РМЕ [16]. Цей літературний огляд присвячений дискусії щодо вибору тактики хірургічного лікування хворих з ранніми стадіями ТНРМЗ та впливу ад'ювантної ПТ на забезпечення локорегіонарного контролю захворювання у пацієнтів, які перенесли радикальну мастектомію.

Вибір об'єму хірургічного втручання при ТНРМЗ

Значення молекулярного підтипу РМЗ у виборі тактики хірургічного лікування хворих є предметом наукових дискусій останніх років. Оскільки відсутні чітко окреслені положення щодо вибору об'єму хірургічного втручання у хворих на різні молекулярні підтипи РМЗ, а тактика підпорядковується загальним рекомендаціям щодо інвазивного РМЗ, питання оптимальної тактики локорегіонарної терапії ТНРМЗ залишається відкритим. Враховуючи більш агресивний перебіг да-

ного молекулярного підтипу, частина лікарів робить вибір на користь РМЕ, однак чи виправдовує себе даний підхід і чи забезпечує він кращий локорегіонарний контроль, на сьогодні остаточно не з'ясовано [10, 17, 18]. Результати сучасних досліджень вказують на кращі показники виживаності у пацієнтів із T1-2N0 стадією РМЗ, яким була виконана ОЗО, порівняно із РМЕ. Це дозволяє стверджувати, що даний об'єм хірургічного втручання є стандартом для хворих з ранніми стадіями РМЗ, оскільки супроводжується меншою інвалідизацією, має оптимальні косметичні результати та може бути пріоритетним вибором для пацієнтів [19]. Однак існує низка досліджень, які підтверджують, що зв'язку між об'ємом хірургічного втручання та прогнозом перебігу захворювання не існує. У ретроспективному одноцентровому когортному дослідженні G. De la Cruz Ku та співавт. (2019) порівнювали загальну виживаність (ЗВ) та виживаність без ознак захворювання (ВБОЗ) у хворих на I–IIA стадію ТНРМЗ, яким виконано ОЗО або РМЕ. У дослідження було включено 288 жінок із ТНРМЗ, які проходили лікування в Національному інституті неопластичних захворювань (Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN)) в Перу в період 2000–2014 рр. Із загальної когорти кількість пацієток, які перенесли РМЕ, становила 177 випадків і 111 — ОЗО. Пацієтки в групі ОЗО були молодші, частіше пременопаузального періоду, мали менші розміри пухлини та стадію РМЗ. Статистично значущої різниці у статусі регіонарних лімфатичних вузлів та гістологічному типі пухлини між обома групами не було виявлено. Після аналізу отриманих результатів, при медіані спостереження 102 міс., показники ЗВ становили 85 % для групи ОЗО та 81 % для групи РМЕ ($p = 0,56$). Виживаність без ознак прогресування становила 83 % у хворих після ОЗО та 80 % у групі РМЕ ($p = 0,42$). При проведенні багатофакторного аналізу Кокса встановлено, що виконання ОЗО у хворих на ТНРМЗ знижує ризик смерті (HR: 0,79; 95% CI: 0,37–1,67; $p = 0,538$), а також ризик локального рецидиву та віддалених метастазів (HR: 0,67; 95% CI: 0,32–1,41; $p = 0,294$), хоча без статистичної значущості. За результатами дослідження авторами було зроблено висновки, що ОЗО є оптимальним об'ємом хірургічного втручання та безпечною альтернативою РМЕ у хворих з ранньою стадією ТНРМЗ [20].

Група дослідників із Кореї (Korean Radiation Oncology Group (KROG)) на чолі з K. Kim (2018) порівнювала результати лікування хворих з pT1-2N1 ТНРМЗ, яким проведено ОЗО в поєднанні з ПТ або РМЕ без ПТ. У дослідження включено 320 хворих на ТНРМЗ віком 24–70 років (середній вік 48 років) з двох багатоцентрових ретроспективних досліджень: KROG 14–18 та KROG 14–23. Усіх хворих розподілили на 2 групи: 1-ша група ($n = 212$) — хворі, яким проведено ОЗО в поєднанні з ад'ювантною ПТ, та 2-га група ($n = 108$) — хворі, які перенесли РМЕ без ад'ювантної ПТ. Усім пацієнтам досліджуваних груп проводили таксанвмісні режими ад'ювантної хімотерапії. У дослідженні оцінювали показники 5-річної безрецидивної виживаності (БРВ), виживаності без

ознак захворювання та загальної виживаності при медіані спостереження 65 міс. для 1-ї групи та 74 міс. для групи РМЕ. У групі РМЕ було більше хворих з мультицентричними пухлинами ($p < 0,001$), без лімфоваскулярної інвазії ($p = 0,001$), з наявністю метастазів у регіонарних лімфовузлах ($p = 0,028$). Статистично значущої різниці між іншими клініко-патологічними показниками у хворих досліджуваних груп не виявлено. Показники 5-річної БРВ становили для 1-ї групи 94,6 % проти 87,7 % у 2-й групі ($p = 0,01$), ВБОЗ — 89,5 та 80,4 % для групи ОЗО + ПТ та групи РМЕ відповідно ($p = 0,006$), а ЗВ — 95 та 87,7 % для 1-ї та 2-ї груп відповідно ($p = 0,005$). Аналіз отриманих результатів свідчить, що всі досліджувані показники виживаності були на користь пацієнтів із групи ОЗО + ПТ порівняно із пацієнтами, що отримали лише РМЕ [21].

