

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

# ПРАКТИЧНА ОНКОЛОГІЯ PRACTICAL ONCOLOGY

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ  
НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

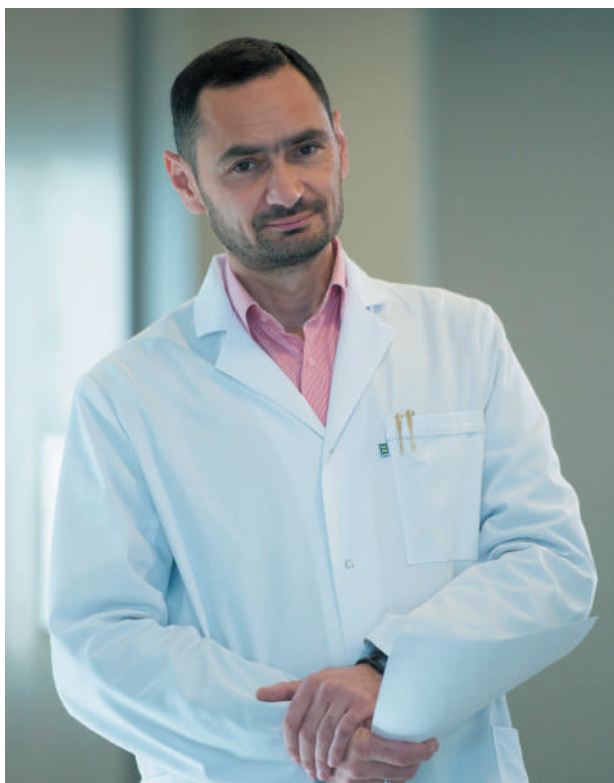
Том 6, № 1, 2023



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

1

## Шановні колеги!



Важкі часи, що спіткали нашу державу, позначились на всіх без винятку галузях економіки, освіти, охорони здоров'я, на кожному співвітчизнику. Проте успіхи славних Збройних сил України дозволили нам наразі відновити періодичність виходу нашого журналу, і ось перед вами перший номер за 2023 рік.

Усе більше уваги останніми роками приділяється відносно рідкісним пухлинам, з якими лікар

(якщо він не є вузьким спеціалістом) може стикнутись декілька разів за весь час практики. Частина статей цього номера присвячена саме таким утворенням гепатопанкреододенальної ділянки — однієї із найскладніших щодо діагностики та лікування пухлин.

Значну частину номера становлять публікації, які висвітлюють інновації в онкології, зокрема:

— нові можливості медикаментозного лікування раку підшлункової залози та прямої кишки, а також застосування інгібіторів сигнального шляху PI3K при раку молочної залози;

— новітні хірургічні технології — циторедуктивну хірургію раку яєчника та біопсію сторожового лімфатичного вузла при пухлинах молочної залози;

— оглядова стаття присвячена пухлиноінфільтруючим лімфоцитам — перспективному напрямку наукового пошуку, особливо щодо їхнього потенційного протипухлинного терапевтичного ефекту;

— дослідницька публікація турецьких науковців з вивчення ефективності нових блокаторів окремих внутрішньоклітинних сигнальних шляхів на культурах раку молочної залози.

Відбудова держави і медицини, інтеграція України у європейський культурний і науковий простір вимагає від сучасного онколога володіння сучасними знаннями і технологіями. Сприяння цьому — головне наше завдання.

**З найкращими побажаннями,  
головний редактор О.С. Зотов ■**

# 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 6, № 1, 2023

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



# ПРАКТИЧНА ОНКОЛОГІЯ PRACTICAL ONCOLOGY

Praktična onkologija

Спеціалізований рецензований  
науково-практичний журнал

**Том 6, № 1, 2023**

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**

**З питань передплати:**

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

**З 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. 10,23  
Зам. 2023-ро-13. Тираж 3 000 прим.

Адреса редакції:

а/с 74, м. Київ, 04107, Україна  
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.  
zaslavsky@i.ua

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

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи

ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпресс»

**Головний редактор**  
**Зотов Олексій Сергійович**  
(Київ, Україна)

**Редакційна колегія**

**ЗУБ**

**Валерій Олексійович**  
(Чернігів, Україна)

**КВАЧЕНЮК**

**Андрій Миколайович**  
(Київ, Україна)

**ПОНОМАРЬОВА**

**Ольга Володимирівна**  
(Київ, Україна)

**СУЛАЄВА**

**Оксана Миколаївна**  
(Київ, Україна)

**ШПАРИК**

**Ярослав Васильович**  
(Львів, Україна)

**GLASBERG**

**(Grozinsky-Glasberg) Simona**  
(Jerusalem, Israel)

**KURTMAN Cengiz**

(Ankara, Turkey)

**RANCATI Alberto**

(Buenos Aires, Argentina)

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., 2023

# ПРАКТИЧНА ОНКОЛОГІЯ PRACTICAL ONCOLOGY

Praktična onkologîâ

*Specialized reviewed  
practical scientific journal*

**Volume 6, № 1, 2023**

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



**Founder**  
Zaslavsky O.Yu.

**Publisher** Zaslavsky O.Yu.

**Managing Editor** Kuprinenko N.V.

#### Correspondence addresses

**Subscription department:**  
info@mif-ua.com,  
тел. +38 (067) 325-10-26

**Advertising and Drug  
Promotion Department:**  
v\_iliyna@ukr.net

*In Ukrainian and English*

Registration certificate KB № 23434-13274 P.  
Issued by the Ministry of Justice of Ukraine  
22.06.2018.

Folio 60x84/8. Printer's sheet 10,23  
Order 2023-pjs-13. Circulation 3 000 copies.

Editorial office address:  
P.O.B. 74, Kyiv, 04107, Ukraine  
E-mail: medredactor@i.ua  
(Subject: Pain. Joints. Spine Journal)

www.mif-ua.com  
http://pjs.zaslavsky.com.ua

Publisher Zaslavsky O.Yu.  
zaslavsky@i.ua  
Correspondence address: P.O.B. 74, Kyiv, 04107, Ukraine  
Publishing entity certificate  
ДК № 2128 dated 13.05.2005

Print: Landpress Ltd.

**Editor-in-Chief**  
**Zotov Alexey**  
(Kyiv, Ukraine)

## **Editorial Board**

**ZUB**  
**Valerii**  
(Chernihiv, Ukraine)

**KVACHENYUK**  
**Andrey**  
(Kyiv, Ukraine)

**PONOMAROVA**  
**Olha**  
(Kyiv, Ukraine)

**SULAIEVA**  
**Oksana**  
(Kyiv, Ukraine)

**SHPARYK**  
**Yaroslav**  
(Lviv, Ukraine)

**Simona Grozinsky-Glasberg**  
(Jerusalem, Israel)

**Cengiz KURTMAN**  
(Ankara, Turkey)

**Alberto RANCATI**  
(Buenos Aires, Argentina)

The editorial board not always shares the author's opinion. The author is responsible for the significance of the facts, proper names and other information used in the paper. No part of this publication, pictures or other materials may be reproduced or transmitted in any form or by any means without permission in writing form with reference to the original. All rights reserved.

© Zaslavsky O.Yu., 2023

## Зміст

## Оригінальні дослідження

- Elgin Türköz Uluer, Muhammet Yusuf Pekmezci, Hilal Kabadayi Ensarioğlu, Mahmut Kemal Özbilgin*  
Вплив куркуміну та кверцетину на патогенез раку молочної залози шляхом зниження регуляції miR-632 та miR-137 ..... 7

## Лікаря, що практикує

- Зайвелева Ю.І.*  
Нові можливості лікування раку підшлункової залози ..... 13
- Ковбасюк А.О., Лобанова О.Є., Зотов О.С.*  
PI3K-шлях клітинної регуляції при раку молочної залози: патофізіологія та значення в лікуванні ..... 16
- Кропельницький В.О., Зайвелева Ю.І., Кондратенко Б.М.*  
Аденокарцинома порожньої кишки при PMS2-асоційованому синдромі Лінча. Огляд літератури та клінічний випадок ..... 21
- Чистик Т.*  
Печінка й онкологічна патологія. Погляд з різних кутів зору ..... 26
- Рожкова В.О.*  
Перихілярна холангіокарцинома, або пухлина Клацкіна: погляд з точки зору японських рекомендацій ..... 31
- Гриненко О.В., Зайвелева Ю.І., Кропельницький В.О., Остапишен О.М., Федоров Д.О.*  
Системна хіміотерапія при нерезектабельній формі внутрішньопечінкової саркоматоїдної холангіокарциноми: клінічний випадок та огляд літератури ..... 40

## Contents

## Original Researches

- Elgin Türköz Uluer, Muhammet Yusuf Pekmezci, Hilal Kabadayi Ensarioğlu, Mahmut Kemal Özbilgin*  
Effects of curcumin and quercetin against breast cancer pathogenesis through downregulation of miR-632 and miR-137 ..... 7

## Practicing Physician

- Iu.I. Zaivelieva*  
New treatment options for pancreatic cancer ..... 13
- A.O. Kovbasiuk, O.Ye. Lobanova, O.S. Zotov*  
PI3K pathway of cellular regulation in breast cancer: pathophysiology and significance in treatment ..... 16
- V.O. Kropelnytskyi, I.I. Zaivelieva, B.M. Kondratenko*  
Jejunal adenocarcinoma in PMS2-associated Lynch syndrome: a clinical case and literature review ..... 21
- T. Chistyuk*  
Liver and cancer. View from different angles ..... 26
- V.O. Rozhkova*  
Perihilar cholangiocarcinoma, or Klatskin tumor: a view from Japanese guidelines' perspective ..... 31
- O.V. Hrynenko, Iu.I. Zaivelieva, V.O. Kropelnytskyi, O.M. Ostapyshen, D.O. Fedorov*  
Systemic chemotherapy for unresectable sarcomatoid intrahepatic cholangiocarcinoma: a clinical case and literature review ..... 40



«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

Огляд	Review
<i>Ніколаєва О.Ю.</i> Пухлиноінфільтруючі лімфоцити: нові виклики імунотерапії солідних пухлин..... 45	<i>O.Yu. Nikolaieva</i> Tumor-infiltrating lymphocytes: new challenges of immunotherapy for solid tumors..... 45
<i>Білич М.О.</i> Новітні методики біопсії сторожового лімфатичного вузла при раку молочної залози ..... 53	<i>M.O. Bilych</i> Novel methods of sentinel lymph node biopsy in breast cancer..... 53
<i>Харченко К.В., Поступаленко О.В., Теміров Е.Е.</i> Критерії вибору пацієнток з поширеним раком яєчника для циторедуктивного хірургічного втручання (огляд літератури) ..... 63	<i>K.V. Kharchenko, O.V. Postupalenko, E.E. Temirov</i> Selection criteria for patients with advanced ovarian cancer for cytoreductive surgery (literature review) ..... 63
<i>Ганноцька А.Ю.</i> Сучасні підходи до неад'ювантної терапії аденокарциноми прямої кишки (огляд літератури)..... 67	<i>A.Yu. Hannotska</i> Modern approaches to neoadjuvant therapy of rectal adenocarcinoma (literature review) ..... 67



Elgin Türköz Uluer, Muhammet Yusuf Pekmezci, Hilal Kabadayi Ensarioğlu,  
Mahmut Kemal Özbilgin

Manisa Celal Bayar University, Manisa, Turkey

## Effects of curcumin and quercetin against breast cancer pathogenesis through downregulation of miR-632 and miR-137

**Abstract. Background.** Curcumin and quercetin have been found to be very effective against breast cancer. However, their anticancer mechanisms of are not known completely. This study investigated the curcumin and quercetin effects on growth of MCF-7 and MDA-MB-231 human cancer breast cell line through regulation of miR-632 and miR-137. **Materials and methods.** MCF-7 and MDA-MB-231 cells were treated with curcumin and quercetin at various dilutions for 24 and 48 hours. Cell viability was assessed using MTT assay. Quantitative real-time polymerase chain reaction was used to detect the expression of miR-632 and miR-137 in curcumin- and quercetin-treated MCF-7 and MDA-MB-231 cells. **Results.** Our results showed that 50  $\mu$ M dilution of curcumin and quercetin for 24 hours was more effective in inhibiting MCF-7 and MDA-MB-231 cells growth. In curcumin- and quercetin-treated groups, miR-632 and miR-137 expression was downregulated compared to control groups. The expression of miR-137 in MCF-7 cell line was lower than in MDA-MB-231 cell line. **Conclusions.** Curcumin and quercetin treatment decreased the growth of MCF-7 and MDA-MB-231 human cancer breast cell line by downregulating miR-137 and miR-632. This finding indicated that curcumin and quercetin may be used as a therapeutic agent, and also that miR-137 and miR-632 are used for the diagnosis, evaluation of treatment efficacy and prognosis in breast cancer.

**Keywords:** curcumin; quercetin; MCF-7; MDA-MB-231; miR-137; miR-632

### Introduction

Breast cancer (BC) is the most commonly diagnosed cancer (24.5 % of total cases) and the leading cause of cancer death (15.5 %) among women, worldwide in 2020 [1]. In the treatment of BC, surgery, radiotherapy, chemotherapy, hormonal therapy, targeted therapy, or a combination of these can be used [2, 3]. Especially in advanced and metastatic breast cancers, tumor heterogeneity and side effects of drugs, and resistance to drugs limit treatment possibilities. It was suggested that the microRNAs (miRNA) regulate the most common molecular mechanism in tumor pathogenesis, and can be used as diagnostic or prognostic marker, and therapeutic targets in breast cancer [4].

Quercetin, is a plant flavonoid found in fresh fruits, vegetables, leaves, and seeds [5, 6]. Quercetin is an antioxidant and free radical scavenger [7], an inhibitor of iNOS synthase [8] and xanthine oxidase [9, 10], and modulator of gene expression [11, 12]. Studies have shown that quercetin can be used in diseases such as coronary heart disease [13], diabetes

[14], and cancers [15, 16]. Quercetin also has anti-cancer effects that inhibit the growth, proliferation, and progression of cancer cells. It shows these effects via phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (AKT), Wnt/ $\beta$ -catenin, Janus kinase (JAK)/signal transducer and transcription activator (STAT), mitogen-activated protein kinase (MAPK), nuclear factor kappa B (NF $\kappa$ B) and p53 signaling pathway [17]. In addition, quercetin also can change the activity of oncogenic and tumor suppressor miRNAs and lncRNAs [5, 18–20].

Curcumin is the active compound of the *Curcuma longa* rhizome, a member of the ginger family (Zingiberaceae) [2, 21, 22]. It has been shown that curcumin inhibits cell proliferation, migration, invasion, angiogenesis, and inflammation, induces apoptosis, and cell cycle arrest, and increases the sensitivity of tumor cells to chemotherapy and radiotherapy in different types of cancers including breast cancer [22–24]. It has also been shown in previous studies that curcumin affects signaling pathways such as PI3K-

Akt-mTOR, MAPK, JAK-STAT, NF- $\kappa$ B, Wnt/ $\beta$ -catenin which plays a role in the development and progression of breast cancer, and molecules that affect apoptosis and cell cycle through the regulation of specific miRNAs [2, 22, 25–28].

Micro-RNAs (miRNAs) are short endogenous RNAs that can repress target gene expression and regulate various human diseases including cancers [29, 30]. In addition, targeting miRNA may be a biomarker for early diagnosis and prognosis for many diseases and used as a novel therapeutic strategy for the treatment of cancer such as breast cancer [22, 30–38]. Furthermore, many signaling pathways and epigenetically dysregulated DNAs and miRNAs can be affected by curcumin and quercetin [5, 22].

MiR-632 is involved in tumorigenesis and its overexpression has been implicated in many cancers such as breast cancer, gastric cancer, laryngeal squamous cell carcinoma, and hepatocellular carcinoma [30, 39–41]. It was reported that miR 632 expression was found higher in invasive and metastatic breast cancer cells than in mammary epithelial cells [30]. On the other hand, miR-137 has been shown in studies to act as a tumor suppressor in many cancer types [42–44]. Upregulation of miR-137 expression has also been shown to reduce cell proliferation, migration, and metastasis, and stimulate cell cycle arrest, differentiation, and apoptosis [42–44]. All these features show miR-137 and miR-632 as targets for diagnosis, treatment, and prognosis in many cancer types [30, 42, 45, 46].

In this study, we aimed to investigate the effects of curcumin and quercetin on MCF-7 and MDA-MB-231 breast cancer cell lines via miR-632 and miR-137.

## Materials and methods

MCF-7 (ACC115, DSMZ, Braunschweig, Germany) and MDA-MB-231 (92020424, ECACC, Salisbury, UK) breast cancer cells were used in this study. Both MCF-7 and MDA-MB-231 cells were cultured with 10% FBS (FBS, S0113, Biochrom AG, Berlin, Germany), 1% penicillin-streptomycin (Capricorn Scientific, Ebsdorfergrund, Germany) and 1% L-glutamine (Capricorn Scientific, Ebsdorfergrund, Germany) included RPMI 1640 (F1213, Biochrom AG, Berlin, Germany). Cells were maintained in a humidified atmosphere at 37 °C and 5% CO<sub>2</sub> and subcultured when they reached 70–80% confluency.

### Cell viability assay

MCF-7 and MDA-MB-231 cells were seeded in 96 well culture dishes at a density of  $5 \times 10^3$ /mL cells in each well with 100  $\mu$ L of the medium. The cells were incubated for 24 hours. The next day, curcumin (C1386, Sigma-Aldrich, Darmstadt, Germany) and quercetin (Q4951, Sigma-Aldrich, Darmstadt, Germany) were dissolved with dimethyl sulfoxide (DMSO, Fisher Scientific, New Hampshire,

USA) media to 100  $\mu$ M. It was further diluted in a culture medium then 50, 25, 12.5, and 5  $\mu$ M were applied to the cells. The MCF-7 and MDA-MB-231 cells were incubated with different concentrations of curcumin and quercetin for 24 and 48 h. Cell viability was estimated by MTT (2,5-diphenyl-2H-tetrazolium bromide) assay. MTT solution (Glentham life sciences, GC4568) was prepared in 5 mg/mL of phosphate-buffered saline (PBS) just before use and was filtered. After the treatment procedure, 10  $\mu$ L MTT solution and 90  $\mu$ L culture medium were added to each well and incubated for 4 h at 37 °C. The process was stopped by adding 50  $\mu$ L DMSO to each well. Absorbance at 540 nm (Abs540) was measured with a microplate reader (BioTek Instruments Inc, ELX800UV, USA), using Abs540 as the reference wavelength.

### Cultivation of cells with curcumin and quercetin

Cells were divided into six groups. The first group was MCF-7 control group which was cultured with standard culture medium, the second group was MCF-7 cells treated with 50  $\mu$ M curcumin and the third group was MCF-7 cells treated with 50  $\mu$ M quercetin for 24 hours. The fourth group was the MDA-MB-231 control group WHICH was cultured with standard culture medium and the fifth group was formed with the application of 50  $\mu$ M curcumin and the sixth group was 50  $\mu$ M quercetin treated for 24 hours.

### Quantitative real-time PCR (qRT-PCR)

Cells were suspended using TRIzol™ (Thermo Fisher) reagent and total RNA was extracted using Hybrid-R miRNA kit (GeneALL-325-150) purification kit following manufacturer's instructions. Isolated RNA's quality and concentration were detected using nanodrop. Assessed RNA purity (260/280) ranged between 1.8 and 2.

The reverse transcription of complementary DNA (cDNA) synthesis was performed with 2  $\mu$ g total RNA using the WizScript™ cDNA Synthesis Kit (High Capacity) for 120 min at 37 °C followed by 10 min at 85 °C. For miRNAs specific stem-loop RT primers were used.

The miRNA-specific RT primers were synthesized as shown (Table 1).

Gene expression analysis was performed on Roche LC480 using 2x WizPure™ qPCR Master (SYBR) following the manufacturer's instructions. The PCR cycling conditions included an initial denaturation at 95 °C for 10 min followed by 40 cycles of denaturation at 95 °C for 15 seconds, annealing at 60 °C for 15 seconds, and extension at 72 °C for 60 seconds. The oligonucleotide-specific primers were synthesized as shown (Table 2).

The housekeeping gene for miRNAs was U6. Relative fold changes in gene expression were calculated based on the 2<sup>- $\Delta\Delta$ CT</sup> comparative method (Livak and Schmittgen 2001; Schmittgen and Livak 2008).

**Table 1. The miRNA-specific RT primers**

Gene	RT primer
miR-137	GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTTCGACTGGATACGACATTATC
miR-632	GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTTCGACTGGATACGACTCCCAC

Table 2. The oligonucleotide-specific primers

Gene	Forward	Reverse
U6	CTCGCTTCGGCAGCACATATACT	ACGCTTCACGAATTTGCGTGTC
miR-137	ACGGGTATTCTTGGGTGATG	CCAGTGCAGGGTCCGAGGTA
miR-632	GTGTCTGCTTCCTGTGCTAT	CCAGTGCAGGGTCCGAGGTA

## Statistical analysis

Statistical analysis was done with GraphPad Prism 8.0. Multiple comparisons were performed using a one-way ANOVA test followed by Sidak's correction. The value of  $P < 0.05$  was considered significant.

## Results

### Cell viability and cytotoxicity

MCF-7 and MDA-MB-231 cells were treated with curcumin and quercetin at various dilutions for 24 and 48 h. Cell viability was determined as described above by the MTT assay. Curcumin and quercetin inhibited the growth of MCF-7 and MDA-MB-231 cells in a dose and time-dependent manner. Our results showed that 50- $\mu$ M dilution of curcumin and quercetin for 24 hours was more effective

in inhibiting MCF-7 and MDA-MB-231 cell growth when compared with other dilutions.

### Quantitative real-time PCR

In curcumin and quercetin-treated groups miR-137 expression was down-regulated compared to control groups. When we compared the curcumin and quercetin-administered groups within themselves, it was determined that the expression of miR-137 in the MCF-7 cell line was lower than MDA-MB-231 cell line (Table 3, Fig. 1).

When the expression of miR-632 was examined, it was observed that miR-632 expression was down-regulated in breast cancer cell lines treated with curcumin and quercetin compared to the untreated control group. When we compared the curcumin and quercetin-treated groups with each

Table 3. Relative expression changes of genes on MDA-MB-231 and MCF-7 cells after curcumin and quercetin treatment

	MDA-MB-23-control	MDA-MB-231-curcumin	MDA-MB-231-quercetin	MCF-7-control	MCF-7-curcumin	MCF-7-quercetin
miR-632	1.0000	0.2293	0.1523	1.0000	0.3240	0.4915
miR-137	1.0000	0.4612	0.7601	1.0000	0.0304	0.0557

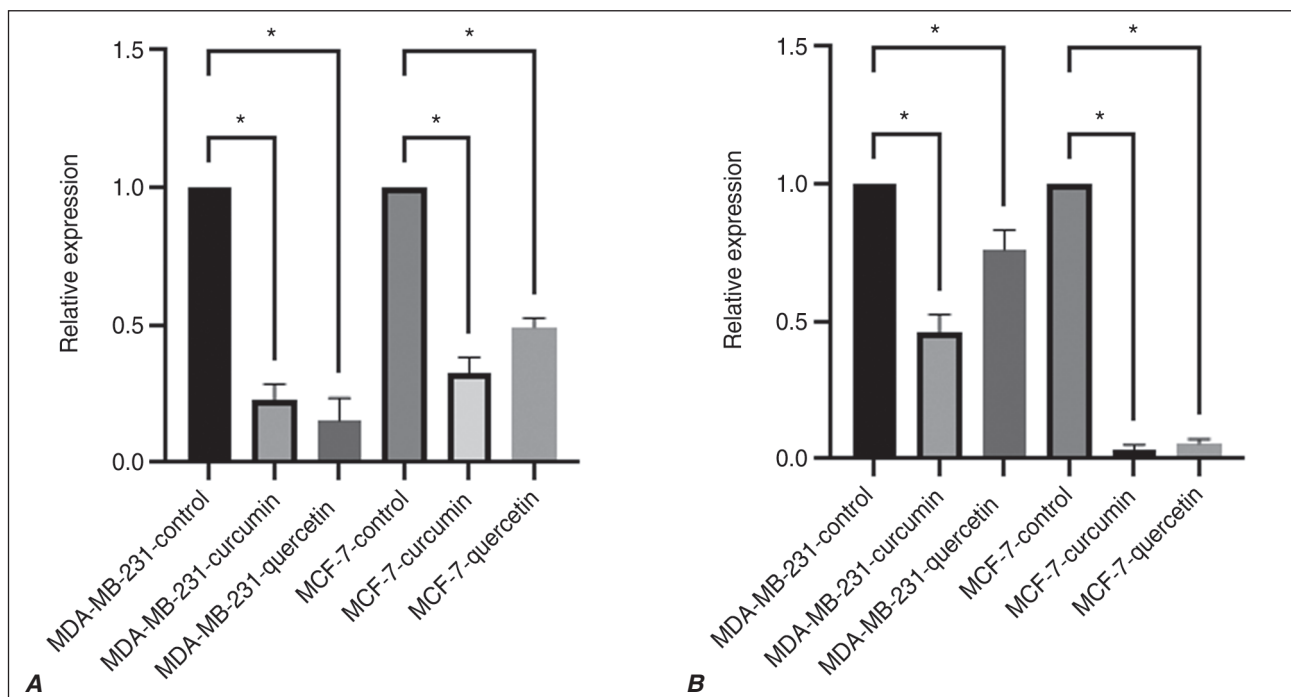


Figure 1. Relative expression changes of miR-632 (A) and miR-137 (B) on MDA-MB-231 and MCF-7 cells after curcumin and quercetin treatment

Note: \* —  $p < 0.0001$ .

other miR-632 expressions were higher in the MCF-7 cell line (Table 3, Fig. 1).