Подібним за результатами є і дослідження F. Adkins та співавт. (2011), яке показало, що більш агресивна тактика хірургічного лікування хворих на ТНРМЗ не виправдовує себе. В аналіз було включено 1325 пацієнтів, дані яких були отримані із The Breast Cancer Management System database at the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center у період з грудня 1980 по грудень 2007 р. Особливість даного дослідження порівняно з вищенаведеними в тому, що когорта включала пацієнтів із стадіями T1-4N0-3 ТНРМЗ. Пацієнтів, залежно від об'єму хірургічного втручання (ОЗО/МЕ), було розділено на дві майже рівні групи. До першої групи ввійшла 651 пацієнтка (49 %) після ОЗО, а до другої групи — 671 хвора (51 %) після перенесеної РМЕ з приводу ТНРМЗ. У групі ОЗО більшість пацієнок (97 %) отримали ад'ювантну ПТ, на противагу в другій групі — усього 33 %. Крім цього, пацієнтки другої групи мали переважно III стадію РМЗ, лімфоваскулярну інвазію, більші розміри пухлини, вищу стадію pN (усі $p < 0,001$). Для оцінки ефективності локорегіонарної терапії в дослідженні було оцінено такі показники: БРВ, виживаність без віддалених метастазів (ВБВМ) та ЗВ при медіані спостереження 62 міс. (1–285 міс.). Загалом ЛРР виявлено у 28 % хворих з обох груп: у 26 % пацієнтів, які перенесли ОЗО, та у 30 % хворих після РМЕ ($p = 0,1$). Віддалені метастази виявлено у 43 % хворих обох груп — у 35 % після ОЗО та у 51 % після РМЕ ($p < 0,0001$). 5-річна БРВ в першій групі становила 76 % та 71 % — у другій групі ($p = 0,032$), 5-річна ВБВМ — 68 та 54 % для першої та другої групи відповідно ($p < 0,0001$), а 5-річна ЗВ — 74 % у групі ОЗО проти 63 % у групі РМЕ ($p < 0,0001$). Після проведення мультиваріативного статистичного аналізу отриманих результатів встановлено, що на ризик розвитку ЛРР впливає: розмір пухлини (HR: 1,37; $p = 0,006$), ступінь диференціювання пухлини (HR: 1,92; $p = 0,002$), лімфоваскулярна інвазія (HR: 1,93; $p < 0,0001$), статус країв резекції (HR: 1,89; $p < 0,0001$) та проведення ад'ювантної неантрациклінвмісної або таксанвмісної хіміотерапії (HR: 2,01; $p < 0,0001$), а об'єм хірургічного втручання (РМЕ проти ОЗО; HR: 1,07; 95% CI 0,86–1,34; $p = 0,55$) не впливає на ризик виникнення ЛРР [17].

У ретроспективному дослідженні американських вчених С. Parker та співавт. (2010) вивчали доцільність

виконання ОЗО у хворих на ТНРМЗ. Для дослідження було відібрано 202 пацієнти із T1-4N0-3 ТНРМЗ, що проходили лікування в 2 медичних закладах штату Луїзіана (Feist-Weiller Cancer Center та E.A. Conway Hospital), з яких 30 % становила група ОЗО, а 70 % — РМЕ. Для порівняльної оцінки впливу об'єму хірургічного втручання оцінювали частоту ЛРР, 5-річну ВБОЗ та ЗВ хворих. У результаті аналізу були отримані такі показники: поява ізольованого місцевого рецидиву становила 0 % для групи ОЗО та 10,6 % для групи РМЕ, 5-річна ВБОЗ — 68 та 57 %, 5-річна ЗВ — 89 та 69 % у групах ОЗО та РМЕ відповідно. При подальшому аналізі було встановлено, що об'єм хірургічного втручання не є незалежним фактором, що впливає на ВБОЗ та ЗВ. У групі РМЕ хворі мали: пухлини більших розмірів (T3/T4: 4 % у групі ОЗО проти 27 % у групі РМЕ; $p = 0,0002$), вищу стадію pN (N2/3: 8 % у групі ОЗО проти 25 % у групі РМЕ; $p = 0,0003$) і, відповідно, більше випадків з III стадією захворювання (8 % у групі ОЗО проти 35 % у групі РМЕ; $p < 0,0001$). Автори дійшли висновку, що відмінності в показниках ВБОЗ та ЗВ пов'язані з гіршими вихідними клініко-патологічними факторами прогнозу перебігу РМЗ [22].

Робота Z. Zumsteg та співавт. (2013) показала результати лікування хворих на ТНРМЗ для визначення оптимальної тактики локорегіонарної терапії. У дослідження включено 646 жінок віком від 20 до 88 років (середній вік 54 роки), яким проводилося лікування з приводу T1-2N0 ТНРМЗ в Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, Нью-Йорк, США. Усіх хворих розподілили на 2 групи: група ОЗО ($n = 448$) та група РМЕ ($n = 198$). Усі хворі з групи ОЗО отримали ад'ювантну ПТ, а хворим з групи РМЕ променеву терапію не проводили. Відмінною ознакою даного дослідження було те, що 177 пацієнтам проводився скринінг на наявність BRCA-мутації, яка була виявлена в 29 випадках із 198 для групи РМЕ та 16 із 448 для групи ОЗО. Виявлено, що хворі з групи РМЕ були молодші ($p < 0,001$), у них частіше виявлялась лімфоваскулярна інвазія ($p = 0,042$) та вони мали пухлини більших розмірів ($p = 0,023$). Було з'ясовано, що при медіані спостереження 78,3 міс. (1–156 міс.) частота ЛРР становила 4,5 % для пацієнтів групи ОЗО та 6,6 % — для групи РМЕ, однак 5-річна кумулятивна частота ЛРР не мала статистично значущих відмінностей: 4,2 та 5,4 % відповідно (HR: 1,5; 95% CI 0,75–3,01; $p = 0,25$). Частота виникнення віддалених метастазів в обох групах була однаковою і становила 8 %, а статистично значущої різниці у ЗВ між групами ОЗО або РМЕ для хворих з T1-2N0 ТНРМЗ немає. Дослідники дійшли висновку, що розвиток місцевого рецидиву та віддалених метастазів не залежить від об'єму хірургічного втручання, тобто за ефективністю місцевого контролю T1-2N0 ТНРМЗ ОЗО + ПТ еквівалентна РМЕ [23].

Деякою неоднорідністю характеризується дослідження R. Raghavan та співавт. (2019), проведене серед 170 жінок віком від 26 до 71 року (середній вік 48 років) з діагнозом pT1-T2N0 ТНРМЗ, що проходили лікування на базі Regional Cancer Centre, Trivandrum, Індія, у період із січня 2010 по грудень 2011 року. Залежно від

об'єму хірургічного втручання хворих розподілили на 2 групи. До групи ОЗО ввійшли 49 пацієток та 121 хвора — до групи РМЕ. Усі хворі з групи ОЗО отримали ад'ювантну ПТ. Протягом періоду спостереження 50 місяців (1–83 міс.) у жодної пацієтки з обох груп не було виявлено ЛРР. Було встановлено, що пацієтки, які отримали ОЗО + ПТ, мали кращі показники 5-річної ВБОЗ порівняно із пацієтками, яким була виконана РМЕ (95,8 та 91,1 % відповідно), однак у випадку 5-річної ЗВ різниці між двома групами не виявлено (98 та 97,5 % відповідно) [24].

Результати вищенаведених досліджень систематизовані в табл. 1.

Роль післяопераційної променевої терапії у пацієнтів із ТНРМЗ, які перенесли РМЕ

Значення променевої терапії у лікуванні пацієнтів із ТНРМЗ є актуальним питанням, що досі не має остаточного вирішення та залишається контраверсійним. Доцільність її застосування у пацієнтів після мастектомії пояснюється можливим зниженням ризику розвитку ЛРР, однак частина наукових робіт вказує на відсутність такого зв'язку через імовірну радіорезистентність даного молекулярного підтипу або порівняно гірші клініко-патологічні характеристики. На особливу увагу заслуговують пацієтки після РМЕ із стадією

Таблиця 1. Вибір об'єму хірургічного втручання у пацієнтів із ТНРМЗ

| Дослідження | Кількість пацієток | Середній вік пацієток (років) | Середня тривалість спостереження (міс.) | Стадія захворювання | Об'єм хірургічного втручання (кількість хворих) | Результати дослідження |
|--|--------------------|--------------------------------------|--|---------------------|---|---|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| De la Cruz Ku G. та співавт. (2019) Перу | 288 | 1-ша група — 48 2-га група — 51,8 | 102 | T1-2N0-1 | 1-ша група — ОЗО (111) 2-га група — РМЕ (177) | Поява ЛРР: 1-ша група — 7,4 %, 2-га група — 8,9 % Поява ВМ: 1-ша група — 18,5 %, 2-га група — 17,8 % 5-річна ЗВ: 88 та 86 % відповідно 10-річна ЗВ: 85 та 81 % відповідно 5-річна ВБОЗ: 88 та 84 % відповідно 10-річна ВБОЗ: 83 та 80 % відповідно |
| Kim K. та співавт. (2018) Корея | 320 | 48 | 65 — для 1-ї групи 74 — для 2-ї групи | T1-2N1 | 1-ша група — ОЗО + ПТ (212) 2-га група — РМЕ (108) | 5-річна БРВ: 1-ша група — 94,6 %, 2-га група — 87,7 % 5-річна ВБОЗ: 1-ша група — 89,5 %, 2-га група — 80,4 % 5-річна ЗВ: 1-ша група — 95 %, 2-га група — 87,8 % |
| Adkins F. та співавт. (2011) США | 1325 | 48 | 62 | T1-4N0-3 | 1-ша група — ОЗО (651, з яких 97 % отримали ПТ) 2-га група — РМЕ (674, з яких 33 % отримали ПТ) | Поява ЛРР: 1-ша група (за 2 роки) — 26 %, 2-га група (1,7 року) — 30 % Поява ВМ: 1-ша група (за 2 роки) — 35 %, 2-га група (за 2,1 року) — 51 % 5-річна БРВ: 1-ша група — 76 %, 2-га група — 71 % 5-річна ВБВМ: 1-ша група — 68 %, 2-га група — 54 % 5-річна ЗВ: 1-ша група — 74 %, 2-га група — 64 % |
| Parker C. та співавт. (2010) США | 202 | 1-ша група — 55 2-га група — 56 | 52,8 | T1-4N0-3 | 1-ша група — ОЗО + ПТ (61, з яких 5 не отримали ПТ) 2-га група — РМЕ (141, з яких 21 отримав ПТ) | Поява ізолюваного ЛРР: 1-ша група — 0 %, 2-га група — 10,6 % 5-річна ВБОЗ: 1-ша група — 68 %, 2-га група — 57 % 5-річна ЗВ: 1-ша група — 89 %, 2-га група — 69 % |

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|--------------------------------------|-----|----|------|---------|---|---|
| Zumsteg Z. та співавт. (2013) США | 646 | 54 | 78,3 | T1-2N0 | 1-ша група — ОЗО + ПТ (448) 2-га група — РМЕ (198) | Поява ЛРР: 1-ша група — 4,5 %, 2-га група — 6,6 % 5-річна кумулятивна частота ЛРР: 4,2 та 5,4 % відповідно Поява ВМ: 1-ша група — 8 %, 2-га група — 8,1 % 5-річна кумулятивна частота появи ВМ: 8,2 та 8,1 % відповідно ЗВ — відсутня статистично значуща різниця між групами |
| Raghavan R. та співавт. (2019) Індія | 170 | 48 | 50 | T1-T2N0 | 1-ша група — ОЗО + ПТ (49) 2-га група — РМЕ (121) | БРВ: 100 % для обох груп 5-річна ВБОЗ: 1-ша група — 95,8 %, 2-га група — 91,1 % 5-річна ЗВ: 1-ша група — 98 %, 2-га група — 97,5 % |

Примітки: ЗВ — загальна виживаність; ВМ — віддалені метастази; ЛРР — локорегіонарний рецидив; БРВ — безрецидивна виживаність; ВБОЗ — виживаність без ознак захворювання; ВБВМ — виживаність без віддалених метастазів.

T1-2N0-1, для яких ПТ не є стандартом лікування, але гіпотетично може покращити результати місцевого контролю [25, 26]. Беручи до уваги вищенаведені розбіжності, даний підрозділ присвячений питанню впливу променевої терапії на прогноз перебігу ТНРМЗ та доцільності її застосування у хворих, яким була виконана РМЕ.

У популяційному ретроспективному дослідженні L. Zhang та співавт. (2020) вивчали вплив ПТ на виживаність хворих на ТНРМЗ, які перенесли РМЕ. У рамках дослідження проаналізовано дані із 18 канцер-реєстрів США з 2010 по 2014 рік та включено 4398 пацієнтів із T1-4N1-3M0 ТНРМЗ, що отримали або тільки РМЕ (n = 1749), або РМЕ + ПТ (n = 2649). За локорегіонарною поширеністю пухлини пацієнти були розподілені на 4 підгрупи: T1-2N1 (46,7 % від загальної когорти), T3-4N1 (17,2 %), T1-4N2 (21,3 %), T1-4N3 (14,8 %). У процесі аналізу було виявлено, що 3-річна специфічна виживаність вища у пацієнтів, які отримали РМЕ + ПТ, у підгрупі T3-4N1 (p = 0,042), T1-4N2 (p < 0,001) та T1-4N3 (p < 0,001) порівняно із хворими, що перенесли РМЕ. У підгрупі T1-2N1 статистично вірогідних відмінностей між проведенням ПТ та специфічною виживаністю хворих не було виявлено (p = 0,191). Дослідниками було встановлено, що наявність ПТ — це незалежний предиктор кращих показників 3-річної специфічної виживаності хворих з T3-4N1 та T1-4N2-3 ТНРМЗ [27].