## Discussion

Curcumin and quercetin are anticancer natural plant products targeting tumor cells in many cancer types such as lung, ovarian, colorectal, pancreatic, and BC [5, 22]. Recent studies showed that curcumin and quercetin can exert anti-tumorigenic activity through by effecting regulatory proteins such as transcription factors, receptors, enzymes, growth factors, cell cycle, and apoptosis-related molecules, as well as microRNAs [2, 5, 22]. However, the role of curcumin and quercetin on BC affecting the expression of miR-632 and miR-137 is not known completely.

Several miRNAs have been shown to affect BC cells. Also, they can be used as diagnostic or prognostic markers, and therapeutic targets in BC [22]. The curcumin treatment upregulates miR-181b, miR-34a, miR-16, miR-15a, and miR-146b-5p, and down-regulate miR-19a and miR-19b in BC cell lines [22]. In addition, studies have shown that quercetin regulates many miRNAs related to proliferation (miR-302c, 26a, 503, 125a, 155, let-7 family, 195 and 215), apoptosis (miR-16, 26b, 34a, let-7g, 125a, 491 and miR-605), tumor suppression (miR-125a 19b, 98, 146a, 106a, 183, let-7 family and miR-381), metastasis and invasion (miR-146a/b, 503, and 194). Tao et al. investigated the quercetin anticancer effect in MDA-MB-231 and MCF-7 cells through the regulation of miR-146a [47, 48].

The knowledge of the miR-632 and miR-137 in tumor formation is controversial. The expression of miR-632 is high in hepatocellular carcinoma cells, and the downregulation of miR-632 suppresses proliferation and invasion of hepatocellular carcinoma cells targeting MYCT1 [39]. Contrary to this information, upregulation of miR-632 induced cell apoptosis and inhibited renal carcinoma cell growth and invasion [49, 50]. There are also different opinions on miR-137 function. It has been suggested the overexpression of miR-137 is inhibited cell apoptosis by reducing hypoxia-induced abnormal mitochondrial homeostasis and increased survival in breast cancer stem-like cells [46], but other reports claimed that miR-137 has been identified as a tumor suppressor in many cancer types [51, 52] such as laryngeal squamous cell carcinoma [44], pancreatic tumors [52]. In this study, we thought that miR-632 and miR-137 expressions were high in MCF-7 and MDA-MB-231 BC cell lines and that the overexpression of miR-632 and miR-137 in these cell lines was associated with the pathogenesis of breast cancer.

It's known that curcumin has anti-cancer effects via regulating many miRNA expressions (e.g. miR-1, miR-7, miR-9, miR-34a, miR-181, miR-21 and miR-19), but it has not been shown that curcumin could affect the cancer pathogenesis via miR-632. In this study, miR-632 expression is down-regulated in both MCF-7 and MDA-MB-231 breast cancer cell lines treated with curcumin compared to the untreated control groups, and we suggest that the reduction of miR-632 treated with curcumin in these cell lines may relate with suppression of breast cancer progression. Mitra et al. showed that invasive and metastatic breast cancer cells express high levels of miR-632 compared to mammary epithelial cells, expression of miR-632 caused about a 2-fold increase in the invasive

ability of the MCF10AT cells and revealed a 35% decrease in the invasive ability of these cells upon silencing miR-632 compared to the control-treated cells [30].

Quercetin is capable of inducing cytotoxic effects including inhibition of cell proliferation and apoptosis in human BC cells and regulates the expression of miRNAs. The inhibitor effect of quercetin was reported for miR-27a in renal cancer cells [53] and in colon cancer cells [54]. Tao et al. also reported that the quercetin inhibits cell proliferation in human BC cells modulating up-regulating miR-146a expression, then inducing apoptosis through caspase-3 activation and mitochondrial-dependent pathways, and inhibiting invasion through down-regulating the expression of EGFR [47]. We observed that miR-632 expression is down-regulated in both MCF-7 and MDA-MB-231 breast cancer cell lines treated with quercetin compared to the untreated control groups and we suggested that the reduction of miR-632 in these cells may be related with the inhibition of breast cancer progression.

In this study with the curcumin and quercetin treatment miR-137 expression was down-regulated in both MCF-7 and MDA-MB-231 BC cell lines compared to control groups. The decrease of the miR-137 expression is more prominent in the MCF-7 cell line of curcumin and quercetin treatment groups than the MDA-MB-231 groups. Ying et al. reported that elevated miR-137 levels in BC tissues correlated with decreased patient survival, overexpression of miR-137 markedly increased EMT and invasion, whereas its depletion, was shown to decrease EMT and invasion [45]. It has been shown that miR-137 decreases with neoadjuvant treatments in hormone receptor-positive breast cancer and the reduction of miR-137 can reduce BC aggression [55]. It's known that the MCF-7 cell line has functional estrogen and EGF receptors is dependent on estrogen and EGF for growth, and is noninvasive, while MDA-MB-231 cells are a model for more aggressive, hormone-independent breast cancer, so decreases of miR-137 is more effective in the MCF-7 group. However, Lee et al. also reported that miR-137 was significantly downregulated in triple-negative breast cancer tissues (TNBC), plasma, and the overexpression of miR-137 inhibited TNBC cell proliferation, invasion, and migration by decreasing Del-1 expression [56].

## Conclusions

Studies have shown that there are conflicting data regarding miR-632 and miR-137 as oncogenes or tumor suppressors. In conclusion, our results demonstrated that curcumin and quercetin treatment decreased on the growth of MCF-7 and MDA-MB-231 human cancer breast cell line by down-regulating miR-137 and miR-632. This finding indicated that curcumin and quercetin may be used as a therapeutic agents and also miR-137 and miR632 are used in diagnosis, treatment efficacy, and prognosis in BC.

## References

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*. *CA: Cancer J. Clin.* 2021. 71. 209-249.
2. Farghadani R., Naidu R. *Curcumin as an Enhancer of Therapeutic Efficiency of Chemotherapy Drugs in Breast Cancer*. *Int. J. Mol. Sci.* 2022 Feb 15. 23(4). 2144. doi: 10.3390/ijms23042144.

3. Askar M.A., El Shawi O.E., Abou Zaid O.A.R., Mansour N.A., Hanafy A.M. Breast cancer suppression by curcumin-naringenin-magnetic-nano-particles: in vitro and in vivo studies. *Tumour Biol.* 2021. 43(1). 225-247. doi: 10.3233/TUB-211506.
4. Tutar L., Özgür A., Tutar Y. Involvement of miRNAs and Pseudogenes in Cancer. *Methods Mol. Biol.* 2018. 1699. 45-66. doi: 10.1007/978-1-4939-7435-1\_3.
5. Asgharian P., Tazekand A.P., Hosseini K., Forouhandeh H., Ghasemnejad T. et al. Potential mechanisms of quercetin in cancer prevention: focus on cellular and molecular targets. *Cancer Cell. Int.* 2022 Aug 15. 22(1). 257. doi: 10.1186/s12935-022-02677-w.
6. Hossain R., Sarkar C., Hassan S.M.H., Khan R.A., Arman M. et al. In silico screening of natural products as potential inhibitors of SARS-CoV-2 using molecular docking simulation. *Chin. J. Integr. Med.* 2021. 28. 1-8.
7. Islam M.S., Quispe C., Hossain R., Islam M.T., Al-Harrasi A. et al. Neuropharmacological effects of quercetin: a literature-based review. *Front. Pharmacol.* 2021. 12. 665031.
8. Shutenko Z., Henry Y., Pinard E., Seylaz J., Potier P. et al. Influence of the antioxidant quercetin in vivo on the level of nitric oxide determined by electron paramagnetic resonance in rat brain during global ischemia and reperfusion. *Biochem. Pharmacol.* 1999. 57(2). 199-208.
9. Chang W.-S., Lee Y., Lu F., Chiang H.-C. Inhibitory effects of flavonoids on xanthine oxidase. *Anticancer Res.* 1993. 13(6A). 2165-70.
10. Iio M., Ono Y., Kai S., Fukumoto M. Effects of flavonoids on xanthine oxidation as well as on cytochrome c reduction by milk xanthine oxidase. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 1986. 32(6). 635-42.
11. Mandel S., Weinreb O., Amit T., Youdim M.B. Cell signaling pathways in the neuroprotective actions of the green tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate: implications for neurodegenerative diseases. *J. Neurochem.* 2004. 88(6). 1555-69.
12. Rahman A., Hadi S.M., Parish J.H. Complexes involving quercetin, DNA and Cu(II). *Carcinogenesis.* 1990. 11(11). 2001-3.
13. Arai Y., Watanabe S., Kimira M., Shimoi K., Mochizuki R., Kinai N. Dietary intakes of flavonols, flavones and isoflavones by Japanese women and the inverse correlation between quercetin intake and plasma LDL cholesterol concentration. *J. Nutr.* 2000. 130(9). 2243-50.
14. Costantino L., Rastelli G., Gamberini M.C., Vinson J.A., Bose P. et al. 1-benzopyran-4-one antioxidants as aldose reductase inhibitors. *J. Med. Chem.* 1999. 42(11). 1881-93.
15. Soobrattee M.A., Bahorun T., Aruoma O.I. Chemopreventive actions of polyphenolic compounds in cancer. *BioFactors.* 2006. 27(1-4). 19-35.
16. Fotsis T., Pepper M.S., Aktas E., Breit S., Rasku S. et al. Flavonoids, dietary-derived inhibitors of cell proliferation and in vitro angiogenesis. *Can. Res.* 1997. 57(14). 2916-21.
17. Khan F., Niaz K., Maqbool F., Ismail Hassan F., Abdollahi M. et al. Molecular targets underlying the anticancer effects of quercetin: an update. *Nutrients.* 2016. 8(9). 529.
18. Alvi N.K., Rizvi R.Y., Hadi S.M. Interaction of quercetin with DNA. *Biosci. Rep.* 1986. 6(10). 861-8.
19. Rahman A., Hadi S.M., Parish J.H., Ainley K. Strand scission in DNA induced by quercetin and Cu(II): role of Cu(I) and oxygen free radicals. *Carcinogenesis.* 1989. 10(10). 1833-9.
20. Fazal F., Rahman A., Greensill J., Ainley K., Hadi S.M., Parish J.H. Strand scission in DNA by quercetin and Cu(II): identification of free radical intermediates and biological consequences of scission. *Carcinogenesis.* 1990. 11(11). 2005-8.
21. Guneydas G., Topcul M.R. Antiproliferative Effects of Curcumin Different Types of Breast Cancer. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2022 Mar 1. 23(3). 911-917. doi: 10.31557/APJCP.2022.23.3.911.
22. Norouzi S., Majeed M., Pirro M., Generali D., Sahebkar A. Curcumin as an Adjunct Therapy and microRNA Modulator in Breast Cancer. *Curr. Pharm. Des.* 2018. 24(2). 171-177. doi: 10.2174/1381612824666171129203506.
23. Liu D., Chen Z. The effect of curcumin on breast cancer cells. *J. Breast Cancer.* 2013 Jun. 16(2). 133-7. doi: 10.4048/jbc.2013.16.2.133.
24. Roberts E., Cossigny D.A., Quan G.M. The role of vascular endothelial growth factor in metastatic prostate cancer to the skeleton. *Prostate Cancer.* 2013. 2013. 418340.
25. Farghadani R., Naidu R. Curcumin: Modulator of Key Molecular Signaling Pathways in Hormone-Independent Breast Cancer. *Cancers.* 2021. 13. 3427.
26. Chen J., Wang F.-L., Chen W.-D. Modulation of apoptosis-related cell signalling pathways by curcumin as a strategy to inhibit tumor progression. *Mol. Biol. Rep.* 2014. 41. 4583-4594.
27. Banik U., Parasuraman S., Adhikary A.K., Othman N.H. Curcumin: the spicy modulator of breast carcinogenesis. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2017. 36. 98.
28. Mirzaei H., Masoudifar A., Sahebkar A., Zare N., Sadri Nahand J. et al. MicroRNA: a novel target of curcumin in cancer therapy. *J. Cell. Physiol.* 2018 Apr. 233(4). 3004-3015. doi: 10.1002/jcp.26055.
29. Seki N., Hattori A., Hayashi A., Kozuma S., Miyajima N., Saito T. Cloning, tissue expression, and chromosomal assignment of human MRJ gene for a member of the DNABP protein family. *J. Hum. Genet.* 1999. 44. 185-189.
30. Mitra A., Rostas J.W., Dyess D.L., Shevde L.A., Samant R.S. Micro-RNA-632 downregulates DNABP6 in breast cancer. *Lab. Invest.* 2012 Sep. 92(9). 1310-7. doi: 10.1038/labinvest.2012.87.
31. Bartel D.P. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell.* 2004. 116. 281-97.
32. Mar-Aguilar F., Mendoza-Ramirez J.A., Malagon-Santiago I. et al. Serum circulating microRNA profiling for identification of potential breast cancer biomarkers. *Dis. Markers.* 2013. 34. 163-9.
33. Dumont N., Tlsty T.D. Reflections on miR-ing effects in metastasis. *Cancer Cell.* 2009 Jul 7. 16(1). 3-4. doi: 10.1016/j.ccr.2009.06.013.
34. Rameshwar P. Potential novel targets in breast cancer. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2009 Feb. 10(2). 148-53. doi: 10.2174/138920109787315024.
35. Wright J.A., Richer J.K., Goodall G.J. MicroRNAs and EMT in mammary cells and breast cancer. *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia.* 2010 Jun. 15(2). 213-23. doi: 10.1007/s10911-010-9183-z.
36. O'Day E., Lal A. MicroRNAs and their target gene networks in breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2010. 12(2). 201. doi: 10.1186/bcr2484.
37. Yu Z., Baserga R., Chen L., Wang C., Lisanti M.P., Pestell R.G. MicroRNA, cell cycle, and human breast cancer. *Am. J. Pathol.* 2010 Mar. 176(3). 1058-64. doi: 10.2353/ajpath.2010.090664.
38. Calin G.A., Croce C.M. MicroRNA-cancer connection: the beginning of a new tale. *Cancer Res.* 2006 Aug 1. 66(15). 7390-4. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-0800.
39. Pu J., Wang J., Xu Z. et al. MiR-632 functions as oncogene in hepatocellular carcinoma via targeting MYCT1. *Hum. Gene Therapy Clin. Dev.* 2019. 30(2). 67-73.
40. Shi Y., Huang X., Chen G. et al. MiR-632 promotes gastric cancer progression by accelerating angiogenesis in a TFF1-dependent manner. *BMC Cancer.* 2019. 19(1). 14.

41. Cao Y.C., Song L.Q., Xu W.W., Qi J.J., Wang X.Y., Su Y. Serum miR-632 is a potential marker for the diagnosis and prognosis in laryngeal squamous cell carcinoma. *Acta Otolaryngol.* 2020 May. 140(5). 418-421. doi: 10.1080/00016489.2020.1717610.
42. Mahmoudi E., Cairns M.J. MiR-137: an important player in neural development and neoplastic transformation. *Mol. Psychiatry.* 2017 Jan. 22(1). 44-55. doi: 10.1038/mp.2016.150.
43. Fan W.H., Wang F.C., Jin Z., Zhu L., Zhang J.X. Curcumin Synergizes with Cisplatin to Inhibit Colon Cancer through Targeting the MicroRNA-137-Glutaminase Axis. *Curr. Med. Sci.* 2022 Feb. 42(1). 108-117. doi: 10.1007/s11596-021-2469-0.
44. Wan L., Gu D., Jin X. LncRNA NCK1-AS1 Promotes Malignant Cellular Phenotypes of Laryngeal Squamous Cell Carcinoma via miR-137/NCK1 Axis. *Mol. Biotechnol.* 2022 Aug. 64(8). 888-901. doi: 10.1007/s12033-022-00469-1.
45. Ying X., Sun Y., He P. MicroRNA-137 inhibits BMP7 to enhance the epithelial-mesenchymal transition of breast cancer cells. *Oncotarget.* 2017 Mar 14. 8(11). 18348-18358. doi: 10.18632/oncotarget.15442.
46. Hu Q., Yuan Y., Wu Y., Huang Y., Zhao Z., Xiao C. MicroRNA-137 exerts protective effects on hypoxia-induced cell injury by inhibiting autophagy/mitophagy and maintaining mitochondrial function in breast cancer stem-like cells. *Oncol. Rep.* 2020 Oct. 44(4). 1627-1637. doi: 10.3892/or.2020.7714.
47. Tao S.F., He H.F., Chen Q. Quercetin inhibits proliferation and invasion acts by upregulating miR-146a in human breast cancer cells. *Mol. Cell. Biochem.* 2015 Apr. 402(1-2). 93-100. doi: 10.1007/s11010-014-2317-7.
48. Ahmed F., Ijaz B., Ahmad Z., Farooq N., Sarwar M.B., Husnain T. Modification of miRNA expression through plant extracts and compounds against breast cancer: mechanism and translational significance. *Phytomedicine.* 2020 Mar. 68. 153168. doi: 10.1016/j.phymed.2020.153168.
49. Jin L., Li Y., Zhang Z., He T., Hu J. et al. MiR-514a-3p functions as a tumor suppressor in renal cell carcinoma. *Oncol. Lett.* 2017. 14. 5624.
50. Xie R., Liu C., Liu L., Lu X., Tang G. Long non-coding RNA FEZF1-AS1 promotes rectal cancer progression by competitively binding miR-632 with FAM83A. *Acta Biochim. Biophys. Sin. (Shanghai).* 2022 Apr 25. 54(4). 452-462. doi: 10.3724/abbs.2022022.
51. Li D., Shan W., Fang Y., Wang P., Li J. MiR-137 acts as a tumor suppressor via inhibiting CXCL12 in human glioblastoma. *Oncotarget.* 2017. 8. 101262-101270.
52. Wang Z.C., Huang F.Z., Xu H.B., Sun J.C., Wang C.F. MicroRNA-137 inhibits autophagy and chemosensitizes pancreatic cancer cells by targeting ATG5. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 2019 Jun. 111. 63-71. doi: 10.1016/j.biocel.2019.01.020.
53. Li W., Liu M., Xu Y.F., Feng Y., Che J.P., Wang G.C., Zheng J.H. Combination of quercetin and hyperoside has anticancer effects on renal cancer cells through inhibition of oncogenic microRNA-27a. *Oncol. Rep.* 2014 Jan. 31(1). 117-24. doi: 10.3892/or.2013.2811.
54. Del Follo-Martinez A., Banerjee N., Li X., Safe S., Mertens-Talcott S. Resveratrol and quercetin in combination have anticancer activity in colon cancer cells and repress oncogenic microRNA-27a. *Nutr. Cancer.* 2013. 65(3). 494-504. doi: 10.1080/01635581.2012.725194.
55. Ryspayeva D., Halytskiy V., Kobylak N., Dosenko I., Fedosov A. et al. Response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: do microRNAs matter? *Discov. Oncol.* 2022 Jun 7. 13(1). 43. doi: 10.1007/s12672-022-00507-z.
56. Lee S.J., Jeong J.H., Kang S.H., Kang J., Kim E.A., Lee J. et al. MicroRNA-137 inhibits cancer progression by targeting Del-1 in triple-negative breast cancer cells. *International Journal of Molecular Sciences.* 2019. 20(24). 6162.

Received 16.01.2023

Revised 27.01.2023

Accepted 30.01.2023

**Information about authors**

Prof. Dr. Elgin Türköz Uluer, Manisa Celal Bayar University Medical Faculty, Dep. of Histology and Embryology, Manisa, Turkey; e-mail: drelginturkoz@gmail.com  
 Prof. Ass. Bio. Muhammet Yusuf Pekmezci, Manisa Celal Bayar University Medical Faculty, Dep. of Histology and Embryology, Manisa, Turkey; e-mail: myusufpekmezci@gmail.com  
 Ass. Bio. Hilal Kabadayi Ensarioğlu, Manisa Celal Bayar University Medical Faculty, Dep. of Histology and Embryology, Manisa, Turkey; e-mail: hilalkabadayi@gmail.com  
 Prof. Dr. Mahmut Kemal Özbilgin, Manisa Celal Bayar University Medical Faculty, Dep. of Histology and Embryology, Manisa, Turkey; e-mail: kemalozbilgin@yahoo.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.

**Information about funding.** No financial support.

Elgin Türköz Uluer, Muhammet Yusuf Pekmezci, Hilal Kabadayi Ensarioğlu, Mahmut Kemal Özbilgin  
 Manisa Celal Bayar University, Manisa, Turkey

### Вплив куркуміну та кверцетину на патогенез раку молочної залози шляхом зниження регуляції miR-632 та miR-137

**Резюме. Актуальність.** Куркумін і кверцетин виявилися дуже ефективними проти раку молочної залози. Однак повністю їх протипухлинні механізми невідомі. У цьому дослідженні вивчено вплив куркуміну та кверцетину на ріст лінії клітин раку молочної залози людини MCF-7 та MDA-MB-231 шляхом регуляції miR-632 та miR-137. **Матеріали та методи.** Клітини MCF-7 і MDA-MB-231 обробляли куркуміном і кверцетином у різних розведеннях протягом 24 і 48 годин. Життєздатність клітин оцінювали за допомогою МТТ-аналізу. Кількісна полімеразна ланцюгова реакція в реальному часі була використана для виявлення експресії miR-632 і miR-137 у клітинах MCF-7 і MDA-MB-231, оброблених куркуміном і кверцетином. **Результати.** Наші результати показали, що 50-мкМ розведення куркуміну та кверцетину протягом 24 го-

дин було більш ефективним щодо пригнічення росту клітин MCF-7 та MDA-MB-231. У групах, які отримували куркумін і кверцетин, експресія miR-137 і miR-632 була знижена порівняно з контрольними групами. Експресія miR-137 у клітинній лінії MCF-7 була нижчою, ніж у клітинній лінії MDA-MB-231. **Висновки.** Використання куркуміну і кверцетину зменшувало ріст лінії клітин раку молочної залози людини MCF-7 і MDA-MB-231 шляхом зниження регуляції miR-137 і miR-632. Цей висновок показав, що куркумін і кверцетин можуть бути використані як терапевтичний засіб, а також що miR-137 і miR-632 застосовуються для діагностики, оцінки ефективності лікування та прогнозу при раку молочної залози.

**Ключові слова:** куркумін; кверцетин; MCF-7; MDA-MB-231; miR-137; miR-632

## Нові можливості лікування раку підшлункової залози

**Резюме.** Онкологічні захворювання залишаються частотою причиною смерті населення. Зокрема, незважаючи на порівняно невеликий рівень захворюваності на рак підшлункової залози, рівні смертності, на жаль, не зменшуються. Останні 30 років ознаменовані пошуком нових ефективних засобів для лікування даного захворювання. Серед останніх нововведень — пегільовані форми хіміопрепаратів, що показали протипухлинну ефективність з помірною токсичністю. Цього року отримані обнадійливі дані клінічних досліджень щодо комбінованих програм хіміотерапії.