X. Chen та співавт. (2013) провели оцінку необхідності та доцільності застосування ПТ після РМЕ у хворих на ТНРМЗ. У ретроспективний аналіз включено 553 жінки віком від 28 до 80 років (середній вік 52 роки), хворих на ТНРМЗ, яким була виконана РМЕ в період з 1 січня 2000 р. по 31 липня 2007 р. Згідно зі стадією пацієнти були розподілені на 3 підгрупи: група низького ризику — T1-T2N0 (n = 315), проміжного

ризиком — T1-T2N1 (n = 101) та високого ризику — T3-4 та/або N2-N3 (n = 96). У результаті було встановлено, що пацієнти, які отримували РМЕ + ПТ, мали кращі показники безрецидивної виживаності та виживаності без ознак захворювання. Оскільки більшість пацієнтів групи низького ризику не отримували ПТ (n = 315), автори не включали тих, хто отримував ПТ (n = 8), в аналіз. У групі проміжного ризику було виявлено, що пацієнти після ПТ мали триваліший період без ознак захворювання (HR: 16,41; 95% СІ 1,61–167,11; p = 0,018). У випадку групи високого ризику ПТ була визнана фактором, що впливає на тривалість як безрецидивної виживаності (HR: 6,22; 95% СІ 1,12–34,45; p = 0,037), так і ВБОЗ (HR: 4,42; 95% СІ 1,42–13,71; p = 0,01). Також було встановлено статистично значущий зв'язок між наявністю 4 і більше метастатичних лімфатичних вузлів і лімфоваскулярною інвазією та підвищеним ризиком ЛРР. Таким чином, автори вважають, що призначення ПТ після РМЕ доцільне у хворих на ТНРМЗ проміжного та високого ризику, а її використання у пацієнтів низького ризику (T1-T2N0) потребує подальших досліджень, зважаючи на існуючі у даного дослідження обмеження [25].

У своїй роботі W. Naqee та співавт. (2019) вивчали вплив ад'ювантної ПТ на показники виживаності хворих на ТНРМЗ, які перенесли РМЕ. У ретроспективне дослідження було включено дані з National Cancer Data Base про 14 464 жінки із діагнозом ТНРМЗ T1-4 стадії та відсутністю метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах (pN0), які перенесли РМЕ в період з 2004 по 2014 рік. З усієї когорти ад'ювантну променевою терапію отримали 1569 пацієток (10,8 %), а 12 895 (89,2 %) хворим проведено тільки хірургічне втручання. Частота призначення ПТ залежала від розміру пухлини, і переважна більшість хворих (51,6 %), які отримали ПТ, мали T3 стадію пухлини. У дослідженні виявлено,

що старший вік був пов'язаний зі зменшенням імовірності застосування ПТ, а збільшення критерію Т та позитивні краї резекції були пов'язані з призначенням ПТ. Мультифакторний аналіз отриманих результатів вказує, що збільшення віку хворих, розміру пухлини (рТ) та позитивні краї резекції були пов'язані з гіршими показниками ЗВ пацієнтів. У результаті аналізу було з'ясовано, що суттєвих статистично значущих відмінностей у 5-річній загальній виживаності між групами РМЕ та РМЕ + ПТ у пацієнтів із Т1 (86,9 та 83,4 %), Т2 (77,8 та 72,2 %) та Т4 (51,7 та 49,3 %) стадіями не існує. Лише у випадку Т3 стадії простежувалась істотна відмінність між двома підгрупами — 62,6 та 74,3 % відповідно. Проте на вірогідність отриманих результатів могла вплинути низька частота призначення ПТ після РМЕ у хворих з Т1-2N0M0 стадією ТНРМЗ [26].

Дослідження Н. Shen та співавт. (2015) мало на меті вивчення зв'язку між молекулярним підтипом РМЗ та прогнозом, а також вивчення впливу ПТ після РМЕ на пухлини Т1-3 та з 1–3 позитивними лімфатичними вузлами (N1). Ретроспективно у дослідження включено дані 1369 хворих на різні молекулярні типи РМЗ, які проходили лікування у Cancer Hospital of Tianjin Medical University в період з 2003 по 2009 рік. Із загальної когорти тричі негативний молекулярний підтип РМЗ був у 167 пацієнток (12,2 %). ПТ отримали 24,8 % пацієнтів від загальної когорти, і вона найчастіше застосовувалась у випадку наявності у хворих 3 метастатичних лімфатичних вузлів або лімфоваскулярної інвазії. Під час роботи було проаналізовано ризик розвитку ЛРР, віддалених метастазів та загальну виживаність. Було отримано показники, що вказували на суттєвий вплив ПТ лише на ризик розвитку ЛРР — 34 % для пацієнтів, які перенесли лише РМЕ, та 19,2 % у випадку РМЕ + ПТ. Подальший аналіз отриманих результатів показав, що проведення ПТ після РМЕ зменшує ризик ЛРР ($p = 0,017$) та ризик виникнення віддалених метастазів ($p < 0,0001$). Однак наведені показники необхідно інтерпретувати з деякою обережністю, оскільки 95 % пацієнтів із групи ТНРМЗ отримали хіміотерапію в ад'ювантному режимі [28].

В. Abdulkarim та співавт. (2011) у своєму ретроспективному дослідженні оцінювали ризик виникнення ЛРР у хворих на ТНРМЗ. У дослідження включено 768 пацієнтів із Т1-3N0-2 ТНРМЗ, дані про яких були отримані із Alberta Cancer Registry. Середня тривалість спостереження становила 7,2 року. Усіх хворих, залежно від проведеного лікування, було розділено на 3 групи. Перша група включала найбільшу кількість пацієнтів ($n = 319$), які перенесли ОЗО з ад'ювантною променевою терапією. До другої групи було віднесено 287 пацієнтів, які отримали РМЕ без ПТ, а третя група була найменш численною і включала 162 пацієнти, що отримали РМЕ та ад'ювантну ПТ. У дослідженні встановлено, що показники 5-річної БРВ у пацієнток з ТНРМЗ становили 94, 85 та 87 % для груп ОЗО, РМЕ та РМЕ + ПТ відповідно ($p < 0,001$). Для 5-річної загальної виживаності значення були еквівалентні: 87, 82 та 68 % для груп ОЗО, РМЕ та РМЕ + ПТ відповідно ($p = 0,002$). Особливістю цього дослідження є те,

що в ньому при проведенні мультифакторного аналізу було визначено роль РМЕ без ПТ як єдиного предиктора ризику розвитку ЛРР. Це дозволило зробити припущення, що оптимальним лікуванням ТНРМЗ може бути ОЗО або РМЕ з ад'ювантною ПТ, яка, можливо, відіграє одну з ключових ролей у забезпеченні локорегіонарного контролю даного молекулярного підтипу РМЗ [12].