**Ключові слова:** рак підшлункової залози; пегільований ліпосомальний іринотекан

Рак підшлункової залози (РПЗ) у світовій статистиці посідає 12-те місце у структурі захворюваності. В українській статистиці захворюваності на злоякісні новоутворення РПЗ не полишає високі позиції. Згідно з Національним канцер-реєстром України [1], захворюваність на РПЗ у 2020 році в Україні більше ніж у 2 рази перевищує аналогічні показники у світі (10,1 і 4,9 відповідно на 100 тис. населення). Аналогічна ситуація і з показниками смертності — 7,9 в Україні та 4,5 у світі на 100 тис. населення [2]. На жаль, 66,8 % хворих українців помирають уже на першому році від встановлення діагнозу, адже в половині випадків діагноз встановлюють на пізніх стадіях, а спеціальне лікування отримують менше від третини хворих на РПЗ.

Причиною пізнього звернення хворих до лікаря є в основному безсимптомний перебіг РПЗ на ранніх стадіях. По медичну допомогу найчастіше звертаються на етапі яскравої клінічної маніфестації ускладнень — при появі жовтяниці, темного забарвлення сечі, знебарвлення калових мас. Також пацієнти пред'являють скарги на шкірний свербіж, оперізуючий біль в епігастрії, ниючий біль у спині, проноси, відчуття переповнення в надчеревній ділянці, відрижку, блювання, втрату ваги, збільшення об'єму живота, загальну слабкість. Багато запущених форм стали наслідком вимушеної ізоляції при пандемії COVID-19, а через військову агресію Росії для українських пацієнтів доступ до медичної допомоги ускладнився як ніколи, особливо для населення прифронтових зон.

Гемцитабін став препаратом вибору при проведенні медикаментозної терапії у хворих на РПЗ у кінці 90-х років. Підставою для цього стали результати рандомізованого дослідження, у якому порівнювали 5-фторурацил (5-ФУ) і гемцитабін. Останній збільшив медіану загальної виживаності (ЗВ) з 4,4 до 5,6 місяця ( $p = 0,025$ ) і показники поліпшення загального стану з 5 до 24 % ( $p = 0,0022$ ) [3]. У подальшому численні дослідження з використанням гемцитабіну демонстрували приблизно однакові результати: медіана ЗВ — близько 6 місяців і 1-річна виживаність — 20 %. Усі спроби поліпшити результати лікування за рахунок комбінування гемцитабіну з іншими протипухлинними препаратами (фторпіримідини, іринотекан, оксаліплатин, цисплатин, пеметрексед тощо) зазнали невдачі. Комбінація гемцитабіну й капецитабіну збільшила частоту об'єктивного ефекту і час до прогресування, що, однак, не позначилося на тривалості життя хворих [4]. З величезного переліку таргетних препаратів, які додавали до гемцитабіну з метою поліпшення результатів лікування, лише ерлотиніб спромігся вірогідно збільшити медіану тривалості життя хворих [5]. Однак збільшення медіани виживаності від додавання ерлотинібу становило всього 10 днів.

У 2011 році Т. Сонгоу і співавт. оприлюднили результати рандомізованого дослідження ACCORD 11, у якому порівнювали стандартний режим використання гемцитабіну і комбінацію FOLFIRINOX (оксаліплатин, іринотекан, лейковорин, 5-ФУ) у хворих на мета-

статичний РПЗ (мРПЗ) [6]. Дана програма вірогідно збільшила рівень об'єктивних ефектів з 9,4 до 31,6 % ( $p < 0,0001$ ), медіану часу до прогресування — з 3,3 до 6,4 місяця ( $p < 0,0001$ ), загальну тривалість життя — з 6,8 до 11,1 місяця ( $p < 0,0001$ ), однорічна виживаність збільшилася з 20,6 до 48,4 %. Медіана тривалості життя після прогресування та ініціації II лінії становила 4 місяці в обох групах. Автори дійшли висновку, що комбінація FOLFIRINOX є єдиною програмою терапії, що вірогідно поліпшує результати лікування хворих на РПЗ порівняно з монорежимом гемцитабіну. Однак такі клінічні результати FOLFIRINOX супроводжувалися вираженою токсичністю, що вірогідно погіршила якість життя хворих порівняно з терапією гемцитабіном. Відчутна перевага в ефективності стимулювала багатьох онкологів замінити гемцитабін на програму FOLFIRINOX при лікуванні хворих на РПЗ. Однак виявилось, що комбінацію FOLFIRINOX у тих дозах, які були використані в рандомізованому дослідженні, більшість хворих не переносять у зв'язку з токсичністю (головним чином гематологічною і діареєю), що вимагає редукції доз, збільшення інтервалів лікування і профілактичного призначення колоніестимулюючих факторів [7].

Обнадійливими стали результати дослідження MRACT, висвітлені на конференції ASCO у 2013 році, у якому проводилося порівняння ефективності й токсичності гемцитабіну і комбінації гемцитабіну і nab-паклітакселу (Abraham) (Gem + NabP) [8]. Того ж року FDA схвалила використання nab-паклітакселу для лікування мРПЗ.

У червні 2017 року були оприлюднені результати ретроспективного порівняння FOLFIRINOX з режимом Gem + NabP у лікуванні метастатичного РПЗ [9]. Частота об'єктивної відповіді в групі FOLFIRINOX становила 6,3 %, а в групі Gem + NabP — 40,9 % ( $p = 0,025$ ). Середній безрецидивний період становив 3,7 місяця на фоні терапії FOLFIRINOX і 6,5 місяця в групі Gem + NabP ( $p = 0,031$ ). Токсичність у групі Gem + NabP була меншою, ніж у групі FOLFIRINOX. Саме тому дані програми поліхімотерапії і їх модифікації залишалися основними для лікування РПЗ [10].

Міжнародне рандомізоване відкрите контрольоване клінічне дослідження NAPOLI-1 було проведено з метою оцінки клінічної ефективності та безпеки монотерапії ліпосомальним іринотеканом або комбінації «ліпосомальний іринотекан + 5-ФУ/лейковорин» порівняно з групою активного контролю, що застосовувала 5-ФУ/лейковорин [11]. Лікування комбінацією «ліпосомальний іринотекан + 5-ФУ/лейковорин» удвічі збільшило медіану виживаності без прогресування захворювання (ВВП) — 3,1 місяця порівняно з 1,5 місяця при застосуванні 5-ФУ/лейковорину (BP = 0,56;  $P = 0,0001$ ). Медіана ЗВ була значно більшою в пацієнтів, які отримували ліпосомальний іринотекан з 5-ФУ/лейковорином, порівняно з пацієнтами, які отримували 5-ФУ/лейковорин (6,2 місяця проти 4,2 місяця; BP = 0,75;  $P = 0,042$ ) [12]. Побічними явищами 3-го або 4-го ступеня, які найчастіше виникали при цій схемі лікування, були нейтропенія (27 %), втома

(14 %), діарея (13 %) і блювання (11 %). За результатами NAPOLI-1 програма хімотерапії «ліпосомальний іринотекан + 5-ФУ/лейковорин» посідає належне місце в рекомендаціях з лікування мРПЗ після прогресування на гемцитабін-вмісних схемах [13].

Подальше рандомізоване відкрите багатоцентрове випробування NAPOLI-3 (NCT04083235) було ініційоване для визначення ефективності й безпеки комбінації ліпосомального іринотекану, 5-ФУ/лейковорину й оксаліплатину (NALIRIFOX) у першій лінії терапії раніше не лікованого мРПЗ порівняно з комбінацією Gem + NabP [11]. Пацієнтам з мРПЗ було випадковим чином (1 : 1) призначено NALIRIFOX (ліпосомальний іринотекан 50 мг/м<sup>2</sup>, 5-ФУ 2400 мг/м<sup>2</sup>, лейковорин 400 мг/м<sup>2</sup> і оксаліплатин 60 мг/м<sup>2</sup> (1-й і 15-й дні 28-денного циклу)) або гемцитабін 1000 мг/м<sup>2</sup> + nab-паклітаксел 125 мг/м<sup>2</sup> (1, 8 і 15-й дні 28-денного циклу). ЗВ була основною кінцевою точкою. Вторинні кінцеві точки включали тривалість ВВП, загальний рівень відповіді й безпеку. Це було глобальне дослідження в понад 200 клінічних центрах по всьому світу. Серед 770 пацієнтів 383 отримували NALIRIFOX, 387 — Gem + NabP. Демографічні дані пацієнтів і вихідні характеристики захворювання були збалансовані між досліджуваними групами [14].

19–21 січня 2023 р. відбулася одна із знакових подій у світовій онкології — Симпозіум Американського товариства клінічної онкології з гастроінтестинальних раків — 2023 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium. Традиційно були подані інноваційні відкриття щодо дослідження й лікування раку шлунково-кишкового тракту. Однією з найочікуваніших була сесія з доповіддю Prof. Zev A. Wainberg (University of California, USA), який презентував результати дослідження NAPOLI-3.

Первинний аналіз кінцевої точки проводився після 544 подій (середнє спостереження — 16,1 місяця). У групі NALIRIFOX медіана ЗВ становила 11,1 місяця проти 9,2 місяця у групі Gem + NabP ( $p = 0,0355$ ). Медіана ВВП становила 7,4 місяця для NALIRIFOX проти 5,6 місяця для Gem + NabP;  $p < 0,0001$ . Побічні реакції 3-го або 4-го ступеня проявлялись у  $\geq 10$  % пацієнтів, які отримували NALIRIFOX, порівняно з Gem + NabP, серед них діарея (20,3 % проти 4,5 %), нудота (11,9 % проти 2,6 %), гіпокаліємія (15,1 % проти 4,0 %), анемія (10,5 % проти 17,4 %) і нейтропенія (14,1 % проти 24,5 %). Дослідники розглядають відмінності в профілях безпеки як пов'язані з механізмами дії препаратів [15].

Отже, програма NALIRIFOX з використанням пегільованого ліпосомального іринотекану демонструє відчутне поліпшення медіан ЗВ і ВВП у пацієнтів із мРПЗ, ECOG 0–1 і сприятливим профілем коморбідності. Оприлюднені результати дослідження NAPOLI-3 продемонстрували потенціал для подальшого оновлення стандартів терапії мРПЗ у I лінії.

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



## Список літератури

1. <http://www.ncru.inf.ua/National Cancer Registry of Ukraine>.
2. <https://www.wcrf.org/World Cancer Research Fund International>.
3. Burris A.H. 3<sup>rd</sup>, Moore M.J., Andersen J. et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J. Clin. Oncol.* 1997. 15. 2403-13.
4. Cunningham D., Chau I., Stocken D.D. et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009. 27. 5513-8.
5. Moore M.J., Goldstein D., Hamm J. et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J. Clin. Oncol.* 2007. 25. 1960-6.
6. Conroy T., Paillet B., François E. et al. Irinotecan plus oxaliplatin and leucovorin-modulated fluorouracil in advanced pancreatic cancer — a Groupe Tumeurs Digestives of the Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer study. *J. Clin. Oncol.* 2005. 23. 1228-36.
7. Conroy T., Gavaille C., Samalin E., Ychou M., Ducreux M. The role of the FOLFIRINOX regimen for advanced pancreatic cancer. *Curr. Oncol. Rep.* Published online 23 January 2013.
8. Von Hoff D.D., Ervin T., Arena F.P. et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N. Engl. J. Med.* 2013 Oct 31. 369(18). 1691-703.
9. Muranaka T., Kuwatani M., Komatsu Y. et al. Comparison of efficacy and toxicity of FOLFIRINOX and gemcitabine with nab-paclitaxel in unresectable pancreatic cancer. *J. Gastrointest. Oncol.* 2017 Jun. 8(3). 566-571.
10. Кончак В.М., Зайвельєва Ю.І. Рак підшлункової залози: українські та світові тенденції. *Практична онкологія.* 2020. Т. 3. № 1. С. 58.
11. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01494506>.
12. Wang-Gillam A., Hubner R.A., Siveke J.T., Von Hoff D.D., Belanger B., de Jong F.A. et al. NAPOLI-1 phase 3 study of liposomal irinotecan in metastatic pancreatic cancer: Final overall survival analysis and characteristics of long-term survivors. *Eur. J. Cancer.* 2019 Feb. 108. 78-87.
13. National Comprehensive Cancer Network. Pancreatic Adenocarcinoma (Version 2.2022). [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/pancreatic.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf). Accessed Date 19.02.2023.
14. Wainberg Z.A., Bekaii-Saab T., Boland P.M. et al. First-line liposomal irinotecan with oxaliplatin, 5-fluorouracil and leucovorin (NALIRIFOX) in pancreatic ductal adenocarcinoma: a phase I/II study. *Eur. J. Cancer.* 2021. 151. 14-24.
15. <https://dailynews.ascopubs.org/doi/first-line-nalirifox-improves-survival-patients-metastatic-pancreatic-cancer>. Accessed Date 19.02.2023.

Отримано/Received 10.02.2023

Рецензовано/Revised 21.02.2023

Прийнято до друку/Accepted 01.03.2023 ■

## Information about author

Luliia Zaivelieva, State Institution "O.O. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: zaivelieva.md@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5629-2143>

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

*Iu.I. Zaivelieva*

State Institution "O.O. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

## New treatment options for pancreatic cancer

**Abstract.** Oncological diseases remain a frequent cause of death of the population. In particular, despite the relatively low incidence of pancreatic cancer, mortality rates are unfortunately not decreasing. The last 30 years have been marked by the search for new effective remedies for this disease. Among the latest innovations,

there are pegylated liposomal forms of medicines, which have shown antitumor efficacy with moderate toxicity. Encouraging data from clinical trials on combined chemotherapy programs have been received this year.

**Keywords:** pancreatic cancer; pegylated liposomal irinotecan

## РІЗК-шлях клітинної регуляції при раку молочної залози: патофізіологія та значення в лікуванні

**Резюме.** У статті розглянуто доцільність використання алпелісибу при HR+/HER2– раку молочної залози за наявності мутації PI3KCA на основі даних, наведених у дослідженнях BOLERO-3, SAFIR-2 та SOLAR-1. За результатами проведених клінічних досліджень було виявлено, що додавання до ендокринної терапії алпелісибу при HR+/HER2– РМЗ поліпшує виживаність без прогресування в 1,32 раза, на відміну від монотерапії гормональними препаратами та використання хіміотерапії, та не має сильних токсичних ефектів, які потребують відміни препарату. Окремо увагу слід звертати на пацієнтів із цукровим діабетом, оскільки особлива токсична дія алпелісибу проявляється у підвищенні рівня цукру в крові.

**Ключові слова:** рак молочної залози; інгібітор фосфатидил-інозитол-3-кінази; протипухлинна ендокринна терапія

### Вступ

Серед етіологічних факторів виникнення злоякісних пухлин одне з головних місць посідають генетичні мутації. Наявність у пацієнта будь-якої генетичної мутації свідчить про більш агресивний розвиток онкологічного захворювання та менш сприятливий прогноз безрецидивної виживаності.

Рак молочної залози (РМЗ) — захворювання, при якому генетичні фактори відіграють ключову роль. Мутація в гені PI3KCA, який кодує фосфатидил-інозитол-3-кіназу, є однією з причин виникнення резистентного до гормональної терапії (ГТ) HR+/HER2– типу РМЗ. У 25–40 % жінок із цим імуногістохімічним типом пухлини РМЗ визначається мутація в гені PI3KCA, наявність якої змушує використовувати нові лінії таргетних препаратів для досягнення бажаного ефекту в лікуванні.

Завданням сучасної онкології є розробка нових протипухлинних засобів, які б перешкождали розвитку резистентності пухлин до ендокринного та хіміотерапевтичного лікування, збільшували виживаність і покращували якість життя пацієнтів.

Засобом, що був визнаний дієвим у лікуванні пацієнток з HR+/HER2– РМЗ і наявністю мутації в гені PI3KCA, є алпелісиб — селективний інгібітор мутації PI3KCA, який інгібує PI3K/Akt-залежну передачу

сигналу, чинить антипроліферативну дію та посилює транскрипцію естрогенових рецепторів (ER) у клітинах раку молочної залози.

У цій роботі розглянуті результати досліджень, які вказують на ефективність і доцільність використання алпелісибу та його можливості в лікуванні прогресуючого, метастатичного РМЗ.

Сигнальний шлях Akt, або сигнальний шлях PI3K-Akt, — це шлях передачі сигналу, що сприяє росту клітин у відповідь на позаклітинні сигнали. Ключовими білками цього шляху є фосфатидил-інозитол-3-кіназа (PI3K) і Akt (протеїнкіназа B). Стимуляція одним із факторів росту активує рецептори на клітинній поверхні та запускає процес фосфорилування PI3K. Активованій PI3K фосфорилує ліпіди на плазматичній мембрані, утворюючи фосфатидил-інозитол-(3,4,5)-трифосфат (PIP3). Akt залучається до мембрани клітини шляхом взаємодії з PIP3 та повністю активується [1]. Активованій Akt, шляхом фосфорилування ряду внутрішньоклітинних білків, відповідає за такі процеси, як ріст, проліферація, міграція клітин і ангиогенез [2].

Шлях PI3K-Akt має багато проміжних ефектів і ретельно регулюється. Одним зі способів негативного регулювання шляху є зниження рівня PIP3. Фосфатаза та гомолог тензину (PTEN) антагонізують PI3K шляхом перетворення PI-(3,4,5)-P3 у PI-(4,5)-P2. Втрата

функції PTEN призводить до надмірної активації Akt і часто зустрічається в ракових клітинах, оскільки PTEN є пухлинним супресором [3]. Шлях PI3K-Akt регулює рівні PTEN, впливаючи на його транскрипцію й активність. Фактор транскрипції NF- $\kappa$ B, активований Akt, регулює агоністи дельта-рецептора, активованого проліфератором пероксисом (PPAR $\beta/\delta$ ), і фактор некрозу пухлини  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), які, у свою чергу, пригнічують експресію PTEN-NEDD4-1, лігази E3, які розпізнають PTEN та регулюються шляхом PI3K. Тому, коли Akt активовано, PTEN додатково пригнічується шляхом позитивного зворотного зв'язку. Інозитолфосфатаза (SHIP), що містить SH2, також дефосфорилує PI(3,4,5)-P3 у позиції 5 кільця інозитулу [4].

Аберантна активація Akt, або через PI3K, або незалежно від PI3K, часто асоціюється зі злоякісними властивостями клітин. Дослідження виявили генну ампліфікацію ізоформ Akt при багатьох типах раку, включно з раком яєчників, гангліобластомою, раком підшлункової та молочних залоз. Akt регулює утворення мРНК при раку молочної та передміхурової залоз. Функціональна інактивація PTEN, головного антагоніста PI3K, у ракових клітинах відбувається внаслідок точкової мутації, делеції генів або за участі епігенетичних механізмів. Мутація в сигнальному шляху Akt також впливає на рецептори тирозинкінази, фактори росту, Ras і субодиницю PI3K p110, що призводить до аномальної сигнальної активності шляху PI3K. Тому багато білків на цьому сигнальному шляху є мішенями для лікування раку. Окрім впливу на виживання клітин і клітинний цикл, гіперактивність шляху PI3K-Akt сприяє епітеліально-мезенхімальному переходу та метастазуванню через вплив на міграцію клітин [5].

При РМЗ сигнальний шлях PI3K активується у два способи: один включає зміни (ампліфікацію або активаційні мутації) в генах, які кодують молекули, що беруть участь у шляху PI3K; інший передбачає активацію рецепторних тирозинкіназ [6]. Мутації, що активують *PIK3CA*, є найпоширенішим типом та зустрічаються при HR+/HER2- РМЗ із частотою 28–47 %, при HER2+ РМЗ — 23–33 % та при потрійно-негативному РМЗ — у 8–25 % пацієнток [7]. Існує ампліфікація *PIK3CB* та інактивуюча *PIK3R1* мутації, але вони зустрічаються нечасто [7]. Мутації, які призводять до втрати функції або зниження експресії PTEN, призводять до гіперактивації сигналів PI3K і виникають з частотою 29–44 % при HR+/HER2- РМЗ, 22 % при HER2+ РМЗ і 67 % при тричі негативному РМЗ [8, 9]. Також інозитолполіфосфат-4-фосфатаза типу ІІВ (яка кодується *INPP4B*) може інгібувати передачу сигналів PI3K, а при РМЗ відбувається зниження експресії *INPP4B* і втрата генома [7, 10–12]. Ампліфікація або мутації *AKT1*, *AKT2* і *PDK1* гіперактивують Akt сигнальний шлях і його білки, що перебувають нижче [13, 14]. Зміни, які посилюють передачу сигналів від рецепторних тирозинкіназ, таких як рецептор епідермального фактора росту (EGFR), рецептор інсуліноподібного фактора росту-1 (IGF-1R) і рецептор фактора росту фібробластів (FGFR), також можуть активувати шлях PI3K. При РМЗ підтипу HR+/HER2- гіперактивний

сигнальний шлях PI3K не тільки сприяє проліферації та виживанню клітин, але й відіграє важливу роль в ендокринній резистентності, активуючи ER у незалежний від естрогену спосіб [15, 16].

Існує декілька специфічних інгібіторів PI3K, які перебувають на стадії клінічної розробки або на сьогодні схвалені.

Першим інгібітором PI3K, призначеним для лікування HR+/HER2-, з мутацією в гені *PIK3CA*, поширеного або метастатичного РМЗ в комбінації з фулвестрантом у жінок в постменопаузі та у пацієнтів чоловічої статі, був алпелісіб, схвалений у травні 2019 року Управлінням продуктів харчування та медикаментів Сполучених Штатів Америки (FDA). Його ефект реалізується завдяки селективному інгібуванню каталітичної субодиниці першого класу — PI3K p110 $\alpha$  (ліпідкінази), яка відіграє роль у багатьох біологічних процесах клітини, включно з проліферацією, диференціацією та метаболізмом [17]. Мутація в гені PI3K діагностується у 25–40 % випадків злоякісних новоутворень, призводить до гіперактивації та набуття клітиною злоякісних характеристик. Ще однією особливістю алпелісибу є здатність посилювати транскрипцію ER на поверхні пухлинних клітин та підвищувати чутливість цих пухлин до ендокринної терапії (ЕТ). Для визначення необхідності застосування алпелісибу необхідна наявність мутації *PIK3CA* у тканині та/або отриманому зразку рідинної біопсії.

Алпелісіб випускається у вигляді таблеток для перорального прийому. Дослідження, що оцінюють терапевтичну ефективність алпелісибу при інших видах раку, таких як рак яєчників і колоректальний рак, тривають.

Ефективність алпелісибу як препарату другої лінії в лікуванні прогресуючого та метастатичного HR+/HER2- РМЗ за наявності мутації PI3K та доцільність і необхідність його використання досліджувалися в багатьох клінічних випробуваннях. Одним з таких досліджень, яке доводило, що наявність мутації PI3K та відсутність таргетного лікування призводило до зниження БРВ, було SAFIR02. Аналіз результатів у пацієнтів із *PIK3CA*-мутованим метастатичним РМЗ у дослідженні SAFIR02 показав, що пацієнти з *PIK3CA*-мутованими HR+/HER2- пухлинами мають незадовільні результати лікування та стійкість до хіміотерапії (ХТ) і ГТ. Натомість пацієнти з потрійно негативним РМЗ та мутацією *PIK3CA* мають кращу загальну виживаність (ЗВ). Це можна пояснити посиленням активності мутації *PIK3CA* при люмінальному типі РМЗ, який втратив чутливість гормональних рецепторів у процесі пухлинного прогресування.

Для проведення дослідження й аналізу результатів було відібрано 649 пацієнток з метастатичним РМЗ. Мутації PI3K були проспективно визначені методом секвенування нового покоління клітин у зразках, отриманих з метастатичних вогнищ. Мутація *PIK3CA* була виявлена у 28 % HR+/HER2- пухлин та у 10 % тричі негативного РМЗ ( $p < 0,001$ ). *PIK3CA*-мутований HR+/HER2- РМЗ був менш чутливим до ХТ (коригований коефіцієнт співвідношення ризиків: 0,40;  $p = 0,002$ ) і

демонстрував гіршу виживаність без прогресування (ВБП) порівняно з відсутністю мутації *PIK3CA* (коригований коефіцієнт співвідношення ризиків: 1,44;  $p = 0,04$ ).

При метастатичних тричі негативних РМЗ медіана ВБП у пацієток з мутацією *PIK3CA* становила 24 місяці проти 14 місяців для негативного типу *PIK3CA* ( $p = 0,03$ ).

Результати дослідження свідчать про те, що мутація *PIK3CA* частіше зустрічається в жінок з HR+/HER2–РМЗ. Наявність мутації *PIK3CA* при тричі негативно-му РМЗ не погіршує, а забезпечує вищий показник загальної виживаності (ЗВ), на відміну від РМЗ з наявністю гормональних рецепторів [18]. Для з'ясування ефективності апелісибу в лікуванні тричі негативного РМЗ заплановане та триває рандомізоване клінічне дослідження III фази, у яке включені пацієнти з потрібно негативним РМЗ та з мутаціями *PIK3CA* або втратою PTEN; учасники з досліджуваної групи будуть рандомізовані на прийом наб-паклітакселу з апелісибом, а контрольна група — наб-паклітакселу з плацебо [19].

Клінічне дослідження фази III SOLAR-1 стало знаковим випробуванням, яке призвело до схвалення апелісибу та початку його масового використання. Це рандомізоване клінічне дослідження III фази для оцінки ефективності та безпеки апелісибу в поєднанні з фулвестрантом у пацієнтів з *PIK3CA*-мутуванням, HR+/HER2– поширеним РМЗ, які попередньо отримували лише ЕТ. Дослідження довело, що схема апелісиб + фулвестрант подовжує ВБП у цих пацієток.

Учасниці дослідження були розділені на дві групи, які сформувавши на основі статусу мутації *PIK3CA*. Кожну з цих груп рандомно розподілили у співвідношенні 1 : 1. Досліджувана група отримувала апелісиб перорально в дозі 300 мг незалежно від маси тіла з безперервним щоденним дозуванням та фулвестрант у вигляді внутрішньом'язової ін'єкції по 500 мг у 1-й і 15-й день циклу. Група порівняння отримувала плацебо + фулвестрант. Пацієнтки отримували лікування до прогресування захворювання, непереносимої токсичності, відмови від участі в дослідженні з припиненням подальшого спостереження та смерті. Первинною кінцевою точкою була ВБП у групі з мутацією *PIK3CA*. Вторинними кінцевими точками були ЗВ у групі пацієток з мутацією *PIK3CA*, ВБП та ЗВ у групі без *PIK3CA*-мутації.

У період з 26 липня 2015 р. по 21 липня 2017 р. загалом 1244 пацієнтки були перевірені на статус мутації *PIK3CA*. Результати були представлені у 94,3 % досліджуваних. Всього 572 пацієнти пройшли рандомізацію, з них 341 особа мала мутацію *PIK3CA*. На лікування апелісиб + фулвестрант були рандомізовані 169 пацієток, а 172 відібрані для лікування плацебо + фулвестрант. Решта досліджуваних (231 пацієнтка) не мали мутації *PIK3CA*, із них 115 отримували апелісиб + фулвестрант, а 116 — плацебо + фулвестрант. Середній вік учасниць становив  $63 \pm 0,8$  року.

У групі з мутаціями *PIK3CA* середня тривалість терапії апелісибом становила 5,5 місяця, у групі досліджуваних, яка приймала плацебо, — 4,6 місяця. Най-

частішою причиною припинення терапії у двох групах було прогресування захворювання (55 % у групі апелісиб + фулвестрант та 68 % у групі плацебо + фулвестрант).

Ефективність апелісиб + фулвестрант у цих двох досліджуваних групах показала медіану ВБП 11 місяців порівняно з 5,7 місяця у групі плацебо + фулвестрант. Через 12 місяців відсоток ЗВ становив 46,3 % у групі апелісиб + фулвестрант та 32,9 % у групі плацебо + фулвестрант. Порівнюючи ці результати з групою пацієнтів, у яких не було виявлено мутації *PIK3CA*, можна констатувати явне поліпшення ЗВ для пацієток із мутацією *PIK3CA*. Медіана ВБП становила 7,4 місяця (95% ДІ = 5,4–9,3) у групі апелісиб + фулвестрант та 5,6 місяця (95% ДІ = 3,9–9,1) у групі плацебо + фулвестрант. Через 12 місяців показник ВБП становив 28,4 % у групі апелісиб + фулвестрант та 22,2 % у групі плацебо + фулвестрант.

У дослідженні продемонстровано збільшення безрецидивної виживаності у 1,32 раза при додаванні апелісибу при поширеному HR+/HER2– РМЗ з мутацією *PIK3CA*. Ці висновки підтверджують ефективність використання апелісибу в пацієнтів, які спрогресували на ЕТ [20, 21].

Найпоширеніші побічні ефекти, які викликав прийом апелісибу, — це гіперглікемія, висип, розлади шлунково-кишкового тракту та відчуття втоми/знесилання, що призвели до зменшення дози препарату у 70 % і припинення терапії у 25 % досліджуваних. Хоча при тривалішому спостереженні за пацієнтками, яким не припиняли терапію та не зменшували дозу за наявності побічних ефектів, наростання симптоматики та появи нової не було помічено. З огляду на це, порівнюючи ефективність і токсичність апелісибу, важливо ретельно відбирати пацієнтів для лікування з урахуванням супутніх захворювань, особливо наявного діабету та/або з підвищенням рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c). Гіперглікемія від прийому апелісибу виникає на ранньому етапі й іноді важко контролюється. Пацієнткам також рекомендується приймати неседативні антигістамінні препарати для запобігання висипу на початку терапії. Профілактичний прийом антигістамінних можна припинити за 3–4 тижні від початку терапії, оскільки найбільший ризик виникнення токсичної симптоматики спостерігається у перші 2 тижні [22, 23].

Крім того, мутації *PIK3CA* сприяють резистентності до трастузумабу. У дослідженні BOLERO-3 жінки з поширеним HER2+ РМЗ, резистентним до трастузумабу, випадковим чином розподілялися на прийом еверолімус + трастузумаб і вінорельбін та плацебо + трастузумаб і вінорельбін. Середній показник ВБП становив 7 місяців у пацієток, які отримували еверолімус, і 5,8 місяця у пацієток, які отримували плацебо (коригований коефіцієнт співвідношення ризиків 0,78;  $p = 0,007$ ). Хоча у дослідженні BOLERO-3 була досягнута первинна кінцева точка, користь не була клінічно значущою. Виходячи з цих результатів, можна припустити, що пряме націлювання на PI3K за допомогою специфічних інгібіторів може дати більшу клінічну

користь, ніж націлювання на комплекс mTOR, що перебуває нижче в сигнальному шляху. Триває клінічне випробування фази III (ЕPIK-B2; ClinicalTrials.gov: NCT04208178), спеціально спрямоване на РМЗ з імуногістохімічним статусом HER2+ [24, 25].

## Висновки

Сигнальний шлях PI3K-Акт — важливий шлях передачі клітинних сигналів, який відіграє суттєву роль у канцерогенезі та прогресуванні злоякісних новоутворень, зокрема, при РМЗ.

Регулюючи (переважно інгібуючі) впливи на цей сигнальний шлях — перспективне спрямування у модифікації ефекту та запобіганні розвитку резистентності при ендокринотерапії РМЗ.

Алпелісіб — ефективний селективний інгібітор *PI3KCA*, який показав позитивні результати в лікуванні поширеного HR+/HER2– РМЗ. У пацієток зі встановленими мутаціями *PI3KCA* при поєднанні в лікуванні фулвестранту та алпелісибу було продемонстровано поліпшення загальної виживаності, а ВБП збільшилась у 1,32 раза. Важливою особливістю алпелісибу є здатність підвищувати рівень глікозилюваного гемоглобіну. Цей факт зобов'язує підходити до цільової групи призначення алпелісибу ретельніше та співпрацювати з ендокринологами в ході лікування.

Токсичні ефекти алпелісибу незначні, порівняно з поліпшенням результатів виживаності, та виникають в основному у перші 2 тижні від початку лікування препаратом. Тривають клінічні випробування алпелісибу в комбінації з іншими ендокринними методами лікування для використання як підтримуючої терапії при HR+/HER2–, *PI3KCA*-мутованому РМЗ, а також для застосування при інших типах раку.

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

## Список літератури

- Osaki M., Oshimura M., Ito H. *The PI3K-Akt pathway: Its functions and alterations in human cancer. Apoptosis.* 2004. 9(6). 667-676.
- Manning B.D., Cantley L.C. *AKT/PKB Signaling: Navigating Downstream. Cell.* 2007. 129(7). 1261-1274.
- Georgescu M.M. *PTEN Tumor Suppressor Network in PI3K-Akt Pathway Control. Genes & Cancer.* December 2010. 1(12). 1170-7.
- Wang X., Trotman L.C., Koppie T., Alimonti A., Chen Z., Gao Z., et al. *NEDD4-1 is a proto-oncogenic ubiquitin ligase for PTEN. Cell.* January 2007. 128(1). 129-39.
- Carracedo A., Pandolfi P.P. *The PTEN-PI3K pathway: of feedbacks and cross-talks. Oncogene.* 2008. 27(41). 5527-5541.
- Miller T.W., Rexer B.N., Garrett J.T., Arteaga C.L. *Mutations in the phosphatidylinositol 3-kinase pathway: role in tumor progression and therapeutic implications in breast cancer. Breast Cancer Res.* 2011. 13(6). 224. doi: 10.1186/bcr3039.
- Pérez-Tenorio G., Alkhori L., Olsson B., et al. *PIK3CA mutations and PTEN loss correlate with similar prognostic factors and are not mutually exclusive in breast cancer. Clin. Cancer Res.* 2007. 13(12). 3577-3584. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-1609.
- Crowder R.J., Phommaly C., Tao Y., et al. *PIK3CA and PIK3CB inhibition produce synthetic lethality when combined with estrogen deprivation in estrogen receptor-positive breast cancer. Cancer Res.* 2009. 69(9). 3955-3962. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-4450.
- Jaiswal B.S., Janakiraman V., Kljavin N.M., et al. *Somatic mutations in p85alpha promote tumorigenesis through class IA PI3K activation. Cancer Cell.* 2009. 16(6). 463-474. doi: 10.1016/j.ccr.2009.10.016.
- Stemke-Hale K., Gonzalez-Angulo A.M., Lluch A., et al. *An integrative genomic and proteomic analysis of PIK3CA, PTEN, and AKT mutations in breast cancer. Cancer Res.* 2008. 68(15). 6084-6091. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6854.
- Saal L.H., Johansson P., Holm K., et al. *Poor prognosis in carcinoma is associated with a gene expression signature of aberrant PTEN tumor suppressor pathway activity. Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007. 104(18). 7564-7569. doi: 10.1073/pnas.0702507104.
- Shoman N., Klassen S., McFadden A., Bickis M.G., Torlakovic E., Chibbar R. *Reduced PTEN expression predicts relapse in patients with breast carcinoma treated by tamoxifen. Mod. Pathol.* 2005. 18(2). 250-259. doi: 10.1038/modpathol.3800296.
- Gewinner C., Wang Z.C., Richardson A., et al. *Evidence that inositol polyphosphate 4-phosphatase type II is a tumor suppressor that inhibits PI3K signaling. Cancer Cell.* 2009. 16(2). 115-125. doi: 10.1016/j.ccr.2009.06.006.
- Fedele C.G., Ooms L.M., Ho M., et al. *Inositol polyphosphate 4-phosphatase II regulates PI3K/Akt signaling and is lost in human basal-like breast cancers. Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010. 107(51). 22231-22236. doi: 10.1073/pnas.1015245107.
- Osborne C.K., Schiff R. *Mechanisms of endocrine resistance in breast cancer. Annu Rev. Med.* 2011. 62. 233-247. doi: 10.1146/annurev-med-070909-182917.
- Schettini F., Buono G., Trivedi M., et al. *PI3K/mTOR inhibitors in the treatment of luminal breast cancer: why, when and to whom? Breast Care.* 2017. 12. 290-294. doi: 10.1159/000481657.
- Fritsch C., Huang A., Chatenay-Rivauday C., Schnell C., Reddy A., Liu M., et al. *Mol. Cancer Ther.* 2014 May. 13(5). 1117-29.
- Mosele F., Stefanovska B., Lusque A., et al. *Outcome and molecular landscape of patients with PIK3CA-mutated metastatic breast cancer. Annals of Oncology; Published online 24 January 2020. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2019.11.006.*
- EPIK-B3; ClinicalTrials.gov: NCT04251533.
- Rugo H.S., Mayer I., Conte P., et al. *Abstract CT142: prevalence of PIK3CA mutations in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor-2-negative advanced breast cancer from the SOLAR-1 trial. Cancer Res.* 2019. 79(13Suppl). CT142.
- Juric D., Andre F., Singer C.F., et al. *Abstract P4-10-04: clinical outcomes of alpelisib in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer by next-generation sequencing-detected PIK3CA alteration status and phosphatase and tensin homolog loss: biomarker analysis from the SOLAR-1 study. Cancer Res.* 2020. 80(4Suppl). P4-10-04.
- Juric D., Rodon J., Tabernero J., et al. *Phosphatidylinositol 3-kinase  $\alpha$ -selective inhibition with alpelisib (BYL719) in PIK3CA-altered solid tumors: results from the First-in-Human Study. J. Clin. Oncol.* 2009. 69(9). 1291-1299. doi: 10.1200/JCO.2017.72.7107.

23. Juric D., Rodon J., Tabernero J., et al. Phosphatidylinositol 3-kinase  $\alpha$ -selective inhibition with alpelisib (BYL719) in PIK3CA-altered solid tumors: results from the First-in-Human Study. *J. Clin. Oncol.* 2009. 69(9). 1291-1299. doi: 10.1200/JCO.2017.72.7107.

24. Berns K., Horlings H.M., Hennessy B.T., et al. A functional genetic approach identifies the PI3K pathway as a major determinant of trastuzumab resistance in breast cancer. *Cancer Cell.* 2007. 12(4). 395-402. doi: 10.1016/j.ccr.2007.08.030.

25. Kataoka Y., Mukohara T., Shimada H., Saijo N., Hirai M., Minami H. Association between gain-of-function mutations in PIK3CA and resistance to HER2-targeted agents in HER2-amplified breast cancer cell lines. *Ann. Oncol.* 2010. 21(2). 255-262. doi: 10.1093/annonc/mdp304.

Отримано/Received 07.01.2023

Рецензовано/Revised 15.01.2023

Прийнято до друку/Accepted 26.01.2023 ■

---

A.O. Kovbasiuk, O.Ye. Lobanova, O.S. Zotov  
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

### PI3K pathway of cellular regulation in breast cancer: pathophysiology and significance in treatment

**Abstract.** The article considers the feasibility of using alpelisib in HR-positive/HER2-negative breast cancer with PI3KCA mutation based on data presented in the BOLERO-3, SAFIR-2 and SOLAR-1 studies. Clinical studies have shown that the addition of alpelisib to endocrine therapy in HR-positive/HER2-negative breast cancer improves progression-free survival by 1.32 times, in contrast

to hormonal monotherapy and chemotherapy, and does not have severe toxic effects that require discontinuation. Particular attention should be paid to patients with diabetes mellitus, as the special toxic effect of alpelisib is manifested itself in an increase in blood sugar.

**Keywords:** breast cancer; phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor; anticancer endocrine therapy

## Аденокарцинома порожньої кишки при PMS2-асоційованому синдромі Лінча. Огляд літератури та клінічний випадок

**Резюме.** Пухлини тонкої кишки — це рідкісна патологія. За даними українського канцер-реєстру, вони становлять 0,2 % усіх злоякісних новоутворень. Аденокарциноми становлять 40,9 % усіх пухлин цієї локалізації. Частіше вони виявляються у дванадцятипалій кишці, рідше у здухвинній, і найбільш рідкісна локалізація — порожня кишка (5,9 %). Аденокарцинома тонкої кишки може бути пов'язана із синдромом Лінча. Синдром Лінча — гетерогенна патологія, зумовлена гермінальними мутаціями у генах, що кодують білки MMR-системи: MLH1, PMS2, MSH2, MSH6, EPCAM. Частіше при цьому синдромі зустрічаються пухлини колоректальної зони, ендометрія, шлунка, проте рідше можуть виявлятися пухлини багатьох локалізацій, у тому числі тонкої кишки. Залежно від того, у якому саме гені відбулася мутація, прояви синдрому Лінча можуть варіювати. PMS2-асоційовані випадки характеризуються більш старшим віком виникнення пухлин, меншою пенетрантністю, меншою кількістю випадків колоректального раку та раку ендометрія. Це призводить до того, що такі пацієнти не підпадають під класичні клінічні критерії діагностики синдрому Лінча. Усі випадки пухлин при синдромі Лінча характеризуються мікросателітною нестабільністю. Наявність мікросателітної нестабільності впливає на прийняття рішення про післяопераційну тактику лікування. У нашій роботі наведено огляд літератури та клінічний випадок діагностики та лікування аденокарциноми порожньої кишки у пацієнта з PMS2-асоційованим синдромом Лінча. Пропонуємо тестувати усі випадки аденокарцином тонкої кишки на наявність мікросателітної нестабільності.

**Ключові слова:** рак тонкої кишки; аденокарцинома порожньої кишки; синдром Лінча; мікросателітна нестабільність; PMS2

### Вступ

Злоякісні новоутворення тонкої кишки — рідкісна патологія. В Україні за період 2018–2021 рр. встановлено 1157 випадків таких новоутворень, що в середньому становить 289 на рік [1]. У цю статистику, окрім пухлин епітеліального походження (аденокарцинома), входять інші типи злоякісних новоутворень: нейроендокринні пухлини, мезенхімальні пухлини, як-от наприклад, гастроінтестинальна стромальна пухлина, лімфопроліферативні процеси. На відміну від інших відділів шлунково-кишкового тракту аденокарциноми тонкої кишки зустрічаються дуже рідко. За даними літератури, їх кількість не перевищує 3 % всіх епітеліальних новоутворень шлунково-кишкового тракту [2]. За даними Національного канцер-реєстру України за 2018–2021 рр.

було виявлено 1157 випадків злоякісних новоутворень тонкої кишки, що становило 0,2 % всіх випадків. Серед них аденокарциноми становили 474 випадки (40,9 %). Для порівняння: за даними SEER, у 2022 р. у США випадки раку тонкої кишки становили 0,6 % [2]. Розподіл за локалізаціями за кодами МКХ-10 C17.0–C17.9 був такий: дванадцятипала кишка — 153 випадки (32,2 %); порожня кишка — 28 випадків (5,9 %); клубова кишка — 85 випадків (17,9 %). Також було виявлено 154 випадки (32,4 %) без уточнення чіткої локалізації, 49 випадків (10,3 %), що виходили за межі однієї локалізації. Схожі дані отримані іншими дослідниками [3]. Згідно з цими даними, порожня кишка — найбільш рідкісна локалізація аденокарциноми у тонкій кишці. А беручи до уваги загальну рідкісність злоякісних новоутворень

тонкої кишки, можна дійти висновку, що порожня кишка — найрідкісніша локалізація аденокарциноми у всьому шлунково-кишковому тракті. Рідкісність виявлення епітеліальних злоякісних пухлин цієї локалізації може бути пов'язана з декількома факторами: особливості локальної імунної відповіді у слизовій оболонці тонкої кишки, лужне середовище, дія травних ензимів тощо [4]. Проте однозначно це питання не вирішене.

Клінічно пухлини тонкої кишки можуть проявлятися больовим синдромом або дискомфортом у животі, кровотечею, жовтяницею. Частина випадків перебігає безсимптомно. Пізня діагностика пухлин цієї локалізації пов'язана із недоступністю цієї зони для езофагогастроуденоскопії та колоноскопії, особливо це стосується порожньої та здухвинної кишки. Частина випадків діагностується за допомогою комп'ютерної томографії. У деяких випадках діагноз встановлюється під час лапаротомії та ревізії.

Рак тонкої кишки може бути частиною спадкового синдрому, такого як, наприклад, синдром Лінча (СЛ). Хоча класичним для СЛ являються аденокарциноми товстої кишки, ендометрія та шлунка, трапляються більш рідкісні нозології, як-от: рак панкреатобіліарної системи, молочної залози, яєчників, тонкої кишки, шкіри, сечовидільних шляхів, пухлини головного мозку, коркового шару наднирника тощо [5].

СЛ — спадковий автосомно-домінантний патологічний стан, який виникає внаслідок мутацій у генах, що відповідають за один з механізмів репарації ушкодження дванадцятиперсної кишки, а саме за систему репарації помилково спарених нуклеотидів (mismatch repair system, MMR). MMR-система відповідає за виправлення мутацій типу випадіння/вставки нуклеотида. Це гени *MLH1*, *PMS2*, *MSH2*, *MSH6*. Також у невеликій частині випадків виявляється мутація у гені *EPCAM*, що призводить до епігенетичного виключення *MSH2* [5, 6]. Унаслідок відсутності одного або декількох протеїнів з цього переліку виникає збій у MMR-системі, що призводить до стану клітини, який має назву «мікросателітна нестабільність» (MSI). Цей стан характеризується гіпермутабельністю та гіперімунногенністю. Гіпермутабельність веде до швидкого накопичення генетичних поломок, у тому числі у протоонкогенах. Як наслідок, пухлини при СЛ виникають у більш ранньому віці. Друга сторона гіпермутагенності — усереднені пухлини виникає генетична гетерогенність, що проявляється морфологічною гетерогенністю різних субпопуляцій пухлинних клітин. Гіперімунногенність приводить до підвищеної активності власної імунної системи пацієнта щодо мікросателітно нестабільних пухлинних клітин, і це, скоріше за все, дозволяє відносно довго контролювати пухлину та стримує її метастазування [6].

Потрібно відмітити, що MSI може виникати в умовах відсутності гермінальних мутацій у MMR-генах. Це так звана спорадична MSI, яка зумовлена епігенетичними механізмами інактивації MMR-генів. Частіше за все виявляється гіперметильовання промотора *MLH1*, що призводить до відсутності білка MLH1. Спорадична MSI не пов'язана зі спадковістю.

Характер проявів СЛ залежить від того, у якому саме гені виникла мутація [7]. Частота виявлення мутацій за чотирма головними генами, згідно з даними літератури, така: *MLH1* — 39 %, *PMS2* — 9 %, *MSH2* — 33 %, *MSH6* — 19 % [8]. Класична картина СЛ виникає при мутаціях у генах *MLH1* та *MSH2*.

Мутація *PMS2* — найбільш рідкісна генетична подія при СЛ. Це пов'язано з тим, що прояви *PMS2*-асоційованого синдрому дещо відрізняються від класичного СЛ. По-перше, імовірність виникнення коло-ректального раку значно нижча, по-друге, вік пацієнтів старший, по-третє, кількість уражених членів родини менша унаслідок слабкої пенетрантності. Це призводить до того, що такі пацієнти не підпадають під критерії діагностики СЛ — Амстердам II та переглянуті рекомендації Бетесда [9]. Отже, реальна кількість випадків *PMS2*-асоційованого синдрому у популяції більша, проте не всі пацієнти отримують належне тестування.

Рак тонкої кишки при СЛ зустрічається рідко. Загальний ризик розвитку раку тонкої кишки у пацієнта із СЛ становить 1–4 %. Частіше, як і в спорадичних випадках, процес локалізується у дванадцятипалій кишці. Більша кількість випадків пов'язана з мутаціями у *MLH1* або *MSH2*. За даними Sanne W. ten Broeke, серед 526 випадків пухлин у пацієнтів з *PMS2*-асоційованим СЛ виявлено лише 5 випадків пухлин тонкої кишки (0,9 %) [10].

Частота виявлення MSI в аденокарциномах тонкої кишки, за різними даними, становить 22–26 % [11, 12]. Сюди входять як випадки, що пов'язані із СЛ, так і спорадичні випадки, що пов'язані з епігенетичними механізмами інактивації MMR-генів [13].

Діагностика СЛ проводиться у два етапи. Спочатку, у разі підозри на СЛ, тестують пухлину пацієнта на наявність дефектів білків MMR-системи за допомогою імуногістохімічного методу як найбільш доступного. У разі виявлення випадіння експресії одного або декількох MMR-протеїнів приймається рішення про подальше генетичне тестування пацієнта, бажано за допомогою NGS-методики [14].

У нашій публікації ми наводимо результати обстеження та лікування хворого, у якого виявлена аденокарцинома порожньої кишки, що пов'язана з гермінальною мутацією гена *PMS2*.