У ретроспективному дослідженні Н. Лі та співавт. (2019) вивчали вплив ОЗО порівняно з РМЕ на ЗВ та специфічну для рака молочної залози виживаність (СРМЗВ) у хворих на Т1-2N0M0 ТНРМЗ. У дослідження було включено 14 910 жінок із діагнозом Т1-2N0M0 ТНРМЗ, відомості про яких було отримано з бази Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) в період з 2010 по 2014 рік. Пацієнтів залежно від виду отриманого лікування було розділено на 3 групи: група ОЗО ($n = 7381$), група РМЕ ($n = 6967$) та група РМЕ + ПТ ($n = 562$). В результаті аналізу було з'ясовано, що показники 5-річної загальної виживаності у групі ОЗО є вищими порівняно із РМЕ та РМЕ + ПТ і становлять 88,6, 83 та 79,6 % відповідно ($p < 0,05$). У випадку 5-річної СРМЗВ показники в групі ОЗО та РМЕ були майже ідентичними (94,3 та 93,3 % відповідно), для групи РМЕ + ПТ цей показник становив 83,7 % ($p < 0,05$). Дослідження дає змогу припустити, що оптимальним місцевим лікуванням ранньої стадії ТНРМЗ є ОЗО, оскільки даний вид хірургічного втручання демонструє кращі показники виживаності хворих [29].

Результати наведених досліджень систематизовані в табл. 2.

Обговорення

Лікування ТНРМЗ — це підґрунтя постійних наукових пошуків та дискусій. Агресивність перебігу, що супроводжується вищими показниками розвитку як локорегіонарного рецидиву, так і віддалених метастазів, з найвищою частотою у перші 4 роки від встановлення діагнозу, порівняно із іншими молекулярними підтипами РМЗ вимагає пошуків оптимального місцевого контролю захворювання [30]. Незважаючи на клініко-патогенетичну відмінність тричі негативних пухлин, чітко окреслених рекомендацій з приводу хірургічної тактики та доцільності застосування ад'ювантної променевої терапії на сьогодні не існує. Однак з деякою впевненістю можна сказати, що існує кореляція між молекулярними підтипами РМЗ та ефективністю локорегіонарної терапії.

Систематизувавши дані 6 досліджень щодо вибору оптимального об'єму хірургічного втручання при ТНРМЗ, можна майже однозначно стверджувати, що даний молекулярний підтип не є протипоказанням до органозберігаючих операцій. Вирізняється серед наведених досліджень робота Ф. Adkins та співавт. (2011), результати якої показують, що якомога радикальніший підхід не виправдовує себе, а РМЕ збільшує ризик смерті хворих приблизно на 22 %. Однак такі дані необхідно інтерпретувати з урахуванням того, що дослідження включало пацієнтів зі всіма патологічними стадіями ТНРМЗ, які мають різний прогноз перебігу

та суттєво впливають на показники виживаності серед групи хворих, які перенесли РМЕ [17].

Застосування променевої терапії після проведеної мастектомії особливо актуальне у випадку раних стадій, оскільки за таких умов можлива ліквідація резидуальних елементів пухлини і, отже, покращення показників безрецидивної виживаності хворих. Однак питання, чи необхідна ПТ кожному пацієнту, зважаючи на можливі ускладнення, залишається нез'ясованим. Наведені в даному огляді роботи майже одноставно демонструють кращі показники виживаності та нижчу частоту ризику розвитку як ЛРР, так і

віддалених метастазів у пацієнтів із стадією T1-2N0-1 після РМЕ з подальшою ПТ. На противагу їм дослідження W. Naqе та співавт. (2019) вказує, що ПТ має вирішальне значення лише для пацієнтів із T3 стадією ТНРМЗ [26]. Неоднозначні результати були отримані і групою дослідників Н. Лі та співавт. (2019), які не встановили значної різниці показників специфічної для рака молочної залози та загальної виживаності між групами РМЕ та РМЕ + ПТ серед пацієнтів із ранньою стадією ТНРМЗ. Однак у цьому дослідженні були відсутні дані оцінки параметрів ефективності локорегіонарного контролю [29].

Таблиця 2. Роль післяопераційної променевої терапії у пацієнтів із ТНРМЗ, яким була виконана мастектомія

| Дослідження | Кількість пацієнтів із ТНРМЗ | Середній вік пацієнтів (роки) | Середня тривалість спостереження | Стадія захворювання | Отримане лікування (кількість хворих) | Результати дослідження |
|--|------------------------------|---|----------------------------------|--|--|---|
| Zhang L. та співавт. (2020) Китай | 4398 | – | 41,4 міс. | T1-2N1 (46,7 %); T3-4N1 (17,2 %); T1-4N2 (21,3 %); T1-4N3 (14,8 %) | РМЕ/МЕ + ПТ | 3-річна СВ вища у пацієнтів, які отримали РМЕ + ПТ, у підгрупі T3-4N1 та T1-4N2-3 порівняно із групою РМЕ |
| Chen X. та співавт. (2013) Китай | 553 | 52 | 65 міс. | Група високого ризику — T3-4N2-N3, проміжного ризику — T1-T2N1, низького — T1-T2N0 | РМЕ (460)/ РМЕ + ПТ (93) | Група проміжного ризику: вищі показники ВБОЗ у пацієнтів, які отримували ПТ Група високого ризику: вищі показники БРВ та ВБОЗ у пацієнтів, які отримували ПТ |
| Naqе W. та співавт. (2019) США | 14 464 | – | 38,2 міс. | T1-4N0 | РМЕ (12 895)/ РМЕ + ПТ (1569) | 5-річна ЗВ: для T1 стадії — 86,9 % (РМЕ) та 83,4 % (РМЕ + ПТ); для T2 стадії — 77,8 та 72,2 %, для T3 — 62,6 та 74,3 %, для T4 — 51,7 та 49,3 % відповідно |
| Shen H. та співавт. (2015) Китай | 167 | 51,6 | 74 міс. | T1-2N1 | РМЕ/РМЕ + ПТ | Наявність ЛРР: 34 та 19,2 %, наявність ВМ: 21,3 та 18,3 % відповідно |
| Abdulkarim B. та співавт. (2011) Канада | 768 | 56 | 7,2 року | T1-3N0-2 | 1-ша група — ОЗО + ПТ (319) 2-га група — РМЕ (287) 3-тя група — РМЕ + ПТ (162) | 5-річна БРВ: 1-ша група — 94 %, 2-га група — 85 %, 3-тя група — 87 % 5-річна ЗВ: 1-ша група — 87 %, 2-га група — 82 %, 3-тя група — 68 % |
| Li H. та співавт. (2019) Китай | 14 910 | 61 — 1-ша група 59 — 2-га група 53 — 3-тя група | – | T1-2N0 | 1-ша група — ОЗО + ПТ (7381) 2-га група — РМЕ (6967) 3-тя група — РМЕ + ПТ (567) | 5-річна ЗВ: 1-ша група — 88,6 %, 2-га група — 83 %, 3-тя група — 79,6 %; 5-річна СВ: 1-ша група — 94,3 %, 2-га група — 93,3 %, 3-тя група — 83,7 % |