### Клінічний випадок

Хворий, 33 р., надійшов до НІХТ зі скаргами на нудоту, тяжкість після їжі, періодичне блювання, схуднення на 10 кг, що турбували його останні пів року. За даними МСКТ були виявлені ознаки тонкокишкової непрохідності, обумовленої обструкцією через напівциркулярне нерівномірне потовщення стінки петлі порожньої кишки. Ознак регіонарної лімфаденопатії, віддаленого ураження в рамках дослідження не виявлено. Додатково у пацієнта виявлена залізодефіцитна анемія III ст.

Із сімейного анамнезу відомо, що у бабусі за материнською лінією було діагностовано рак шийки матки у 64 роки. У сестри бабусі — рак товстої кишки у 70 років.



Пацієнту було виконане оперативне втручання — резекція тонкої кишки. Під час операції на 40 см від зв'язки Трейтца виявлена ділянка втягнення стінки порожньої кишки через пухлину. Виконана резекція фрагмента стінки тонкої кишки з утворенням.

При макроскопічному дослідженні: фрагмент тонкої кишки 13,5 см із брижею радіально 6,5 см. На відстані 2 см від одного із країв резекції та 8 см від іншого краю резекції наявна циркулярна пухлина протяжністю 3,5 см, що перекриває просвіт кишки на 90 %. У проекції пухлини наявне втягнення серози, макроскопічно вогнищева інвазія жирової клітковини. У брижі наявні поодинокі лімфатичні вузли, ідентифікований апікальний лімфатичний вузол.

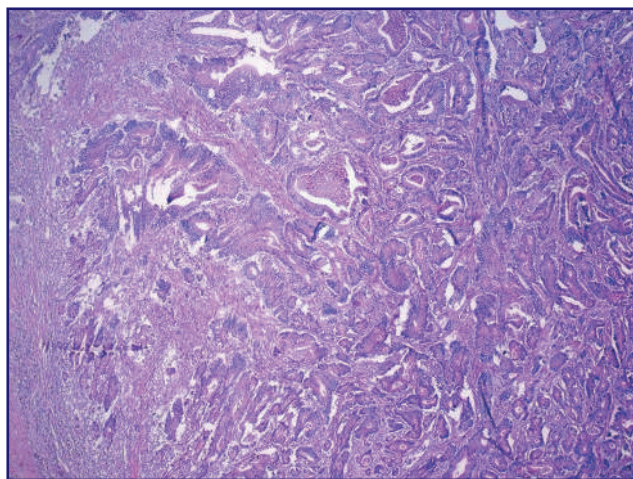
Мікроскопічно пухлина складається з атипичних тубулярних структур, що побудовані з псевдостратифікованого епітелію з округлим або овальним ядром, еозинофільною цитоплазмою (рис. 1). Пухлинні комплекси хаотично інфільтрують підслизовий м'язовий шар, поширюються на прилеглу жирову клітковину. Місцями навколо пухлинних комплексів змішано-клітинна запальна інфільтрація (рис. 2). Пухлинні структури ви-

явлені у просвіті судин мікроциркуляторного русла та венах. Наявна інвазія вісцеральної очеревини. У всіх лімфатичних вузлах виявлені явища розширення кортикальних та мозкових синусів, що заповнені макрофагами, ознак метастатичного ураження не виявлено.

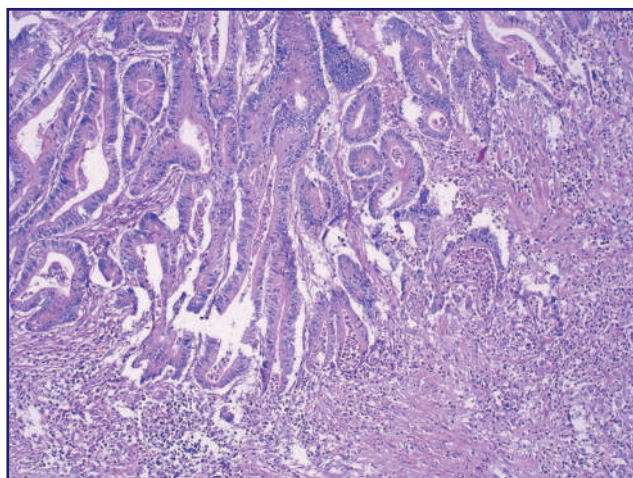
Був встановлений остаточний патогістологічний діагноз: аденокарцинома порожньої кишки, G-2, з вогнищевою інвазією жирової клітковини та вісцеральної очеревини, з ознаками лімфоваскулярної та венозної інвазії, без ознак перинеуральної інвазії. Край резекції по стінці кишки негативні. В апікальному лімфатичному вузлі брижі (0/1) — реактивна гіперплазія. В окремо надісланому лімфатичному вузлі (0/1), лімфатичних вузлах брижі (0/10) — реактивна гіперплазія. pT4 pN0 (0/12), G-2, LVI+, VI+, PNI–, R0. ICD-O code 8140/3.

З огляду на молодий вік хворого та обтяжений сімейний анамнез було вирішено дослідити стан експресії MMR-протеїнів *MLH1*, *PMS2*, *MSH2*, *MSH6*. Під час дослідження виявлена збережена ядерна експресія протеїнів *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* та ізольоване випадіння експресії *PMS2* при позитивному внутрішньому контролі (рис. 3). Такі результати були трактовані як dMMR — пухлина мікросателітно нестабільна. За даними літератури, ізольоване випадіння експресії *PMS2* дуже характерне для СЛ. Пацієнт був направлений на генетичне дослідження, методом NGS виявлена гермінальна мутація гена *PMS2* с.1939A>T (p.Lys647.Ter), що підтвердило СЛ.

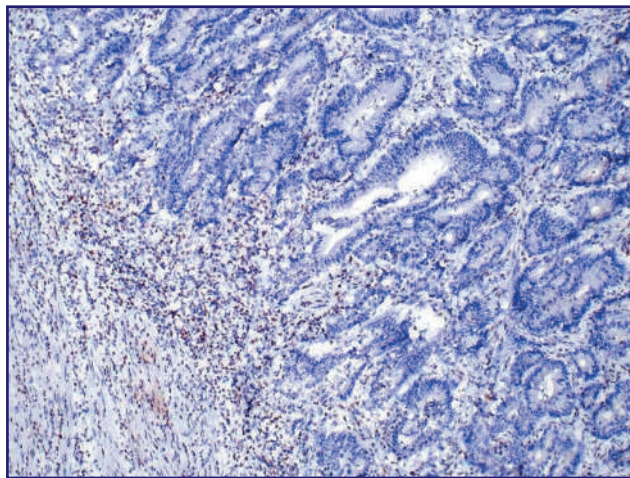
Отже, за результатами обстежень пацієнту було встановлено діагноз: рак порожньої кишки pT4aN0M0G2R0 (LVI+, VI+, PNI–), ст. ІІВ. MSI-H/dMMR. Стан після хірургічного лікування. Клінічна група ІІ. Синдром Лінча. З огляду на поширеність процесу та наявність несприятливих факторів (проростання пухлиною вісцеральної очеревини, лімфоваскулярна та венозна інвазія), згідно з NCCN Guidelines Version.2.2022. Small Bowel Adenocarcinoma [15], пацієнту була рекомендована ад'ювантна поліхіміотерапія за програмою CAPEOX (внутрішньовенно оксаліпла-



**Рисунок 1. Морфологічна будова пухлини. Забарвлення гематоксилін-еозином, збільшення  $\times 100$**



**Рисунок 2. Морфологічна будова пухлини. Забарвлення гематоксилін-еозином, збільшення  $\times 200$**



**Рисунок 3. Відсутність експресії PMS2 у клітинах пухлини при збереженій експресії у перитуморальних лімфоцитах, імуногістохімічне забарвлення, збільшення  $\times 200$**

тин 130 мг/м<sup>2</sup> у 1-й день 21-денного циклу, внутрішньо капецитабін 2000 мг/м<sup>2</sup> у 1–14-й день 21-денного циклу) протягом 3 місяців, з подальшими етапними контролями.

На момент написання статті пацієнт отримав 3 курси поліхіміотерапії зі стандартними дозуваннями, переносить задовільно.

## Обговорення

Хоча злоякісні новоутворення шлунково-кишкового тракту посідають провідне місце у структурі онкологічної захворюваності у світі, пухлини тонкої кишки — це рідкісна патологія. За даними канцер-реєстру України, пухлинні новоутворення тонкої кишки становлять 0,2 % всіх злоякісних новоутворень. Аденокарциноми тонкої кишки становлять 40,9 %, причому порожня кишка є найбільш рідкісною локалізацією (5,9 % всіх випадків аденокарцином тонкої кишки). Унаслідок рідкисності патології більша частина публікацій за темою — це клінічні випадки [16–19].

Аденокарцинома тонкої кишки може бути проявом синдрому Лінча. До 4 % випадків пухлин у пацієнтів із СЛ становлять саме пухлини тонкої кишки. Потрібно брати до уваги, що прояви СЛ залежать від того, у якому саме з MMR-генів відбулася мутація. Класичні прояви має СЛ, що зумовлений мутаціями *MLH1* та *MSH2*. *PMS2*-асоційований СЛ має свої особливості, що проявляються маніфестацією пухлин у більш пізньому віці, меншою пенетрантністю серед членів родини, меншою кількістю випадків колоректального раку та раку ендометрія. Такі особливості призводять до того, що пацієнти з *PMS2*-асоційованими пухлинами не підпадають під класичні критерії діагностики СЛ.

Наведений нами клінічний випадок демонструє вищевказані особливості. У родині пацієнта тільки у родичів другого порядку (бабуся по матері та сестра бабусі) виявлено випадки раку шийки матки та раку товстої кишки у 64 та 70 років відповідно. У матері пацієнта на цей час онкологічних захворювань не виявлено. У самого пацієнта виявлена незвична локалізація — рак порожньої кишки у віці 34 роки.

При оцінці матеріалу видаленої пухлини тонкої кишки слід користуватися вимогами до оцінки пухлин колоректальної локалізації. Окрім гістологічного типу, ступеня диференціювання та глибини інвазії обов'язково потрібно оцінювати залучення вісцеральної очеревини, лімфоваскулярну, венозну та периневральну інвазії. Наявність цих несприятливих ознак вплине на прийняття рішення про ад'ювантну хіміотерапію.

Дані літератури свідчать, що 22–26 % аденокарцином тонкої кишки є мікросателітно нестабільними. Тобто кожен четвертий-п'ятий випадок. Це вище за частоту виявлення MSI у пухлинах колоректальної зони [6]. Наявність MSI за відсутності метастазів є сприятливою прогностичною ознакою. За відсутності вищевказаних несприятливих ознак подальшою рекомендацією може бути активне клінічне спостереження. Вважаємо доцільним тестувати всі випадки аденокарцином тонкої кишки на наявність дефектів білків MMR-системи.

## Висновки

1. Порожня кишка — одна з найбільш рідкісних локалізацій пухлинного процесу у тілі людини.

2. Випадки раку тонкої кишки можуть бути проявом синдрому Лінча. Необхідний ретельний збір сімейного онкологічного анамнезу.

3. Для патоморфологічної оцінки потрібно користуватися вимогами до опису колоректального раку з додатковими прогностичними ознаками.

4. Усім пацієнтам з аденокарциномою тонкої кишки показано тестування на мікросателітну нестабільність з подальшою консультацією генетика за необхідності.

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

## Список літератури

1. Fedorenko Z.P., Hulak L.O., Mykhailovych Yu.Y., et al. *Cancer in Ukraine, 2019–2020. Incidence, mortality, prevalence and other relevant statistics. Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine. 2021. 22. Available at [http://ncru.inf.ua/publications/BULL\\_22/index\\_e.htm](http://ncru.inf.ua/publications/BULL_22/index_e.htm)*
2. National Cancer Institute. *Cancer stat facts: small intestine cancer, 2022. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/smint.html>. Accessed December 5, 2022.*
3. Mohammed A., Trujillo S., Ghoneim S., et al. *Small Bowel Adenocarcinoma: a Nationwide Population-Based Study [published online ahead of print, 2022 Jan 10]. J. Gastrointest. Cancer. 2022. doi: 10.1007/s12029-021-00653-7.*
4. Pedersen K.S., Raghav K., Overman M.J. *Small Bowel Adenocarcinoma: Etiology, Presentation, and Molecular Alterations. J. Natl. Compr. Canc. Netw. 2019. 17(9). 1135–1141. doi: 10.6004/jnccn.2019.7344.*
5. Li X., Liu G., Wu W. *Recent advances in Lynch syndrome. Exp. Hematol. Oncol. 2021. 10. 37. <https://doi.org/10.1186/s40164-021-00231-4>.*
6. Yang G., Zheng R.Y., Jin Z.S. *Correlations between microsatellite instability and the biological behaviour of tumours. J. Cancer Res. Clin. Oncol. 2019. 145(12). 2891–2899. doi: 10.1007/s00432-019-03053-4.*
7. Lynch H.T., Lanspa S., Shaw T., et al. *Phenotypic and genotypic heterogeneity of Lynch syndrome: a complex diagnostic challenge. Fam. Cancer. 2018. 17(3). 403–414. doi: 10.1007/s10689-017-0053-3.*
8. Blount J., Prakash A. *The changing landscape of Lynch syndrome due to PMS2 mutations. Clin. Genet. 2018. 94(1). 61–69. doi: 10.1111/cge.13205.*
9. Ten Broeke S.W., van der Klift H.M., Tops C.M.J., et al. *Cancer Risks for PMS2-Associated Lynch Syndrome [published correction appears in J. Clin. Oncol. 2019 Mar 20. 37(9). 761]. J. Clin. Oncol. 2018. 36(29). 2961–2968. doi: 10.1200/JCO.2018.78.4777.*
10. Sanne W. ten Broeke, Mar Rodriguez-Girondo, Manon Suerink, et al. *The Apparent Genetic Anticipation in PMS2-Associated Lynch Syndrome Families Is Explained by Birth-cohort Effect. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2019 June 1. 28 (6). 1010–1014. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-18-0576>.*
11. Suerink M., Kiliç G., Terlouw D., et al. *Prevalence of mismatch repair deficiency and Lynch syndrome in a cohort of unselected*

small bowel adenocarcinomas. *J. Clin. Pathol.* 2021. 74(11). 724-729. doi: 10.1136/jclinpath-2020-207040.

12. Xia M., Singhi A.D., Dudley B., et al. Small Bowel Adenocarcinoma Frequently Exhibits Lynch Syndrome-associated Mismatch Repair Protein Deficiency But Does Not Harbor Sporadic MLH1 Deficiency. *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* 2017. 25(6). 399-406. doi: 10.1097/PAI.0000000000000389.

13. Latham A., Shia J., Patel Z., et al. Characterization and Clinical Outcomes of DNA Mismatch Repair-deficient Small Bowel Adenocarcinoma. *Clin. Cancer Res.* 2021. 27(5). 1429-1437. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-2892.

14. Sun B.L. Current Microsatellite Instability Testing in Management of Colorectal Cancer. *Clin. Colorectal Cancer.* 2021. 20(1). e12-e20. doi: 10.1016/j.clcc.2020.08.001.

15. National Comprehensive Cancer Network. Small Bowel Adenocarcinoma (Version 2.2022). [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/small\\_bowel.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/small_bowel.pdf). Accessed November 10, 2022.

16. Li J., Wang Z., Liu N., Hao J., Xu X. Small bowel adenocarcinoma of the jejunum: a case report and literature review. *World*

*J. Surg. Oncol.* 2016. 14(1). 177. Published 2016 Jul 4. doi: 10.1186/s12957-016-0932-3.

17. Mujeeb Ullah A., Jaysing A., Hashmi H.R., et al. Primary small bowel adenocarcinoma with loss of nuclear expression of PMS2 after resection of mucinous cholangiocarcinoma. *J. Surg. Case Rep.* 2022. 2022(1). rjab628. Published 2022 Jan 31. doi: 10.1093/jscr/rjab628.

18. Patel J., Zhang H., Sohail C.S., et al. Jejunal Adenocarcinoma: A Rare Cause of Small Bowel Obstruction. *Cureus.* 2022. 14(1). e21195. Published 2022 Jan 13. doi: 10.7759/cureus.2119.

19. Pereira R., Tojal A., Gomes A., et al. Adenocarcinoma of the jejunum: management of a rare small bowel neoplasm. *J. Surg. Case Rep.* 2021. 2021(4). rjab124. Published 2021 Apr 22. doi: 10.1093/jscr/rjab124.

Отримано/Received 01.02.2023

Рецензовано/Revised 11.02.2023

Прийнято до друку/Accepted 24.02.2023 ■

#### Information about authors

Vladyslav O. Kropelnytskyi, Head of pathology department (clinic), State Institution "O.O. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: vlad.kropelnytskyi@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6390-6219>

Luliia I. Zavelieva, doctor-oncologist, State Institution "O.O. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: zavelieva.md@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5629-2143>

Boris M. Kondratenko, Resident surgeon the thoraco-abdominal surgery department, State Institution "O.O. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: boris2006@i.ua; <https://orcid.org/0000-0002-9692-2549>

**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.

V.O. Kropelnytskyi, I.I. Zavelieva, B.M. Kondratenko

State Institution "O.O. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

### Jejunal adenocarcinoma in PMS2-associated Lynch syndrome: a clinical case and literature review

**Abstract.** Small intestine tumors are rare pathology. According to the Ukrainian cancer registry, they account for 0.2 % of all malignant neoplasms. Adenocarcinomas make up 40.9 % of all tumors of this location. They are more often found in the duodenum, less often in the ileum, and the rarest localization is the jejunum (5.9 %). Small bowel adenocarcinoma may be associated with Lynch syndrome. Lynch syndrome is a heterogeneous pathology caused by germline mutations in the genes encoding the MMR-system proteins: *MLH1*, *PMS2*, *MSH2*, *MSH6*, *EPCAM*. Colorectal, endometrial and gastric cancers occur more often in this syndrome; tumors of many other locations, including the small intestine, can be detected less often. Depending on the specific gene in which the mutation occurred, Lynch syndrome manifestations may vary.

*PMS2*-associated cases are characterized by an older age of tumor diagnosis, lower penetrance, fewer cases of colorectal and endometrial cancer. This leads to the fact that such patients do not meet classic clinical criteria for Lynch syndrome diagnosis. All cases of tumors in Lynch syndrome are characterized by microsatellite instability. The presence of microsatellite instability affects the decision making about postoperative management. In our work, we present a literature review and a clinical case of diagnosis and treatment of jejunal adenocarcinoma in a patient with *PMS2*-associated Lynch syndrome. We suggest testing all small bowel adenocarcinoma cases for the presence of microsatellite instability.

**Keywords:** small bowel cancer; jejunal adenocarcinoma; Lynch syndrome; microsatellite instability; *PMS2*

## Печінка й онкологічна патологія. Погляд з різних кутів зору

Розробка нових ефективних цитостатичних препаратів, а також інтенсифікація режимів хіміотерапії привели до значного прогресу в лікуванні злоякісних новоутворень. Однак недоліком цього успіху є збільшення побічних ефектів протипухлинних засобів. Порушення функції печінки і раніше посідали серед них значне місце, але в даний час подібні ускладнення вийшли на перший план.

Незважаючи на те, що реальна частота лікарської гепатотоксичності залишається невідомою, є дані, що в США і країнах Західної Європи вона є провідною причиною розвитку гострої печінкової недостатності. За цими ж даними, лікарська гепатотоксичність є причиною 40 % гепатитів у пацієнтів, старших від 40 років, і 25 % випадків фульмінантної печінкової недостатності.

Лікування токсичного ураження печінки полягає в першу чергу у відміні або зниженні дози хіміотерапевтичного препарату, проте необхідно враховувати онкологічний статус пацієнта. Для більшості препаратів вироблені конкретні рекомендації щодо корекції дози, що ґрунтуються на ступені тяжкості медикаментозного ураження печінки.

**28 лютого 2023 року за підтримки Видавничого дому «Заславський», журналу «Практична онкологія», газети «Новини медицини та фармації», медичного порталу <http://www.mif-ua.com> пройшов медичний форум «UkraineOncoGlobal-2023. Session 1», у рамках якого відбувся круглий стіл «Печінка і онкологічна патологія. Погляд з різних кутів зору» від компанії Abbott.**

**З доповіддю «Гепатотоксичні ефекти протипухлинної терапії» виступила клінічний онколог ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова» Юлія Ігорівна Зайвелева (м. Київ, Україна).**

Гепатотоксичні ефекти протипухлинної терапії — актуальна проблема сучасної онкології. Токсичні ураження печінки є фактором ризику розвитку як гострої, так і хронічної хвороби печінки, а також причиною високого рівня смертності й захворюваності. Щорічно у світі реєструється 14–24 випадки гепатотоксичності на 100 000 осіб.

За даними клінічних досліджень встановлено, що медикаментозне ураження печінки становить близько 10 % усіх побічних реакцій, пов'язаних із застосуван-

ням цитостатичних препаратів. Окрім протипухлинної терапії, онкопацієнти отримують інші засоби (наприклад, протигрибкові препарати), що може справляти кумулятивний вплив на печінку. За даними із США, медикаментозне ураження печінки найчастіше викликають фітопрепарати, харчові добавки для спортсменів і засоби для зниження ваги, які не проходять доклінічного й клінічного контролю безпеки.

Виділяють гепатоцелюлярний, холестатичний і змішаний типи медикаментозних уражень печінки. Гепатоцелюлярний тип ураження (печінковий цитоліз) характеризується підвищенням АЛТ більше ніж у 2 рази від верхньої межі норми. При цьому також можливе підвищення лужної фосфатази (ЛФ), що є маркером холестази, і співвідношення АЛТ/ЛФ  $\geq 5$ . Холестатичні ураження супроводжуються каналцевим, паренхімально-каналцевим і внутрішньопротоковим холестазом з підвищенням рівня ЛФ у 2 і більше рази, співвідношення АЛТ/ЛФ  $\leq 2$ . При змішаній формі медикаментозного ураження печінки як АЛТ, так і ЛФ підвищені більше ніж в 2 рази, співвідношення АЛТ/ЛФ знаходиться в діапазоні від 2 до 5.

До нерегульованих факторів ризику токсичних уражень печінки з боку організму належать вік, основне захворювання, стать, генетичні й імунні фактори, метаболізм; з боку ліків — хімічна структура препарату, молекулярна вага, ліпофільність, доза і тривалість прийому; з боку середовища — вживання алкоголю, харчування, тютюнопаління, мікробіом і токсини.

Серед ліків ураження печінки з летальним кінцем можуть викликати: парацетамол, протівірусні, протипухлинні, протисудомні, антибактеріальні, протитуберкульозні препарати, нестероїдні протизапальні засоби, анестетики й опіоїди. Серед цитостатиків, які обов'язково входять до схем лікування онкологічних пацієнтів, медикаментозне ураження печінки найчастіше виникає при застосуванні аспарагінази. У 42–87 % пацієнтів відзначають холестаз із жовтяницею, пошкодження гепатоцитів (підвищення рівня трансаміназ, ЛФ, білірубину); у 50 % діагностують холестаз без жовтяниці, але з пошкодженням гепатоцитів; більше ніж у 87 % розвивається жирова інфільтрація печінки.

У 20–40 % пацієнтів, які отримують капецитабін, виникає холестатичний гепатит з підвищенням рівня білірубину, ЛФ і трансаміназ, у 10 % — печінкова недостатність. При використанні гемцитабіну в 10–29 %

хворих відзначається транзиторне підвищення трансаміназ, у 15–20 % — підвищення ЛФ і білірубину. У 15 % пацієнтів призначення дактиноміцину викликає гепатотоксичність, зокрема асцит, гепатит, зміну печінкових функціональних тестів. В 1 % хворих використання циклофосфаміду призводить до холестатичного гепатиту з підвищенням рівня білірубину, ЛФ і трансаміназ.

Імуноопосередкований гепатит виникає при призначенні імунотерапії в пацієнтів з гепатоцелюлярною карциномою в 1,8 % випадків. При цьому побічні реакції II ст. фіксуються в 0,5 %, III ст. — у 0,5 %, IV ст. — у 0,2 % пацієнтів, серед них з летальним кінцем — < 0,1 %. У 0,2 % пацієнтів розвивається гепатит, який потребує відміни призначеної терапії, у 0,2 % — відсторонення терапії.

Оцінка ступеня токсичності за рекомендаціями Американської служби здоров'я включає визначення біохімічних показників крові — загального білірубину, АЛТ, АСТ, ЛФ, холестерину й оцінку клінічних проявів. Критерії токсичності NCI-CNC враховують клінічні дані, симптоматику, больові відчуття й біохімічні показники крові.