Примітки: СВ — специфічна виживаність; ЗВ — загальна виживаність; ВМ — віддалені метастази; ЛРР — локорегіонарний рецидив; БРВ — безрецидивна виживаність; ВБОЗ — виживаність без ознак захворювання.

З огляду на неоднорідність систематизованих результатів ця дискусія створює субстрат для проведення подальших досліджень з метою з'ясування, яка група пацієнтів може отримати найбільшу терапевтичну ефективність від ПТ. Беручи до уваги, що більшість досліджень були одноцентровими, відрізнялись за клінічними та соціоекономічними показниками та були виконані у ретроспективному дизайні, така гетерогенність може бути очікуваним результатом. Для більшої вірогідності даних необхідно провести проспективне рандомізоване контрольоване дослідження, а відібрані когорти повинні бути однорідними за такими характеристиками, як вік, расово-етнічний склад, менструальний статус, стадія захворювання, розмір пухлини, відсутність уражених лімфатичних вузлів, відсутність лімфоваскулярної інвазії, статус BRCA-мутації, отримане неoad'ювантне та ад'ювантне лікування.

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

Список літератури

1. Latest global cancer data: Cancer burden rises to 19.3 million new cases and 10.0 million cancer deaths in 2020 [https://www.iarc.who.int/news-events/latest-global-cancer-data-cancer-burden-rises-to-19-3-million-new-cases-and-10-0-million-cancer-deaths-in-2020/].
2. Lin N.U., Vanderplas A., Hughes M.E., Theriault R.L., Edge S.B., Wong Y.N., et al. Clinicopathologic features, patterns of recurrence, and survival among women with triple-negative breast cancer in the national comprehensive Cancer network. *Cancer*. 2012. 118(22). 5463-72.
3. Borri F., Granaglia A. Pathology of triple negative breast cancer. *Semin. Cancer Biol.* 2021 Jul. 72. 136-145.
4. Rakha E.A., Ellis I.O. Triple-negative/basal-like breast cancer: review. *Pathology*. 2009 Jan. 41(1). 40-7.
5. Morris G.J., et al. Differences in breast carcinoma characteristics in newly diagnosed African-American and Caucasian patients: a single-institution compilation compared with the National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Cancer*. 2007. 110(4). 876-884.
6. Cleator S., Heller W., Charles Coombes R. Triple-negative breast cancer: therapeutic options. *Lancet Oncol.* 2007. 8. 235-244.
7. Luo S.P., Wu Q.S., Chen H., Wang X.X., Chen Q.X., Zhang J., Song C.G. Validation of the Prognostic Significance of the Prognostic Stage Group According to the Eighth Edition of American Cancer Joint Committee on Cancer Staging System in Triple-Negative Breast Cancer: An Analysis From Surveillance, Epidemiology, and End Results 18 Database. *J. Surg. Res.* 2020 Mar. 247. 211-219.
8. Li X., Yang J., Peng L., Sahin A.A., Huo L., Ward K.C., O'Regan R., Torres M.A., Meisel J.L. Triple-negative breast cancer has worse overall survival and cause-specific survival than non-triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2017 Jan. 161(2). 279-287.
9. Lehmann B.D., Bauer J.A., Chen X., Sanders M.E., Chakravarthy A.B., Shyr Y., Pietenpol J.A. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J. Clin. Invest.* 2011. 121. 2750-2767.
10. Chen F., Pu F. Role of postmastectomy radiotherapy in early-stage (T1-2N0-1M0) triple-negative breast cancer: a systematic review. *Onco Targets Ther.* 2017 Apr 6. 10. 2009-2016.
11. Abdulkarim B.S., Cuartero J., Hanson J., Deschênes J., Lesniak D., Sabri S. Increased risk of locoregional recurrence for women with T1-2N0 triple-negative breast cancer treated with modified radical mastectomy without adjuvant radiation therapy compared with breast-conserving therapy. *J. Clin. Oncol.* 2011 Jul 20. 29(21). 2852-8.
12. Liubota R.V., Zotov A.S., Vereshchako R.I., Liubota I.I., Zaychuk V.V. Risk factors of the invasive breast cancer locoregional recurrence. *BioMed Research International (Optimal Use of Biomarkers in Oncology)*. 2015. 1. 11-16.
13. Darby S., McGale P., et al.; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011. 378(9804). 1707-1716.
14. McGale P., Taylor C., Correa C., Cutter D., Duane F., Ewertz M., Gray R., Mannu G., Peto R., Whelan T., Wang Y., Wang Z., Darby S., and EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group). Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet*. 2014. 383. 2127-35.
15. National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer. Version 5.2021. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf. Accessed June 28, 2021.
16. Zhang J., Wang X.X., Lian J.Y., Song C.G. Effect of post-mastectomy radiotherapy on triple-negative breast cancer with T1-2 and 1-3 positive axillary lymph nodes: a population-based study using the SEER 18 database. *Oncotarget*. 2019 Aug 27. 10(50). 5245-5252.
17. Adkins F.C., Gonzalez-Angulo A.M., Lei X., Hernandez-Aya L.F., Mittendorf E.A., Litton J.K., Wagner J., Hunt K.K., Woodward W.A., Meric-Bernstam F. Triple-negative breast cancer is not a contraindication for breast conservation. *Ann. Surg. Oncol.* 2011 Oct. 18(11). 3164-73.
18. Moran M.S. Radiation therapy in the locoregional treatment of triple-negative breast cancer. *The Lancet Oncology*. 2015. 16(3). e113-e122.
19. Corradini S., Reitz D., Pazos M., Schönecker S., Braun M., Harbeck N., Matuschek C., Bölke E., Ganswindt U., Alongi F., Niyazi M., Belka C. Mastectomy or Breast-Conserving Therapy for Early Breast Cancer in Real-Life Clinical Practice: Outcome Comparison of 7565 Cases. *Cancers (Basel)*. 2019 Jan 31. 11(2). 160.
20. De la Cruz Ku G., Valcarcel B., Morante Z., Möller M.G., Lizandro S., Rebaza L.P., Enriquez D., Luque R., Luján-Peche M.G., Eyzaguirre-Sandoval M.E., Saavedra A., Razuri C., Pinto J.A., Fuentes H.A., Neciosup S.P., Gomez H.L. Breast-conserving surgery vs. total mastectomy in patients with triple negative breast cancer in early stages: A propensity score analysis. *Breast Dis.* 2020. 39(1). 29-35.
21. Kim K., Park H.J., Shin K.H., Kim J.H., Choi D.H., Park W., Ahn S.D., Kim S.S., Kim D.Y., Kim T.H., Kim J.H., Kim J. Breast Conservation Therapy Versus Mastectomy in Patients with T1-2N1 Triple-Negative Breast Cancer: Pooled Analysis of KROG 14-18 and 14-23. *Cancer Res. Treat.* 2018 Oct. 50(4). 1316-1323.
22. Parker C.C., Ampil F., Burton G., Li B.D., Chu Q.D. Is breast conservation therapy a viable option for patients with triple-receptor negative breast cancer? *Surgery*. 2010 Aug. 148(2). 386-91.
23. Zumsteg Z.S., Morrow M., Arnold B., Zheng J., Zhang Z., Robson M., Traina T., McCormick B., Powell S., Ho A.Y. Breast-conserving therapy achieves locoregional outcomes comparable to