На загальноклінічному (попередньому) етапі здійснюється визначення наявності хронічних вірусних гепатитів В і С, гемохроматозу, неалкогольного стеатогепатиту, хронічного токсичного медикаментозного гепатиту, вираженості фіброзу й гіпопротеїнемії. Наявність фіброзу при найбільш поширених патологіях печінки діагностується за допомогою фібротестів Nash Test, Ash Test, Fibro Test, Steato Test, Acti Test.

Протягом хіміотерапії визначається токсичний вплив хіміотерапії, антибіотикотерапії, протигрибкових препаратів, що супроводжується пригніченням активності СУР і Р-глікопротеїну. Проводиться моніторинг цитолітичного й холестатичного синдромів (АЛТ, АСТ, гамма-глутамілтранспептидаза (ГГТП), ЛФ), оцінюється білковосинтетична функція печінки (загальний білок, альбумін, глобулін).

Для лікування медикаментозних уражень печінки першочергове значення має відміна препарату, що викликав пошкодження. Також необхідне призначення антитоду для лікування гострої печінкової недостатності, спричиненої медикаментозним ураженням печінки ідіосинкратичного характеру; антигістамінних препаратів для симптоматичної терапії свербіжжю; урсодезоксихолевої кислоти.

Ефективний вплив на медикаментозне ураження печінки справляє S-адеметіонін (SАМе) — біологічно активна речовина, що присутня в усіх тканинах організму, але в найвищій концентрації міститься в печінці. S-адеметіонін виступає як необхідний структурний елемент у трьох важливих біохімічних ланцюжках: трансметилованні, транссульфуванні, амінопропілюванні. SАМе — це важлива метаболічно плейотропна молекула, яка бере участь у понад 100 важливих клітинних реакціях. Адеметіонін є ключовим метаболітом, який регулює ріст, загибель і диференціювання гепатоцитів. Призначення S-адеметіоніну онкологічним хворим з ураженням печінки є необхідною супровідною терапією для зменшення проявів гепатотоксичності.

SАМе впливає на енергетичний потенціал печінки, активує синтез глутатіону, знижує наслідки окиснювального стресу, зменшує запалення і фіброз. Крім того, адеметіонін діє на запальні процеси, знижує концентрацію інтерлейкінів ФНП- $\alpha$  і ІЛ-10, які викликають запалення і фіброз, впливає на апоптоз нормальних гепатоцитів і ракових клітин печінки.

Гепатопротекція показана перед хіміотерапією, протягом хіміотерапії (моніторинг синдромів цитолізу і холестази, білковосинтетичної функції печінки), після проведення хіміотерапії (верифікація медикаментозного токсичного гепатиту і здійснення гепатопротекторного лікування).

Крім того, в онкологічних хворих присутні депресія та астеничний синдром. Згідно з даними епідеміологічних досліджень, під час хіміотерапії 75–100 % пацієнтів відзначають астеничний синдром, а 45–65 % страждають від депресії.

Був проведений комплексний огляд ефективності S-адеметіоніну при великому депресивному розладі. На основі проаналізованих досліджень встановлено, що SАМе може бути використаний як терапевтичний засіб при великому депресивному розладі, тому що має прокогнітивну активність. Це пов'язано з відновленням рівня адеметіоніну, від якого залежить рівень фолієвої кислоти, дофаміну і метаболітів серотоніну в спинномозковій рідині. Також це обумовлено посиленням плинності клітинних мембран, що може збільшити поверхневу щільність норадреналіну й ацетилхолінових рецепторів. Згідно з даними кількох відкритих досліджень, прийом парентерального (400 мг/добу внутрішньовенно) або перорального SАМе (400–1600 мг/добу) значно покращує симптоми депресії.

У 2014 році було проведено дослідження щодо лікування SАМе пацієнтів з індукованим імундепресантами медикаментозним ураженням печінки й холестазом, яке показало його ефективність при захворюваннях печінки з поліпшенням лабораторних показників і симптомів внутрішньопечінкового холестази. Симптоми внутрішньопечінкового холестази, такі як свербіж, втома, жовтяниця, покращилися, а кількість пацієнтів із симптомами депресії зменшилася вже на 14-й день терапії. Через 42 дні лікування адеметіоніном при легкій депресії відбувалось зменшення проявів з 29,5 до 17,1 %, при депресії середньої тяжкості — з 35,2 до 7,6 %, при тяжкій депресії — з 22,9 до 1 %. При цьому не повідомлялося про побічні ефекти.

Лікування S-адеметіоніном (Гептрал®) може розпочинатись з парентерального введення препарату (застосовувати у формі ліофілізованого порошку для розчину для ін'єкцій у комплекті з розчинником) з подальшим застосуванням у формі таблеток або одразу із застосуванням таблеток. Оптимальним варіантом є степ-терапія: починати з введення препарату Гептрал® — 1–2 флакони внутрішньовенно або внутрішньом'язово 2 тижні, з подальшим переходом на таблетовану форму препарату — до 2–3 таблеток на добу протягом 1 місяця.

Під час лікування гострого холестатичного гепатиту оригінальний препарат SАМе за своєю ефективністю

UKR2271671

значно перевершує генерик. На тлі терапії оригінальним препаратом адеметіоніну порівняно з генериком спостерігалася більш значуща терапевтична відповідь — зменшення симптомів анорексії, здуття живота, болю в ділянці печінки й жовтяниці разом зі зменшенням лабораторних показників холестазу на 40–60 % на 14-й день терапії, більш значуще усунення шкірного свербежу і втомлюваності.

**Кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу хірургії та трансплантації печінки ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова» Денис Олександрович Федоров виступив з доповіддю «Сучасні принципи хірургічного лікування злоякісних новоутворень печінки».**

Злоякісні пухлини печінки поділяють на первинні й метастатичні. До первинного раку печінки належать гепатоцелюлярна карцинома, холангіоцелюлярна карцинома (перихілярна й масформуюча), інші первинні пухлини (гепатобластома, саркома). Метастатичний рак печінки включає метастази колоректального раку, метастази нейроендокринних пухлин і метастатичні ураження іншої етіології.

За наявності онкологічної патології печінки пацієнти можуть отримати переваги від хірургічного лікування. Основним принципом онкологічної резекційної хірургії є дотримання балансу між ранніми й віддаленими результатами, між онкологічною ефективністю і безпекою пацієнтів. Для досягнення онкологічної ефективності хірургічного лікування необхідне видалення об'єму паренхіми, що потрібно для досягнення R0-резекції, а для забезпечення безпеки — збереження об'єму потенційного печінкового залишку (функціональної паренхіми) з адекватним кровопостачанням, жовчовідведенням і функціональним станом.

Об'єм резекції печінки обирають залежно від розміру й локалізації ураження. При цьому важливим показником є розмір потенційного печінкового залишку. Для нормальної печінки він становить  $\leq 20\%$ , після неoad'ювантної хімотерапії —  $\leq 30\%$ , при цирозі —  $\leq 40\text{--}50\%$ . Для оцінки функціонального біохімічного статусу пацієнта використовують шкалу Child-Pugh, яка включає п'ять клінічних показників захворювання печінки: асцит, енцефалопатію, альбумін, білірубін і міжнародне нормалізоване співвідношення (МНС), кожному з яких присвоюється бал від 1 до 3, де 3 вказує на найбільш тяжкі порушення. Відповідно до отриманого числа балів пацієнти поділяються на класи: 5–6 балів — клас А (компенсація), 7–9 — В (субкомпенсація) і 10–15 — С (декомпенсація). Також застосовують шкалу MELD, призначену для оцінки термінальних стадій захворювань печінки та прогнозу життя в пацієнтів з кінцевою стадією печінкової недостатності.

Існують тести для оцінки функціонального статусу печінки за кліренсом ICG. Це високоселективний моніторинг елімінації з периферичної крові діагностичного барвника, за допомогою якого визначають швидкість його плазмової елімінації, рівень залишкової концентрації ICG у плазмі через 15 хв після введення. Залежно від залишкової концентрації ICG оцінюють

функціональний статус печінки. При ICG-15  $< 10\%$  проводять обширні резекції, при ICG-15 = 10–20 % — гемігепатектомії, при ICG-15  $< 20\text{--}30\%$  — сегментектомії, при ICG-15  $> 30\%$  — енуклеорезекції.

У випадках, коли функції та об'єми печінки недостатні, використовують метод емболізації ворітної вени. Він був запропонований відомим японським хірургом М. Макуuchi в 1990 році для досягнення вікарної гіпертрофії лівої частини печінки перед поширеними резекціями у хворих з перихілярною холангіокарциномою.

Суть методу емболізації ворітної вени полягає в тому, що ендovasкулярно, під рентген-контролем, у просвіт правої або лівої гілки ворітної вени вводяться емболи, які блокують кровотік. Виникає вікарна гіпертрофія та регенерація залишку печінки, яка дозволяє проводити більш об'ємне втручання з меншим ризиком для пацієнта.

Важливе місце в онкохірургії посідає оперативне лікування гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК). ГЦК становить 75–85 % усіх випадків первинної злоякісної патології печінки й посідає 7-ме місце за поширеністю і смертністю хворих. Основний принцип лікування базується на так званій класифікації Barcelona Clinic Liver Cancer Staging System. Важлива особливість цієї класифікації полягає в тому, що в ній запропонований алгоритм лікування залежно від стадії захворювання.

Для лікування ГЦК, виходячи з її патогенезу і поширення, запропоновано використання анатомічних і неанатомічних резекцій. Анатомічні резекції полягають у тому, що пухлина видаляється в ділянці, яку кровопостачає сегментарна чи субсегментарна гліссонова гілка. Це обумовлено тим, що для ГЦК є характерним низхідний ретроградний пухлинний тромбоз ворітної вени, іноді — біліарного дерева. Завдяки застосуванню анатомічних резекцій видаляються усі пухлинні тромби, а також локальні відсіви в межах анатомічної ділянки. Неанатомічні резекції менш радикальні, проте на фоні супутньої патології, такої як цироз печінки, вони більш безпечні для пацієнтів.

При ГЦК використовуються лапароскопічні резекції печінки й відкриті втручання. Лапароскопічні резекції мають безсумнівні переваги: мінімальна травматизація передньої черевної стінки, збереження колатералізації при цирозі, що забезпечує меншу крововтрату, менший об'єм хірургічної травми, позитивний тиск у черевній порожнині, більша прецизійність втручання за рахунок збільшеного зображення. Усе це обумовлює меншу морбідність і летальність, менший термін післяопераційного перебування в стаціонарі та ранню реабілітацію, меншу вираженість спайкового процесу й полегшення можливих повторних втручань.

Існує багато досліджень, які порівнюють лікування ГЦК великих розмірів відкритим і лапароскопічним шляхом. Висновки цих досліджень ідуть на користь лапароскопічного методу за відсутності інвазії магистральних внутрішньопечінкових структур.

Хірургічне лікування також показано при метастазах колоректального раку (мКРР). Вони становлять

70 % випадків вторинної злоякісної патології печінки й посідають 4-те місце за поширеністю і смертністю. При їх хірургічному лікуванні пріоритет віддається паренхімозберігаючим резекціям (при можливості лапароскопічним). При масивних метастатичних ураженнях проводяться обширні резекції. Крім того, використовуються етапні резекції (staged resection, ALPPS) і моделювання планового печінкового залишку, при рецидивуванні — повторні резекції.

Лапароскопічні резекції печінки є ефективним методом лікування метастазів колоректального раку. Про це свідчать результати рандомізованих контрольованих досліджень. Так, у дослідженні OSLO-COMET було доведено, що їх проведення асоційовано зі значним зменшенням післяопераційних ускладнень порівняно з відкритою хірургією.

На користь лапароскопічних резекцій метастазів колоректального раку свідчить іспанське рандомізоване контрольоване дослідження LapOrNuva. Його результати продемонстрували, що в пацієнтів з мКРР лапароскопічна резекція дозволяє отримати результати, подібні до таких при відкритих втручаннях, з поліпшенням ранніх післяопераційних показників.

У невеликому дослідженні із США за участю 120 пацієнтів з метастазами колоректального раку порівнювалася ефективність лапароскопічної резекції (n = 44) з відкритим втручанням (n = 76). Було показано, що застосування лапароскопічного доступу зменшує час до початку хіміотерапії на 1/3 порівняно з відкритим доступом.

У ретроспективному багатоцентровому дослідженні порівнювали результати лапароскопічних резекцій 587 пацієнтів з мКРР за розміром вогнища. Перша група (n = 59) мала розмір вогнища понад 50 мм, друга група (n = 528) — менше за 50 мм. Автори дослідження дійшли висновку, що лапароскопічна хірургія печінки безпечна і дає пацієнту задовільний хірургічний та онкологічний результат навіть у складних випадках. При мКРР перевага повинна надаватись паренхімозберігаючим резекціям, коли це є технічно можливим.

На окрему увагу заслуговує хірургічне лікування хілярної холангіокарциноми, принципами якого є багатопрофільність, з виконанням підготовчих етапів. Передопераційна підготовка включає біліарну декомпресію, видалення каудальної зони, тобто I сегмента, правобічну або лівобічну дисекцію, емболізацію ворітної вени, функціональну оцінку печінки, у деяких випадках — неоад'ювантну хіміотерапію. Потім проводиться хірургічна резекція і призначається ад'ювантна терапія.

Багатий досвід проведення як відкритих, так і лапароскопічних резекцій печінки має Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова. За останні п'ять років було виконано 1193 резекції, серед яких частка лапароскопічних резекцій становить 24,7 %.

Слід зазначити, що лікування онкологічної патології печінки — це комбінація багатьох методів, таких як резекційна хірургія печінки, трансплантація печінки, рентген-ендобіліарні втручання, рентген-ендоваску-

лярні втручання, системна неоад'ювантна та ад'ювантна хіміотерапія та імунотерапія, консервативна терапія.

Усе це в комплексі дозволяє отримувати позитивний результат і якісні віддалені показники лікування для цих тяжких і складних пацієнтів.

Отже, технічні можливості сучасної резекційної хірургії печінки обмежені лише функціональним станом потенційного печінкового залишку й онкологічною доцільністю. Планування і підготовка до складних резекційних втручань потребує координації фахівців багатьох спеціальностей: хірурга, онколога, гепатолога, радіолога та інших. Оптимальним для пацієнтів з онкологічними захворюваннями печінки є лікування в умовах високоспеціалізованих центрів, де доступні всі сучасні методи лікування.

**З доповіддю «Токсичний гепатит. Медикаментозно-індуковані ураження печінки. Тактика діагностики та лікування пацієнтів, які отримують хіміотерапію» виступила лікар-гастроентеролог, завідувачка відділення доопераційної діагностики та відновного лікування ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова» Олександра Іванівна Ладичець.**

Проблема токсичного гепатиту і медикаментозно-індукованого ураження печінки є дуже актуальною, що обумовлено значним поширенням цієї патології. На сьогодні встановлено, що понад 900 ліків і трав викликають ураження печінки. На долю ліків припадає 20–40 % усіх випадків фульмінантної печінкової недостатності, що має високу летальність. Приблизно 75 % ідіосинкратичних реакцій на ліки призводять до трансплантації печінки або смерті. Щодо хіміотерапевтичних препаратів, то в когорти пацієнтів з раком молочної залози, які отримували доксорубіцин, виявили гепатотоксичність у 30,4 % випадків; із плоскоклітинним раком голови та шиї, які використовували цисплатин і доцетаксел, — у 22,2 % хворих.

Японські лікарі в проспективному дослідженні 2-ї фази за участю пацієнтів з раком молочної залози, які отримували трастузумаб, відзначали підвищення АСТ/АЛТ різного ступеня вираженості в 60,3 % випадків. Ураження печінки спостерігалось в 19 % пацієнтів, які отримували дурвалумаб з приводу раку жовчних протоків.

При цьому важливим є проведення диференціальної діагностики гепатиту з печінковою недостатністю. Гепатит — це гостре або хронічне дифузне запальне захворювання печінки, яке характеризується ураженням клітин печінки і проявляється їх цитолізом у крові й холестазом. Печінкова недостатність — патологічний стан, при якому печінка частково або повністю втрачає свою метаболічну, синтетичну й дезінтоксикаційну функції.

Ключові механізми розвитку уражень печінки поділяються на гепатоцелюлярні, холестатичні й змішані. Гепатоцелюлярне ураження характеризується ізольованим підвищенням показників АЛТ та АСТ, причому рівень АСТ зазвичай вищий, ніж АЛТ. При холестатичному ураженні печінки спостерігається підвищення рівня ГГТП і ЛФ, загального білірубіну. При змішаній формі — підвищення трансаміназ, ГГТП, ЛФ. Незна-

UKR2271671

чне підвищення білірубіну може виявлятися в усіх випадках.

Слід зазначити, що більшість гепатотоксичних реакцій на лікарські засоби є ідіосинкратичними і класифікуються як імунологічні (реакції гіперчутливості) або метаболічні, які не залежать від дози й непередбачувані. Це необхідно враховувати при виборі тактики лікування.

Потенціальна дія на печінку хіміотерапії буває двох типів: пряма гепатотоксичність, спричинена хіміотерапією, і потенціювання вже наявного захворювання печінки. На особливу увагу заслуговує наявність вірусних гепатитів В або С, цирозу печінки.

Вплив більшості хіміотерапевтичних препаратів проявляється гепатоцелюлярним пошкодженням, запаленням і/або холестазом, інші агенти викликають пошкодження ендотелію або тромбоз, що призводить до судинних ускладнень, таких як венооклюзійне захворювання печінки.

У метаболізмі ліків бере участь багато ферментів, але основним є цитохром Р-450 (СYP-450). У спрощеному варіанті метаболізму СYP-450 можна виділити три основні фази. У фазі 1 ліпофільні молекули перетворюються на більш полярні, гідрофільні шляхом окиснення, відновлення або гідролізу. У фазі 2 проходять реакції детоксикації, що призводять до утворення нетоксичних речовин, які виробляються переважно в цитоплазмі гепатоцитів і легко виводяться. Виведення (фаза 3) — це реакції транспортування ліків і лікарських продуктів через мембрани каналців і з жовчю.

На метаболізм ліків впливає генетичний фактор — численні генетичні поліморфізми в ізоферментах СYP, алелях людських лейкоцитарних антигенів (HLA) та інших ферментах, які пов'язані з DILI. Генетичні зміни можуть сприяти зниженому метаболізму, його відсутності або надмірному метаболізму сполуки. Також на метаболізм лікарських засобів впливає вік, вживання інших медикаментів, алкоголю й харчування.

Медикаментозно-індуковане ураження печінки можуть імітувати або ж, навпаки, маскувати супутні захворювання пацієнтів, серед яких найважливішими є хронічні вірусні гепатити (проліковані або ні), неалкогольна жирова хвороба печінки, автоімунні захворювання (первинний склерозуючий холангіт, автоімунний гепатит), алкогольна хвороба печінки, інфекційний гепатит (цитомегаловірус/вірус Епштейна — Барр-асоційований на фоні імуносупресії), цироз.

Клінічно токсичний медикаментозно-індукований гепатит проявляється безсимптомним перебігом, слабкістю, погіршенням апетиту, дискомфортом у правому підбер'ї, важкістю після їжі, пожовтінням шкіри та склер. При печінковій недостатності потрібно звернути увагу на прояви печінкової енцефалопатії: порушення сну, лабільність настрою, швидку втомлюваність, зміну поведінки. Фізикальний огляд пацієнта дозволяє виявити збільшений у розмірах живіт, появу набряків на нижніх кінцівках, пожовтіння шкіри та склер, задишку при фізичному навантаженні. Зміни лабораторних показників, як правило, проявляються збільшенням рівня МНС, зниженням рівня загального білка, альбуміну, UKR2271671

значним підвищенням рівня білірубіну, що свідчить про порушення синтетичної функції печінки. При більш детальному обстеженні пацієнта відзначають підвищення рівня аміаку й сечовини в крові, що обумовлено порушенням детоксикаційної функції печінки.

Тактика лікування токсичного/медикаментозно-індукованого гепатиту включає ідентифікацію та швидку відміну препарату, який викликав це ураження. Проводять моніторинг біохімічних показників і оцінку ризику/користі від сумнівних препаратів для первинних захворювань. Залежно від клінічної картини призначаються відповідні ліки. При гепатоцелюлярному типі перевага надається гепатопротекторним препаратам (ацетилцистеїн, ізопропіонат магнію), при холестатичному типі — холестатичним засобам (SAME, урсодезоксихолева кислота), імунодепресантам (глюкокортикоїди), при специфічному типі — специфічним лікувальним засобам (наприклад, L-карнітин, антикоагулянти). Для пацієнтів з ALE/SALF використовують штучну підтримуючу терапію і трансплантацію печінки.

Залежно від біохімічних показників крові та механізму ураження печінки призначають глюкокортикоїди за схемою 48 мг метилпреднізолону в 1-й тиждень, 32 мг — 2-й тиждень, 24 мг — 3-й тиждень і поступове зменшення дози за стандартною схемою. Використовують адеметіонин по 10–25 мг/кг на добу, біциклор — по 25 мг 3 р/добу (можна титрувати до 50 мг 3 р/добу), урсодезоксихолеву кислоту — по 10 мг/кг на добу. Усі ці препарати пройшли випробування і довели свою ефективність у лікуванні токсичних/медикаментозно-індукованих гепатитів.

В обсерваційному дослідженні пацієнти отримували 3 різні протипухлинні режими: ралтитрексид + оксаліплатин, FOLFIRI (іринотекан, 5-фторурацил, кальцій фолінат), CMF (циклофосфан, метотрексат, 5-фторурацил). При виникненні лабораторних ознак гепатотоксичності їм був призначений адеметіонін, що привело до зниження показників цитолізу й холестазу вже протягом 1-го тижня зі збереженням позитивного ефекту. Це забезпечувало можливість проведення запланованого курсу терапії: запобігало відстроченню хіміотерапії, зниженню дози препаратів, її припиненню й розвитку гепатотоксичності високого ступеня тяжкості.

Отже, неможливо заперечити важливість даної проблеми, адже відстрочується життєво необхідне лікування пацієнтів з онкопатологією, а для когось припиняється зовсім.

У подальших планах — ретельніше ведення статистики пацієнтів з медикаментозно-індукованим ураженням печінки при проведенні протипухлинної медикаментозної терапії на базі ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова», опрацювання зібраних матеріалів і наступне визначення тактики лікування даної категорії пацієнтів.

**Підготувала Тетяна Чистік**

*Репринт підготовлений на замовлення компанії Абботт.  
Інформація призначена для медичних та фармацевтичних працівників* ■



## Перихілярна холангіокарцинома, або пухлина Клацкіна: погляд з точки зору японських рекомендацій

**Резюме.** Перихілярна холангіокарцинома (пухлина Клацкіна) залишається однією з пухлин, які важко піддаються лікуванню. Основними причинами є розташування в зоні зі складною анатомією і відносна резистентність до хіміопроменевої терапії через біологію пухлин жовчних протоків. Отже, хірургічне втручання є основою радикального лікування, яке дозволяє досягти 5-річної виживаності в 55,4 %, згідно з ретроспективними дослідженнями на великих когортах пацієнтів у Японії. Це одні з найбільш вражаючих результатів у сучасній літературі, тож ми поставили за мету дослідити японський підхід до ведення пацієнтів зі злякисними новоутвореннями перихілярної зони, проаналізувавши рекомендації The Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. По-перше, увага приділяється ретельному селекціонуванню пацієнтів і передопераційній підготовці, включно з лікуванням жовтяниці й оцінкою залишкового об'єму печінки. По-друге, хоча близькість пухлини до основних судинних структур у воротах печінки збільшує ризик інвазії, це не виключає можливості хірургічного втручання, але робить його технічно складним. Команда з Університету Нагої (Японія) була першою, хто продемонстрував, що одночасна резекція і реконструкція печінкової артерії та ворітної вени покращують довгострокову виживаність пацієнтів і можуть бути виконані командою досвідчених хірургів з прийнятним рівнем післяопераційної летальності. По-третє, адекватна хіміопроменева терапія доповнює радикальну резекцію і вірогідно покращує виживаність пацієнтів.

**Ключові слова:** перихілярна холангіокарцинома; рекомендації; великі резекції печінки

### Вступ

Одна з перших англомовних згадок про перихілярну холангіоцелюлярну карциному (пХЦК) була в *Annals of Surgery* в 1931 році [1]. Після цього в літературі повідомлялось про 3 випадки пХЦК в *American Medical Association Archives of Surgery*, що спостерігались у 1950 році (2 випадки) і 1953 році (1 випадок) у відділенні хірургії Cincinnati General Hospital. Але сучасне формування концепту перихілярної холангіоцелюлярної карциноми почалося з 1965 року, коли Джеральд Клацкін опублікував свій досвід ведення 13 хворих з клініко-морфологічно верифікованою аденокарциномою конфлюенсу жовчних протоків, які проходили лікування з 1947 по 1963 р. у відділенні внутрішньої медицини Yale University School of Medicine [2].

Концепція пухлини Клацкіна повільно розвивалася далі, аж поки в 90-х роках минулого сторіччя не стався головний прорив після публікації низки робіт з Університету Нагої (Японія) під керівництвом метра хірургії

печінки і жовчних протоків Йоджі Німури. У своїх анатомо-морфологічних роботах Німура і його команда сформулювали й розвинули основні принципи хірургічного лікування даної групи пухлин — великої резекції печінки (major hepatectomy) з тотальною каудальною лобектомією і резекцією позапечінкових жовчних протоків [3, 4]. На сьогодні японська школа хірургії перихілярної холангіокарциноми вважається найуспішнішою у світі.

### Анатомічні межі пухлини Клацкіна

Важливо визначити анатомічні межі даної групи утворень. Загалом холангіоцелюлярні пухлини поділяються на внутрішньопечінкові й позапечінкові [5]. Позапечінкові пухлини, у свою чергу, класифікуються на перихілярну холангіокарциному і холангіокарциному дистального холедоху з використанням протоки жовчного міхура як орієнтиру (рис. 1).

Однак, оскільки межа між позапечінковими і внутрішньопечінковими жовчними протоками нечітка,

перихілярна холангіокарцинома потенційно включає два типи пухлини: позапечінкову перихілярну холангіокарциному, що походить з перихілярних жовчних проток, і внутрішньопечінкову ХЦК (вХЦК), основний компонент якої є внутрішньопечінковим, але поширюється і залучає перихілярні жовчні протоки — так звана mass-forming вХЦК. Ebata et al. (2009) звернули увагу на різницю у виживаності двох груп пацієнтів: 29,3 % — у групі пХЦК і 20 % — у групі вХЦК ( $p = 0,057$ ). Потенційно це пов'язано з тим, що позапечінкова перихілярна ХЦК виникає безпосередньо з конфлюенсу жовчних проток, тоді як внутрішньопечінкова ХЦК спочатку виникає з жовчної протоки однієї частки печінки, а потім поширюється на конфлюенс. Завдяки такій різниці в розвитку, імовірно, у пацієнтів із вХЦК на відміну від пХЦК жовтяниця виникає не одразу, що призводить до більшого поширення первинної пухлини на момент виявлення [6].

Тож необхідно визначити чітку проксимальну межу перихілярних жовчних проток і як орієнтир використати гілки ворітної вени. Протоки зліва і справа обмежені відповідно правою межею умбілікальної порції лівої ворітної вени і місцем відходження правої задньої ворітної вени (рис. 2). Для уникнення плутанини між

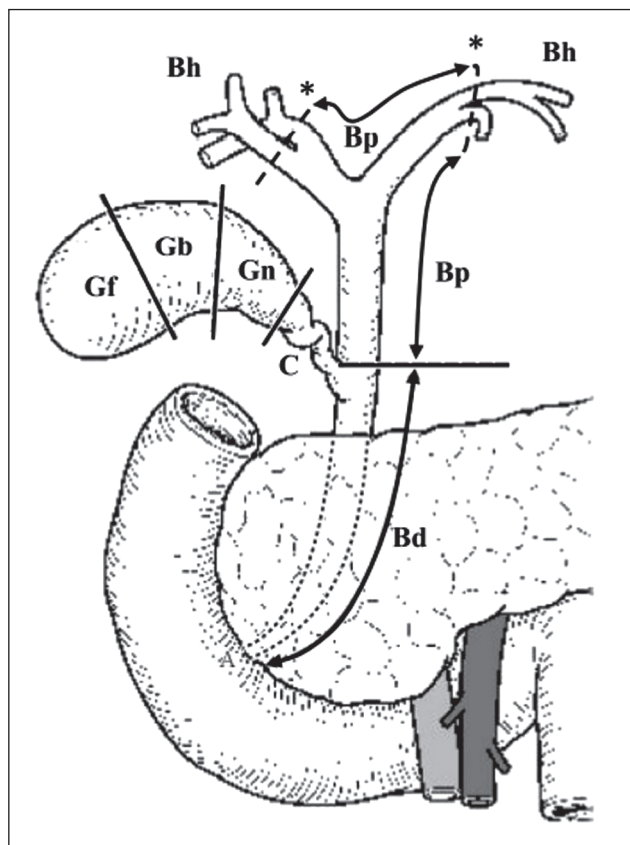


Рисунок 1. Відділи позапечінкових жовчних проток і жовчного міхура [5]

Примітки: \* — проксимальні межі перихілярних жовчних проток; Bd — дистальний холедох; Bh — внутрішньопечінкові жовчні протоки; Bp — перихілярні жовчні протоки; C — протока жовчного міхура; Gb — тіло жовчного міхура; Gf — дно жовчного міхура; Gn — шийка жовчного міхура.

пХЦК і mass-forming вХЦК було запропоновано називати перихілярною такою внутрішньопечінковою пухлиною, центр якої розташований у вищезазначеній ділянці проксимальної межі перихілярних жовчних проток [7].

## Класифікація

### Анатомічна класифікація

Щоб розділити різні типи пХЦК за локалізацією пухлини і її протяжністю вздовж жовчних проток, використовують класифікацію Bismuth-Corlette, запропоновану в 1975 році й модифіковану в 1992 році (рис. 3) [8]:

- тип I — пухлина загальної печінкової протоки без інфільтративного поширення на її конфлюенс;
- тип II — пухлина поширюється на ділянку конфлюенсу жовчних проток без залучення часткових проток, обструкція пухлиною загальної печінкової протоки;
- тип IIIa — переважна інвазія конфлюенсу і правої печінкової протоки;
- тип IIIb — переважна інвазія конфлюенсу і лівої печінкової протоки;
- тип IV — мультицентричне поширення пухлини або пухлинна інвазія обох печінкових проток і їх гілок.

### Система стадіювання The American Joint Commission on Cancer (AJCC)

Класифікація Bismuth-Corlette не враховує радіальне поширення пухлини з жовчних проток у прилеглу паренхіму печінки, судинні структури та м'які тканини. Широкого використання набула система стадіювання TNM, розроблена AJCC, що враховує як латеральне поширення пухлини, так і наявність регіонарних лімфатичних вузлів і віддалених метастазів (табл. 1).

### Система стадіювання Japanese Society of Biliary Surgery (JSBS)

Класифікація JSBS передбачає екстрадетальний опис поширення пухлини. Sasaki et al. (2010) порівняли цю систему з класифікацією TNM AJCC і встановили, що вона забезпечує покращену стратифікацію виживаності пацієнтів відповідно до стадії [9]. Однак недостатньо досліджень, які б повідомляли про кореляцію між стадією JSBS і результатами лікування, тож за межами Японії дана класифікація широко не застосовується через складність і недостатню доказову перевірку.

## Діагностика

Зазвичай діагноз перихілярної холангіокарциноми виставляється завдяки специфічній клінічній картині жовтяниці. Первинним інструментальним методом діагностики Japanese Society of Biliary Surgery (JSBS) Guidelines визнається ультразвукове дослідження (УЗД) і пухлинний маркер Ca19-9 [10].

Для подальшого підтвердження діагнозу рекомендована трифазна мультиспіральна комп'ютерна томографія (МСКТ), що дозволяє виявити рівень обструкції жовчних протоків, поширення пухлини, судинну інвазію, атрофію печінки, ураження регіонарних лімфатичних вузлів і наявність віддалених метастазів. На

МСКТ перихілярна ХЦК виглядає як гіперденсивне внутрішньопротокове утворення з фокальним потовщенням стінок або обструкцією просвіту жовчних проток на рівні хілярного плато, з розширенням внутрішньопечінкових жовчних проток (рис. 4). Точність МСКТ в оцінці поширення пХЦК по протоках досягає 86 %, чутливість і специфічність оцінки артеріальної інвазії — 83 і 93 % і портоинозної інвазії — 89 і 92 % відповідно [11].

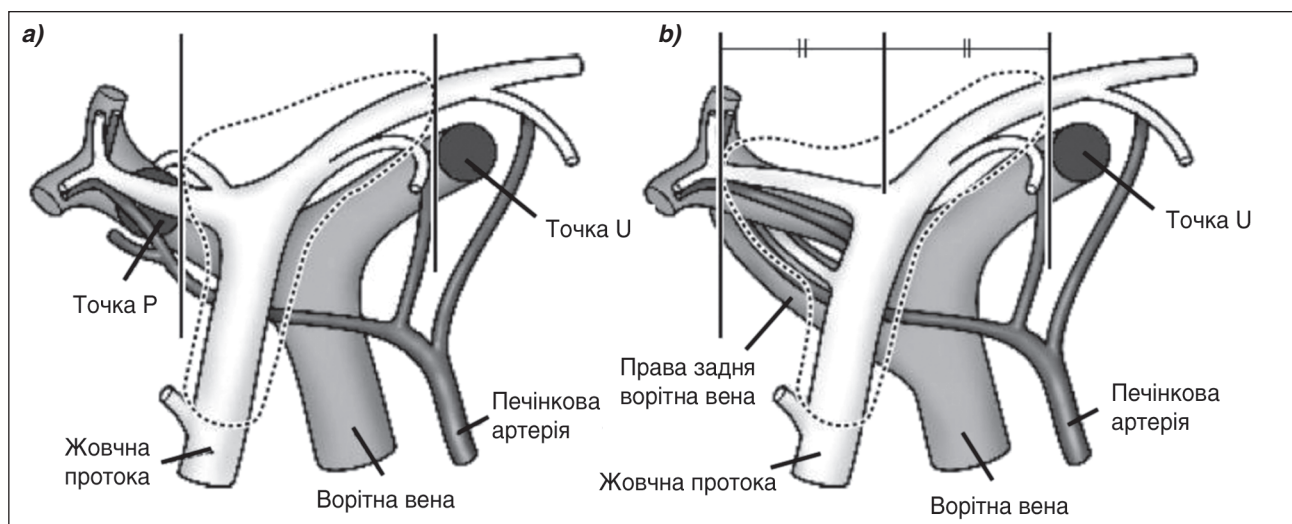
Магнітно-резонансна комп'ютерна томографія з магнітно-резонансною холангіопанкреатографією (МРТ/МРХПГ) є іншим рекомендованим методом діагностики пХЦК, який дає тривимірну реконструкцію всього біліарного дерева, що дозволяє точно визначити позовжне поширення пухлини по жовчних протоках. Park et al. (2008) порівняли МРТ/МРХПГ з комп'ютерною томографією (КТ) і прямою холангіографією у 27 пацієнтів з раком жовчних проток. Точність визначення залучення вторинних жовчних проток МРТ/МРХПГ становила 90,7 %, а КТ — 85,1 %. Обидва методи дослідження виявились однаково точними в оцінці судинного ураження й метастазів у лімфатичні вузли [13].

JSBS зазначають, що КТ і МРТ мають бути виконані до дренування жовчних проток, оскільки в іншому випадку ускладнюється оцінка поширення пухлини через запальні зміни в стінці проток.

### Лікування

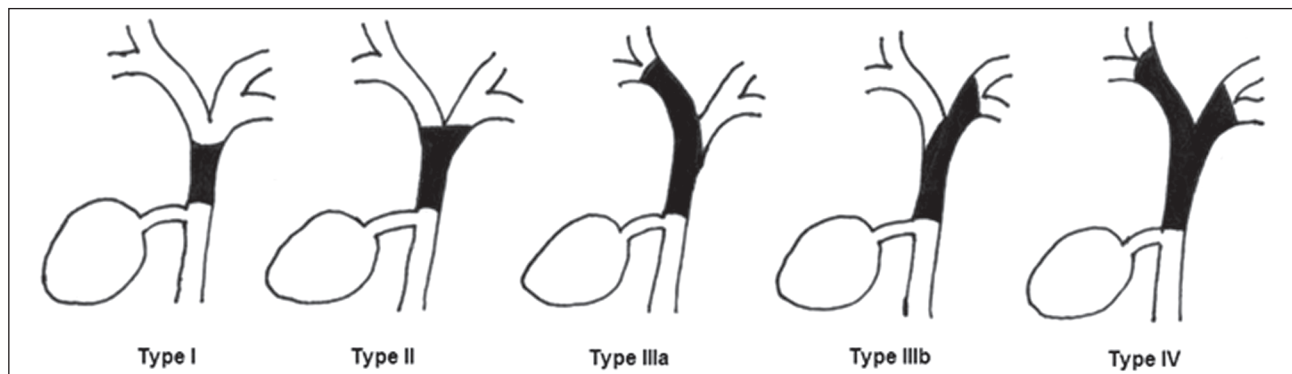
#### Передопераційна підготовка

Визначено, що 90 % пацієнтів з перихілярним раком мають ознаки жовтяниці на момент встановлення діагнозу, а в 10 % діагностується холангіт [14]. Тож перш ніж розпочинати специфічне лікування, необхідно виконати декомпресію жовчних проток, використовуючи або ендоскопічну ретроградну холангіопанкреатографію і стентування (ЕРХПГ), або черезшкірну черезпечінкову холангіостомію (ЧЧХС), або назобілярне дренування. Кожен з методів має свої переваги й недоліки. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline рекомендує ЕРХПГ і стентування для пухлин типу Bismuth-Corlette 1 і 2 і ЧЧХС для пухлин типу Bismuth-Corlette 3 і 4 [15]. Зазначається також, що незалежно від типу дренування воно має виконуватись лише у високоспеціалізованих центрах з мультидисциплінарним гепатопанкреатобіліарним консилиумом.



**Рисунок 2.** Межі перихілярних жовчних проток (пунктирна лінія): а) стандартна анатомія; б) у випадку відходження правої задньої ворітної вени від основного стовбура ворітної вени [5]

**Примітки:** точка Р — місце відгалуження правої задньої ворітної вени, точка U — умбілікальна порція лівої ворітної вени.



**Рисунок 3.** Класифікація Bismuth-Corlette

Що стосується досвіду колег з Японії, то вони рекомендують уникати ендоскопічного стентування в резектабельних пацієнтів і використовувати одностороннє ендоскопічне назобілярне дренивання частки, що залишається після резекції [10, 16]. Для неоперабельних пацієнтів методом вибору є використання покритих саморозширювальних металевих стентів (covered SEMs).

Оскільки хірургічне лікування пХЦК включає резекцію печінки, невід'ємною частиною підготовки пацієнта до оперативного втручання є оцінка майбутнього залишку печінки (future liver remnant — FLR), щоб мінімізувати ризик пострезекційної печінкової недостатності. FLR розраховується за допомогою MPT або КТ-волюметрії: об'єм залишку печінки (remnant liver volume (RLV))/загальний об'єм паренхіми печінки (total functional liver volume (TFLV)) × 100 %. Якщо об'єм майбутнього залишку печінки є недостатнім,

можна розглянути можливість виконання передопераційної емболізації ворітної вени (ПВЕ). Це ефективний і безпечний метод збільшення об'єму паренхіми печінки, заснований на здатності органа до регенерації як механізму компенсації, що вперше був описаний на кролях у 1920 році [17]. JSBS рекомендують ПВЕ у пацієнтів з FLR ≤ 40 % або навіть ≤ 50 % у випадках, якщо планується гепатопанкреатодуоденектомія і/або судинна резекція [10]. Для порівняння: у європейській школі хірургії FLR ≥ 20 % вважається достатнім, якщо печінка не пошкоджена, а в пацієнтів з порушенням функції печінки — ≥ 40 % [18].

Метааналіз Huang et al. (2021), що включив 2335 пацієнтів, продемонстрував відносно безпечність порто-венозної емболізації — частота ускладнень становила 10,6 % без випадків смерті. 76 % пацієнтів отримали оперативне лікування в середньому через 4 тижні після емболізації [19].

**Таблиця 1. Класифікація TNM перихілярної холангіокарциноми (7-ме видання AJCC)**

Первинна пухлина (T)			
Tx	Первинну пухлину неможливо оцінити		
T0	Немає ознак первинної пухлини		
Tis	Пухлина <i>in situ</i>		
T1	Пухлина, обмежена жовчними протоками, поширюється на м'язовий шар або фіброзну тканину		
T2a	Пухлина проникає за стінку жовчної протоки в навколишню жирову тканину		
T2b	Пухлина поширюється на прилеглу паренхіму печінки		
T3	Пухлина поширюється на гілки ворітної вени або печінкової артерії з однієї сторони		
T4	Пухлина вражає основний стовбур ворітної вени або її гілки з двох сторін; або загальної печінкової артерії; або жовчні протоки другого порядку білатерально; або жовчні протоки другого порядку з ураженням контралатеральної ворітної вени або печінкової артерії		
Регіонарні лімфатичні вузли (N)			
Nx	Регіонарні лімфатичні вузли оцінити неможливо		
N0	Відсутність метастазів у регіонарні лімфатичні вузли		
N1	Метастази в регіонарні лімфатичні вузли (включно з вузлами вздовж міхурової протоки, загальної жовчної протоки, печінкової артерії та ворітної вени)		
N2	Метастази в парааортальні, паракавальні, лімфатичні вузли верхньої брижової артерії і/або черевного стовбура		
Віддалені метастази (M)			
M0	Відсутність віддалених метастазів		
M1	Наявність віддалених метастазів		
Стадії/прогностичні групи			
Стадія 0	Tis	N0	M0
Стадія 1	T1	N0	M0
Стадія 2	T2a-b	N0	M0
Стадія 3a	T3	N0	M0
Стадія 3b	T1–3	N1	M0
Стадія 4a	T4	N0–1	M0
Стадія 4b	Будь-яка T	N2	M0
	Будь-яка T	Будь-яка N	M1

**Оперативне лікування**

Хірургічне втручання вважається єдиним радикально ефективним методом лікування перихілярної холангіокарциноми.

Основні етапи резекції:

а) ретельне обстеження черевної порожнини на наявність метастазів;

- б) адекватний об'єм лімфаденектомії;  
 в) контроль чистоти дистального краю пересічення жовчної протоки;  
 г) пересічення часткових артерій і ворітної вени;  
 д) пересічення печінкових вен;  
 е) пересічення паренхіми печінки;  
 є) біліарна реконструкція.

**Таблиця 2. Класифікація перихілярної холангіокарциноми JSBS**

Первинна пухлина (pT)					
pT1	m, fm, hinf0, panc0, pv0, a0				
pT2	ss, hinf1, panc1, pv0, a0				
pT3	se, hinf2, panc2, pv1, a1				
pT4	si, hinf3, panc3, pv2, pv3, a2, a3				
Лімфатичні вузли (LN)					
Інфрапілоричні LN (6)					pN3
LN навколо загальної печінкової артерії					pN2
LN воріт селезінки					pN3
LN уздовж селезінкової артерії					pN3
LN воріт печінки					pN1
LN уздовж печінкової артерії					pN1
Перипортальні LN					pN1
LN холедохи					pN1
LN міхурової протоки					pN1
Задні супрапанкреатодуоденальні LN					pN2
Задні інфрапанкреатодуоденальні LN					pN3
LN уздовж верхньої брижової артерії					pN3
Парааортальні LN					pN3
Передні супрапанкреатодуоденальні LN					pN3
Передні інфрапанкреатодуоденальні LN					pN3
Стадія					
	H(-) і P(-) та M(-) і pN0	pN1	pN2	pN3	H(+) і/або P(+) і/або M(+) та будь-яка N
pT1	I	II	III	IVa	IVb
pT2	II	III	III	IVa	IVb
pT3	III	III	IVa	IVb	IVb
pT4	IVa	IVa	IVb	IVb	IVb

**Примітки:** *m* — інвазія обмежена слизовою оболонкою; *fm* — інвазія обмежена фіброзно-м'язовим шаром; *ss* — інвазія обмежена субсерозною оболонкою; *se* — інвазія серозного шару, *si* — інвазія за межі серозної оболонки та інвазія інших органів або структур; *hinf0* — немає інвазії в печінку або інвазія обмежена фіброзно-м'язовим шаром внутрішньопечінкових жовчних проток; *hinf1* — інвазія фіброзно-м'язового шару внутрішньопечінкових проток і/або паренхіми печінки глибиною < 5 мм; *hinf2* — інвазія паренхіми печінки 5–19 мм у глибину; *hinf3* — інвазія в паренхіму печінки глибиною ≥ 20 мм; *panc0* — відсутність інвазії у фіброзно-м'язовий шар дистальної жовчної протоки; *panc1* — інвазія у фіброзно-м'язовий шар дистальної жовчної протоки і/або паренхіми підшлункової залози < 5 мм у глибину; *panc2* — інвазія паренхіми підшлункової залози 5–19 мм; *panc3* — інвазія паренхіми підшлункової залози ≥ 20 мм; *pv0* — відсутність інвазії ворітної вени, *pv1* — інвазія адвентиції; *pv2* — інвазія медії; *pv3* — інвазія інтими; *a0* — відсутність інвазії печінкових артерій; *a1* — інвазія адвентиції; *a2* — інвазія медії; *a3* — інвазія інтими; *H(-)* — відсутність метастазів у печінці; *H(+)* — метастази в печінці; *P(-)* — відсутність перитонеальних метастазів; *P(+)* — перитонеальні метастази; *M(-)* — відсутність віддалених метастазів; *M(+)* — віддалені метастази.

Ще один наріжний камінь резекції печінки при пХЦК — це рутинне виконання тотальної каудальної лобектомії (анатомічне видалення першого сегмента), що дозволяє збільшити частоту R0 резекцій через високу частоту гістологічно підтверженої інвазії пухлини в жовчні протоки Sg 1 [20].

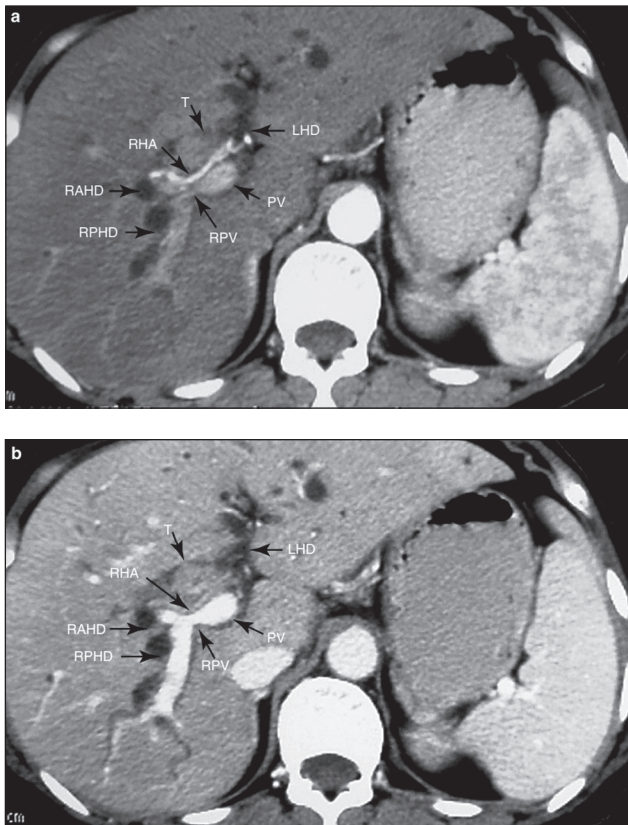
Анатомічна близькість перихілярних жовчних проток до судинних структур підвищує ризик їх інвазії і робить велику кількість випадків неоперабельними в регіонах, де не виконуються розширені судинні резекції. Однак, наприклад, Mizuno et al. (2022) з Університету Нагої подали, імовірно, найбільший досвід великих резекцій печінки з артеріальними й портоєнозними резекціями й реконструкціями: 146 і 157 випадків відповідно [21]. Не було виявлено статистично значущої різниці між частотою ускладнень і смерті між пацієнтами із судинними резекціями і без таких (48 і 50 % і 1,2 і 3,6 % відповідно). При цьому загальна виживаність пацієнтів, які перенесли судинну резекцію, була меншою, ніж у тих, кому була виконана лише резекція печінки й жовчних проток; однак вона була довшою,

ніж у хворих, які не були прооперовані взагалі (30, 61 і 10 місяців відповідно). Отже, у центрах з досвідченими фахівцями резекція судинних структур є відносно безпечною процедурою, що дозволяє покращити виживаність таких хворих (рис. 5).