mastectomy in women with T1-2N0 triple-negative breast cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2013 Oct. 20(11). 3469-76.

24. Raghavan R.K., Ibrahim S., Jagathnath Krishna K.M., Mathew B.S. Does addition of postmastectomy radiotherapy improve outcome of patients with pT1-2, N0 triple negative breast cancer as compared to breast conservation therapy? *J. Cancer Res. Ther.* 2019 Jul-Sep. 15(5). 1031-1034.

25. Chen X., Yu X., Chen J., Yang Z., Shao Z., Zhang Z., Guo X., Feng Y. Radiotherapy can improve the disease-free survival rate in triple-negative breast cancer patients with T1-T2 disease and one to three positive lymph nodes after mastectomy. *Oncologist.* 2013. 18(2). 141-7.

26. Haque W., Verma V., Farach A., Brian Butler E., Teh B.S. Postmastectomy radiation therapy for triple negative, node-negative breast cancer. *Radiother. Oncol.* 2019 Mar. 132. 48-54.

27. Zhang L., Tang R., Deng J.P., Zhang W.W., Lin H.X., Wu S.G., He Z.Y. The effect of postmastectomy radiotherapy in node-positive triple-negative breast cancer. *BMC Cancer.* 2020 Nov 25. 20(1). 1146.

28. Shen H., Zhao L., Wang L., Liu X., Liu X., Liu J., Niu F., Lv S., Niu Y. Postmastectomy radiotherapy benefit in Chinese breast cancer patients with T1-T2 tumor and 1-3 positive axillary lymph

nodes by molecular subtypes: an analysis of 1369 cases. *Tumor Biol.* 2016 May. 37(5). 6465-75.

29. Li H., Chen Y., Wang X., Tang L., Guan X. T1-2N0M0 Triple-Negative Breast Cancer Treated With Breast-Conserving Therapy Has Better Survival Compared to Mastectomy: A SEER Population-Based Retrospective Analysis. *Clin. Breast Cancer.* 2019 Dec. 19(6). e669-e682. Epub 2019 May 30. PMID: 31375327.

30. Dent R., Trudeau M., Pritchard K.I., Hanna W.M., Kahn H.K., Sawka C.A., Lickley L.A., Rawlinson E., Sun P., Narod S.A. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin. Cancer Res.* 2007 Aug 1. 13(15 Pt 1). 4429-34.

31. Abdulkarim B.S., Cuartero J., Hanson J., Deschênes J., Lesniak D., Sabri S. Increased risk of locoregional recurrence for women with T1-2N0 triple-negative breast cancer treated with modified radical mastectomy without adjuvant radiation therapy compared with breast-conserving therapy. *J. Clin. Oncol.* 2011. 29(21). 2852-2858.

Отримано/Received 25.01.2022

Рецензовано/Revised 10.02.2022

Прийнято до друку/Accepted 16.02.2022 ■

Information about authors

Mariia Pavlushenko, Department of oncology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-9706-5905>

Roman Liubota, Department of oncology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-0278-7893>

Roman Vereshchako, Department of oncology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-5706-6823>

Oleksii Zotov, PhD, Associate Professor at the Department of oncology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-0730-9575>

Mykola Anikusko, Kyiv City Clinical Oncological Center, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-9739-0145>

Iryna Liubota, Department of oncology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-3620-8685>

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

M.V. Pavlushenko¹, R.V. Liubota¹, R.I. Vereshchako¹, O.S. Zotov¹, M.F. Anikusko², I.I. Liubota²

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²Kyiv City Clinical Cancer Center, Kyiv, Ukraine

Importance of locoregional therapy in patients with triple-negative breast cancer (a literature review)

Abstract. Triple-negative breast cancer is a heterogeneous disease characterized by the absence of therapeutic targets, limiting the possibilities of therapeutic intervention and is accompanied by a higher incidence of local recurrence and distant metastases, and, consequently, a worse prognosis compared to other molecular subtypes breast cancer. Despite the clinical and pathogenetic difference between triple-negative tumors, there are no clearly defined recommendations regarding the surgical tactics and the advisability of using adjuvant radiation therapy today. Surgical intervention is the main method providing locoregional control of breast cancer.

However, in some cases, only this type of treatment does not guarantee the necessary local control of the disease, which requires the appointment of adjuvant radiation therapy to reduce the incidence of relapse. The treatment of triple-negative breast cancer is the basis of ongoing scientific research. Given the heterogeneity of the systematized results presented in the work, this discussion creates a substrate for further research to determine a group of patients that can receive the greatest therapeutic efficacy from radiation therapy.

Keywords: breast cancer; triple-negative breast cancer; radiation therapy; adjuvant therapy; surgical treatment

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** на чертанні 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 заміняти 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 РУКОПИСУ

До обов'язкових структурних елементів статті відносяться:

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

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

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

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

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

2.2. Резюме (Abstract) оформлюється двома мовами (українською та англійською). Авторське резюме до статті є основним джерелом інформації у вітчизняних та зарубіжних інформаційних системах і базах даних, що індексують журнал. **Abstract англійською мовою повинен бути написаний якісною, грамотною англійською мовою, не вдаючись 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 вкладами положення повинні логічно впливати одне на одне. В англійському тексті слід використовувати активний, а не пасивний стан: «The study tested», а не «It was tested in this study». Резюме не повинно містити аббревіатур, за винятком загальноприйнятих (наприклад, ДНК), виносок 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 plagiatus або інших сервісів. Редакція залишає за собою право перевірки наданих рукописів на наявність плагіату.

Стаття повинна бути ретельно відредагована і відревірена 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!),

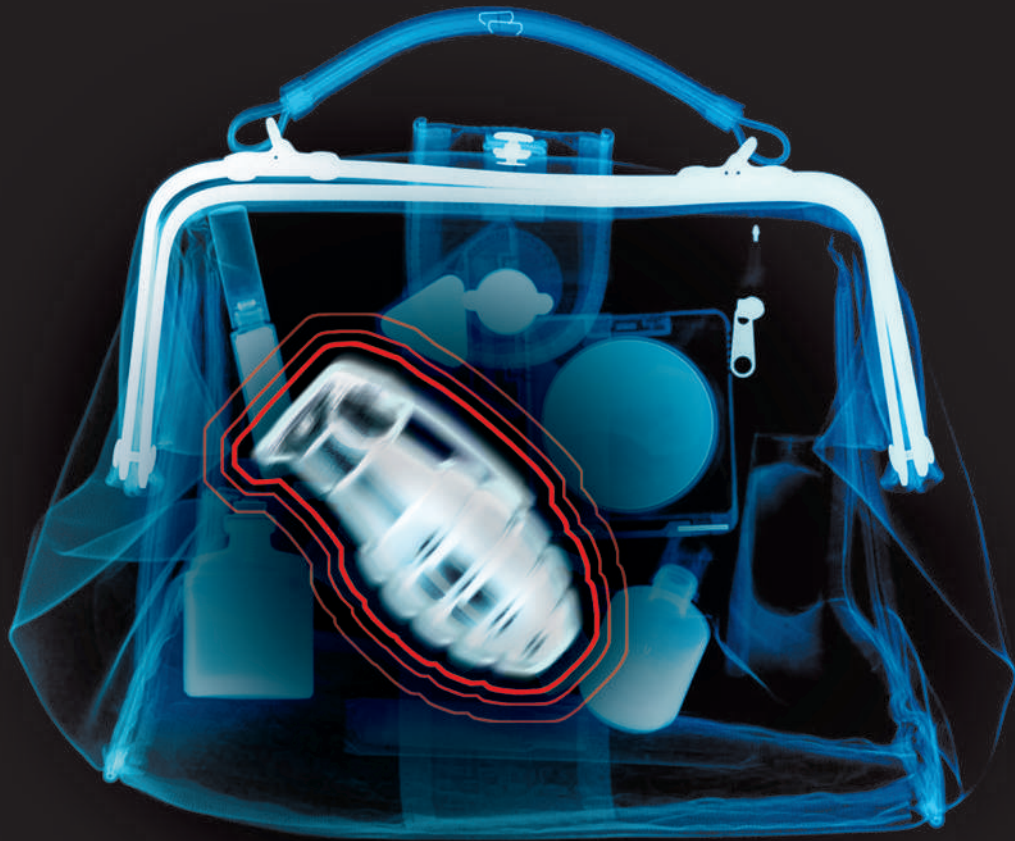
або головного редактора (Зотов Олексій Сергійович):
zotov.phd@gmail.com ■

Для нотаток

Для нотаток

ПРОПЕС®

ЗНЕШКОДЖУЄ ЗАГРОЗУ. ЗБЕРІГАЄ ЖИТТЯ



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



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

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

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

www.immunologs.com.ua

**IGP
pharm**





«Аксімед»
завжди
попереду!

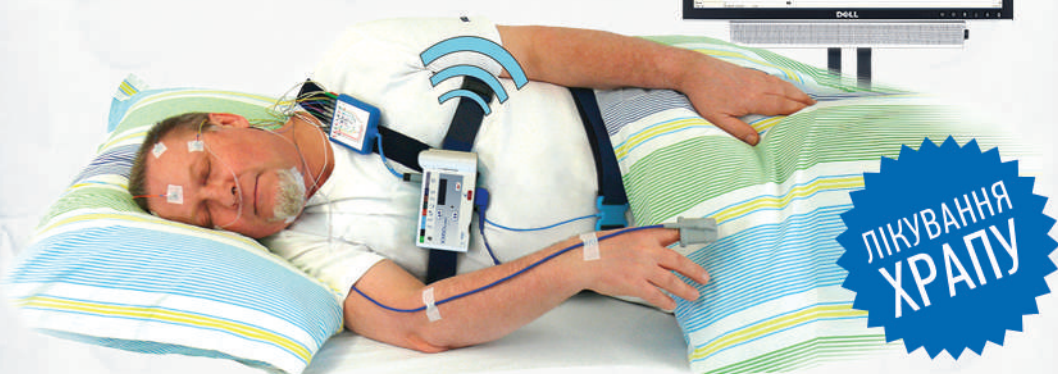
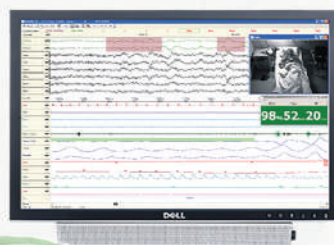
НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

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