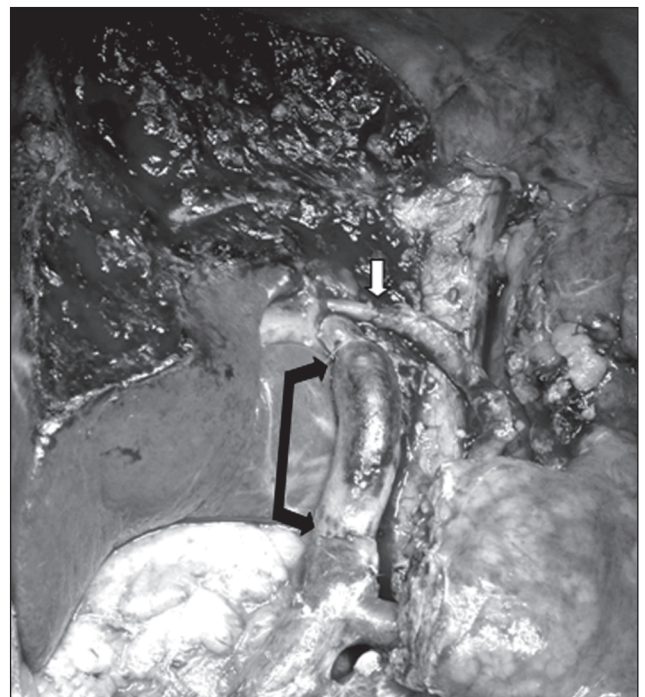
### Трансплантація

Ранні дослідження не показали переваги трансплантації печінки перед резекцією, аж поки Mayo Clinic Rochester group не подали новий протокол для пХЦК, використовуючи жорсткі критерії включення й виключення, ретельно селекціонуючи пацієнтів для трансплантації: нерезектабельні, солідні пухлини, менші за 3 см у діаметрі без ознак віддаленого метастазування [14]. Обов'язковим критерієм також стала стабілізація або регрес пухлини на фоні неoad'ювантної хіміопроменевої терапії протягом мінімум 6 місяців і після внесення в список очікування на трансплантацію, пухлина мала залишатися стабільною з прийомом капєцитабіну. У результаті вдалось досягти 5-річної безрецидивної виживаності таких хворих у 65 % [23].

Великий резонанс в спільноті трансплантологів викликала публікація Ethun et al. (2018) за результатами мультицентрового ретроспективного дослідження, у якому порівняли результати хірургічного лікування хворих з пХЦК (пухлина менше за 3 см в діаметрі, pN0) з трансплантацією печінки згідно з вищенаведе-



**Рисунок 4.** Комп'ютерна томограма артеріальної фази, на якій зображена гіперконтрастна пухлинна маса (Т) всередині конфлюєнсу жовчних проток (а); на портальній фазі спостерігається washout (b). Права печінкова протока інвазована пухлиною до місця її поділу на праву передню (RAHD) і задньосекційні (RPHD) протоки, ліва печінкова протока (LHD) залишається інтактною. Частина стінки правої печінкової артерії (RHA) чітко не визначається (стрілка на а), і права ворітна вена (RPV) значно звужена (стрілка на b), можна припустити, що обидві судини інвазовані пухлиною [12]



**Рисунок 5.** Інтраопераційне фото Nagino et al. (2010) після завершення резекційного етапу: лівобічна трисекціонектомія з тотальною каудальною лобектомією, панкреатодуоденектомією, резекцією портальної вени з реконструкцією графтом із зовнішньої клубової вени (чорна стрілка), резекцією печінкової артерії з реконструкцією задньосекційної артерії лівою печінковою артерією, що відходить від лівої шлункової артерії (біла стрілка) [22]

ним протоколом Mayo Clinic [24]. 5-річна виживаність становила 53 і 29 % у групі трансплантацій і резекцій відповідно ( $p = 0,02$ ). Незважаючи на обнадійливі результати, дане дослідження має певні слабкості. По-перше, селекціонування пацієнтів для трансплантації за допомогою неоад'ювантного лікування дозволило виключити хворих з агресивною біологією пухлини (із 70 хворих, до яких було застосовано протокол, 19 мали прогресування на фоні хіміопроменевого лікування і, відповідно, були виключені з дослідження). По-друге, Nagino (2018) у своєму коментарі до публікації піддав сумніву успішність такого хірургічного лікування, адже за власним досвідом Університету Нагої 5-річна виживаність пацієнтів з pN0 після R0 резекції досягла 67,1 % порівняно з 29 % у авторів дослідження [4, 25]. До того ж критерії нерезектабельності включали двостороннє ураження сегментарних жовчних проток, інвазію стовбура ворітної вени, контралатеральне від пухлини ураження судинних структур. У той час як виконання розширених резекцій (включно з трисекціонектоміями, резекціями судин і гепатопанкреатодуоденектоміями) насправді є технічно можливим і, ймовірно, може дозволити запобігти непотрібній трансплантації печінки.

## Системне лікування нерезектабельних і метастатичних пухлин

Хімотерапевтичне лікування холангіокарциноми ґрунтується на препаратах, що використовуються в системній терапії раку підшлункової залози — гемцитабін відіграє важливу роль у схемах лікування таких хворих. Для місцевопоширених і метастатичних пухлин ABC-02 trial визначає цисплатин плюс гемцитабін (GEMCIS) як оптимальну схему першої лінії лікування [26]. Згідно з JSBC, низка рандомізованих досліджень III фази на пацієнтах з Японії продемонструвала аналогічну ефективність S-1 у комбінації з гемцитабіном і цисплатином [27, 28]. Як альтернативу використовують GEM з оксаліплатином (GEMOX), пероральні фторпіримідини й капецитабін як монотерапію або в комбінації з гемцитабіном.

Довгий час не було розроблено стандартної другої лінії терапії. У Японії монотерапія S-1 часто використовується у випадку неефективності першої лінії на основі GEM [29].

На сьогодні вивчається ефективність пав-паклітакселу для лікування місцевопоширеного раку жовчних проток, оскільки він показав свою ефективність у терапії раку підшлункової залози. За результатами дослідження II фази вдалось досягти медіани загальної виживаності 12,4 місяця комбінацією GEM + пав-паклітаксел [30]. Триплет GEMCIS + пав-паклітаксел був оцінений у дослідженні II фази і показав досить високу медіану загальної виживаності в 19,2 місяця [31].

За останні декілька років розроблено нові схеми лікування на основі таргетної та імунотерапії. Систематичний огляд і метааналіз Feng et al. (2022) показав тренд до покращення виживаності перед стандартною схемою GEMCIS у комбінаціях GEMCIS + дурвалумаб,

GEMCIS + седираніб, GEMCIS + мерестиніб [32]. Для пацієнтів без KRAS-мутацій GEMOX + панітумаб або GEMOX + цетуксимаб вважаються схемами вибору.

## Неоад'ювантна й ад'ювантна хіміопроменева терапія

Поза протоколом Mayo Clinic для кандидатів на трансплантацію печінки роль неоад'ювантної терапії досі не визначена — у National Comprehensive Cancer Network Guidelines (Version 3.2022) і в японських гайдлайнах не зазначається жодної схеми як рекомендованої [10]. У рандомізованих дослідженнях III фази Bile Duct Cancer Adjuvant Trial (BCAT), у якому досліджувалася монотерапія гемцитабіном, і PRODIGE 12-ACCORD, у якому досліджувалася схема GEMOX, не було знайдено статистично значущої різниці у виживаності пацієнтів, які отримали або не отримали ад'ювантну ПХТ [33, 34]. Однак рандомізоване дослідження III фази BILCAP показало тенденцію до покращення виживаності в пацієнтів, які отримували ад'ювантну терапію капецитабіном [35]. На сьогодні 6 місяців монотерапії капецитабіном включено в American Society of Clinical Oncology (ASCO) guidelines і NCCN Guidelines (Version 3.2022) [36].

Важливу роль відіграє комбінація хімотерапії і променевої терапії. У 2015 році було опубліковано дослідження SWOG S0809, у якому продемонстрували ефективність капецитабіну й дистанційної променевої терапії порівняно з GEMCAP [37]. У пацієнтів з R0 і R1 резекціями було досягнуто 2-річної виживаності 67 і 60 % відповідно. Згідно з мультицентровим дослідженням з Японії, післяопераційна хіміопроменева терапія дозволила покращити виживаність хворих з метастазами в регіонарні лімфатичні вузли [38].

## Висновки

Основний метод лікування пухлин Клацкіна — хірургічний, при достатньому рівні експертизи центру можливо отримати високу довготривалу виживаність [4]. На нашу думку, користуючись рекомендаціями колег з великим досвідом лікування таких хворих, наприклад з Японії, можна досягти успішних результатів, знизити рівень післяопераційних ускладнень і смертності.

Однак, на жаль, велика кількість пацієнтів є неоперабельними на момент встановлення діагнозу, і в таких випадках є важливою роль системної терапії. На сьогодні проводиться низка рандомізованих клінічних досліджень з підтвердження ефективності нових схем хімотерапії, а також вивчаються різні препарати для лікування місцевопоширеного й метастатичного раку жовчних проток.

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

## Список літератури

1. Shapiro P.F., Livvendahl R.A. Tumors of the Extrahepatic Bile ducts. *Ann. Surg.* 1931 Jul. 94(1). 61-79. doi: 10.1097/0000658-193107000-00007.

2. Klatskin G. Adenocarcinoma of the hepatic duct at its bifurcation within the porta hepatis. An unusual tumor with distinctive clinical and pathological features. *Am. J. Med.* 1965 Feb. 38. 241-56. doi: 10.1016/0002-9343(65)90178-6. PMID: 14256720.
3. Tsao J.I. et al. Management of hilar cholangiocarcinoma: comparison of an American and a Japanese experience. *Ann. Surg.* 2000 Aug. 232(2). 166-74.
4. Nagino M., Ebata T., Yokoyama Y., Igami T., Sugawara G., Takahashi Y., Nimura Y. Evolution of surgical treatment for perihilar cholangiocarcinoma: a single-center 34-year review of 574 consecutive resections. *Ann. Surg.* 2013 Jul. 258(1). 129-40.
5. Miyazaki M., Ohtsuka M., Miyakawa S. et al. Classification of biliary tract cancers established by the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery: 3<sup>rd</sup> English edition. *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* 2015 Mar. 22(3). 181-96.
6. Ebata T., Kamiya J., Nishio H., Nagasaka T., Nimura Y., Nagino M. The concept of perihilar cholangiocarcinoma is valid. *Br. J. Surg.* 2009 Aug. 96(8). 926-34.
7. Ebata T. et al. Proposal to modify the International Union Against Cancer staging system for perihilar cholangiocarcinomas. *Br. J. Surg.* 2014 Jan. 101(2). 79-88.
8. Bismuth H., Corlette M.B. Intrahepatic cholangioenteric anastomosis in carcinoma of the hilus of the liver. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1975 Feb. 140(2). 170-8. PMID: 1079096.
9. Sasaki R., Murata S., Oda T., Ohkohchi N., Takeda Y., Wakabayashi G. Evaluation of UICC-TNM and JSBS staging systems for surgical patients with extrahepatic cholangiocarcinoma. *Langenbecks Arch. Surg.* 2010 Aug. 395(6). 615-23.
10. Nagino M., Hirano S., Yoshitomi H. et al. Clinical practice guidelines for the management of biliary tract cancers 2019: The 3<sup>rd</sup> English edition. *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* 2021 Jan. 28(1). 26-54.
11. Ruys A.T., van Beem B.E., Engelbrecht M.R., Bipat S., Stoker J., Van Gulik T.M. Radiological staging in patients with hilar cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Br. J. Radiol.* 2012 Sep. 85(1017). 1255-62.
12. Yin X.Y. *Diagnosis.* Lau W. (eds). *Hilar Cholangiocarcinoma.* Dordrecht: Springer, 2013. [https://doi.org/10.1007/978-94-007-6473-6\\_8](https://doi.org/10.1007/978-94-007-6473-6_8)
13. Park H.S., Lee J.M., Choi J.Y., Lee M.W., Kim H.J., Han J.K., Choi B.I. Preoperative evaluation of bile duct cancer: MRI combined with MR cholangiopancreatography versus MDCT with direct cholangiography. *Am. J. Roentgenol.* 2008 Feb. 190(2). 396-405.
14. Mansour J.C., Aloia T.A., Crane C.H. et al. Hilar cholangiocarcinoma: expert consensus statement. *HPB (Oxford).* 2015 Aug. 17(8). 691-9.
15. Dumonceau J.M., Tringali A., Papanikolaou I.S. et al. Endoscopic biliary stenting: indications, choice of stents, and results: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline — Updated October 2017. *Endoscopy.* 2018 Sep. 50(9). 910-930.
16. Nimura Y. Preoperative biliary drainage before resection for cholangiocarcinoma (Pro). *HPB (Oxford).* 2008. 10(2). 130-3.
17. Rous P., Larimore L.D. Relation of the portal blood to liver maintenance: a demonstration of liver atrophy conditional on compensation. *J. Exp. Med.* 1920 Apr 30. 31(5). 609-32.
18. Guglielmi A., Ruzzenente A., Conci S., Valdegamberi A., Iacono C. How much remnant is enough in liver resection? *Dig. Surg.* 2012. 29(1). 6-17.
19. Huang Y., Ge W., Kong Y. et al. Preoperative Portal Vein Embolization for Liver Resection: An updated meta-analysis. *J. Cancer.* 2021 Jan 21. 12(6). 1770-1778.
20. Birgin E., Rasbach E., Reissfelder C., Rahbari N.N. A systematic review and meta-analysis of caudate lobectomy for treatment of hilar cholangiocarcinoma. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2020 May. 46(5). 747-753.
21. Mizuno T., Ebata T., Yokoyama Y. et al. Combined Vascular Resection for Locally Advanced Perihilar Cholangiocarcinoma. *Ann. Surg.* 2022 Feb 1. 275(2). 382-390.
22. Nagino M., Nimura Y., Nishio H. et al. Hepatectomy with simultaneous resection of the portal vein and hepatic artery for advanced perihilar cholangiocarcinoma: an audit of 50 consecutive cases. *Ann. Surg.* 2010 Jul. 252(1). 115-23.
23. Darwish Murad S., Kim W.R., Harnois D.M. et al. Efficacy of neoadjuvant chemoradiation, followed by liver transplantation, for perihilar cholangiocarcinoma at 12 US centers. *Gastroenterology.* 2012 Jul. 143(1). 88-98.e3; quiz e14.
24. Ethun C.G., Lopez-Aguilar A.G., Anderson D.J. et al. Transplantation Versus Resection for Hilar Cholangiocarcinoma: An Argument for Shifting Treatment Paradigms for Resectable Disease. *Ann. Surg.* 2018 May. 267(5). 797-805.
25. Nagino M. Surgical Treatment of Perihilar Cholangiocarcinoma: Resection or Transplant? *Ann. Surg.* 2018 May. 267(5). 806-807.
26. Valle J., Wasan H., Palmer D.H. et al. ABC-02 Trial Investigators. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N. Engl. J. Med.* 2010 Apr 8. 362(14). 1273-81.
27. Morizane C., Okusaka T., Mizusawa J. et al. Combination gemcitabine plus S-1 versus gemcitabine plus cisplatin for advanced/recurrent biliary tract cancer: the FUGA-BT (JCOG1113) randomized phase III clinical trial. *Ann. Oncol.* 2019 Dec 1. 30(12). 1950-1958.
28. Ioka T., Kanai M., Kobayashi S. et al. Kansai Hepatobiliary Oncology Group (KHBO). Randomized phase III study of gemcitabine, cisplatin plus S-1 versus gemcitabine, cisplatin for advanced biliary tract cancer (KHBO1401-MITSUBA). *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* 2022 Jul 28.
29. Sasaki T., Isayama H., Nakai Y. et al. Multicenter phase II study of S-1 monotherapy as second-line chemotherapy for advanced biliary tract cancer refractory to gemcitabine. *Invest. New Drugs.* 2012 Apr. 30(2). 708-13.
30. Sahai V., Catalano P.J., Zalupski M.M. et al. Nab-Paclitaxel and Gemcitabine as First-line Treatment of Advanced or Metastatic Cholangiocarcinoma: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2018 Dec 1. 4(12). 1707-1712.
31. Shroff R.T., Javle M.M., Xiao L. et al. Gemcitabine, Cisplatin, and nab-Paclitaxel for the Treatment of Advanced Biliary Tract Cancers: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2019 Jun 1. 5(6). 824-830.
32. Feng L., Wang Y., Xu H., Yi F. Comparison of Different First-Line Systemic Therapies in Advanced Biliary Tract Cancer Based on Updated Random Controlled Trials: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Biomed. Res Int.* 2022 Sep 9. 2022. 1720696.
33. Ebata T., Hirano S., Konishi M. et al. Bile Duct Cancer Adjuvant Trial (BCAT) Study Group. Randomized clinical trial of adjuvant gemcitabine chemotherapy versus observation in resected bile duct cancer. *Br. J. Surg.* 2018 Feb. 105(3). 192-202.



34. Edeline J., Benabdelghani M., Bertaut A. et al. Gemcitabine and Oxaliplatin Chemotherapy or Surveillance in Resected Biliary Tract Cancer (PRODIGE 12-ACCORD 18-UNICANCER G1): A Randomized Phase III Study. *J. Clin. Oncol.* 2019 Mar 10. 37(8). 658-667.

35. Primrose J.N., Fox R.P., Palmer D.H. et al. BILCAP study group. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2019 May. 20(5). 663-673.

36. Shroff R.T., Kennedy E.B., Bachini M. et al. Adjuvant Therapy for Resected Biliary Tract Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Oncol.* 2019 Apr 20. 37(12). 1015-1027.

37. Ben-Josef E., Guthrie K.A., El-Khoueiry A.B. et al. SWOG S0809: A Phase II Intergroup Trial of Adjuvant Capecitabine and Gemcitabine Followed by Radiotherapy and Concurrent Capecitabine in Extrahepatic Cholangiocarcinoma and Gallbladder Carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2015 Aug 20. 33(24). 2617-22.

38. Yoshioka Y., Ogawa K., Oikawa H. et al. Factors influencing survival outcome for radiotherapy for biliary tract cancer: a multicenter retrospective study. *Radiother. Oncol.* 2014 Mar. 110(3). 546-52.

Отримано/Received 05.01.2023

Рецензовано/Revised 15.01.2023

Прийнято до друку/Accepted 25.01.2023 ■

V.O. Rozhkova

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

### Perihilar cholangiocarcinoma, or Klatskin tumor: a view from Japanese guidelines' perspective

**Abstract.** Perihilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumor) remains one of the tumors, which is difficult to treat. Main causes are its location in a region with a complex anatomy, and relative resistance to chemoradiotherapy due to biology of biliary tumors. Thus, surgery is the basis of radical treatment, which allows achieving 5-year survival of 55.4 %, according to the retrospective studies on large cohorts of patients in Japan. This is one of the most impressive results in current literature, so we aimed to explore the Japanese approach to the management of patients with perihilar malignancies by analyzing Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery guidelines. Firstly, attention is paid to careful patients' selection and preoperative preparation, including jaundice treatment

and assessment of residual liver volume. Secondly, even though the proximity of the tumor to the major vascular structures at the hilus increases the risk of invasion, it doesn't preclude the possibility of surgery, though makes it technically challenging. Nagoya University team was the first to show that simultaneous resection and reconstruction of hepatic artery and portal vein is beneficial for the long-term survival and can be carried out by an experienced team with acceptable rate of postoperative mortality. Thirdly, adequate chemoradiotherapy complements radical resection and significantly improves patient survival.

**Keywords:** perihilar cholangiocarcinoma; guidelines; major hepatectomy

УДК 616.36-006-06:616.995.122

DOI: <https://doi.org/10.22141/2663-3272.6.1.2023.83>

Гриненко О.В., Зайвелева Ю.І., Кропельницький В.О., Остапишен О.М., Федоров Д.О.  
ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова» НАМН України, м. Київ, Україна

## Системна хіміотерапія при нерезектабельній формі внутрішньопечінкової саркоматоїдної холангіокарциноми: клінічний випадок та огляд літератури

**Резюме.** Рак біліарного тракту (РБТ) є гетерогенною групою злоякісних новоутворень, які походять з епітелію жовчних проток і можуть локалізуватися в різних відділах жовчовивідних шляхів. Саркоматоїдна внутрішньопечінкова холангіокарцинома (сВХК) є надзвичайно рідкісним підтипом РБТ, що складається зі злоякісних клітин, які поєднують епітеліальні та мезенхімальні властивості. На сьогодні основною терапевтичною опцією сВХК є хірургічне лікування. У цій публікації ми презентуємо результати обстеження та лікування пацієнтки з нерезектабельною формою сВХК та огляд сучасної літератури щодо наявних підходів до лікування цього захворювання.

**Ключові слова:** саркоматоїдна внутрішньопечінкова холангіокарцинома; печінка; хіміотерапія; рак печінки

### Вступ

Первинний рак печінки належить до злоякісних пухлин з високою захворюваністю та смертністю. За даними Національного канцер-реєстру України, у 2020 році було діагностовано 1515 випадків раку печінки, 69,4 % хворих не прожили й одного року від дати встановлення діагнозу. Первинні пухлини печінки гістологічно розподіляються на гепатоцелюлярну карциному, холангіокарциному та комбіновані форми. Внутрішньопечінкова холангіокарцинома (ВХК), яка становить 5–30 % від усіх злоякісних пухлин печінки, виникає з епітеліальних клітин внутрішньопечінкових зовнішніх проток.

Саркоматоїдна внутрішньопечінкова холангіокарцинома (сВХК) є надзвичайно рідкісним підтипом ВХК, що за класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я визначений як рак біліарного тракту (РБТ), морфологічно подібний до веретенноклітинної саркоми, фібросаркоми або злоякісної фібрознаї гістіоцитомі, і характеризується саркоматоїдними змінами різного ступеня вираженості у пухлині епітеліального походження [1]. Цей тип пухлини зустрічається в 2–4,5 % осіб з ВХК [2] та є складним з точ-

ки зору діагностики через те, що не має специфічних лабораторних і радіологічних ознак та може імітувати інші вогнищеві ураження печінки, такі, наприклад, як абсцес печінки [3] або гемангіома печінки [4]. Основною опцією лікування сВХК є хірургічне видалення. Для нерезектабельних уражень головною лікувальною стратегією є хіміотерапія, проте дані про її ефективність неоднозначні.

### Клінічний випадок

47-річна жінка звернулася до клініки за місцем проживання зі скаргами на підвищення температури тіла до фебрильних значень протягом останніх 2 місяців, як правило, ввечері. Було встановлено попередній діагноз «гнійний холангіт», призначено консервативну проти-запальну терапію, яка не мала очікуваного ефекту. Пацієнтку було направлено до Національного інституту хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова для дообстеження та вироблення подальшої тактики лікування. При госпіталізації пацієнтка пред'являла скарги на загальну слабкість, субфебрильну температуру тіла. Маса тіла 112 кг, зріст 162 см, ІМТ 43 кг/м<sup>2</sup>. У загальному аналізі крові на момент госпіталізації — мікро-

© «Практична онкологія» / «Practical oncology» («Praktična onkologija»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Зайвелева Юлія Ігорівна, лікар-онколог, Державна установа «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова» НАМН України, вул. Героїв Севастополя, 30, м. Київ, 03680, Україна; e-mail: zaivelieva.md@gmail.com

For correspondence: Luliia Zaivelieva, oncologist, State Institution "O.O. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Heroyv Sevastopolya st., 30, Kyiv, 03680, Ukraine; e-mail: zaivelieva.md@gmail.com

цитарна анемія II ступеня, ШОЕ 63 мм/год, інші показники — без особливостей. Онкомаркери (СА 19-9, СА 125, АФП, РЕА) та показники біохімічного аналізу крові — у межах референтних значень. При ЕКГ та ЕхоКГ патології з боку серцево-судинної системи не виявлено. Висновок ЕФГДС: ерозивна гастропатія, еритематозна дуоденіт, дуоденогастральний рефлюкс. Тест на *Helicobacter pylori* негативний. При відеокOLONоскопії патології не виявлено.

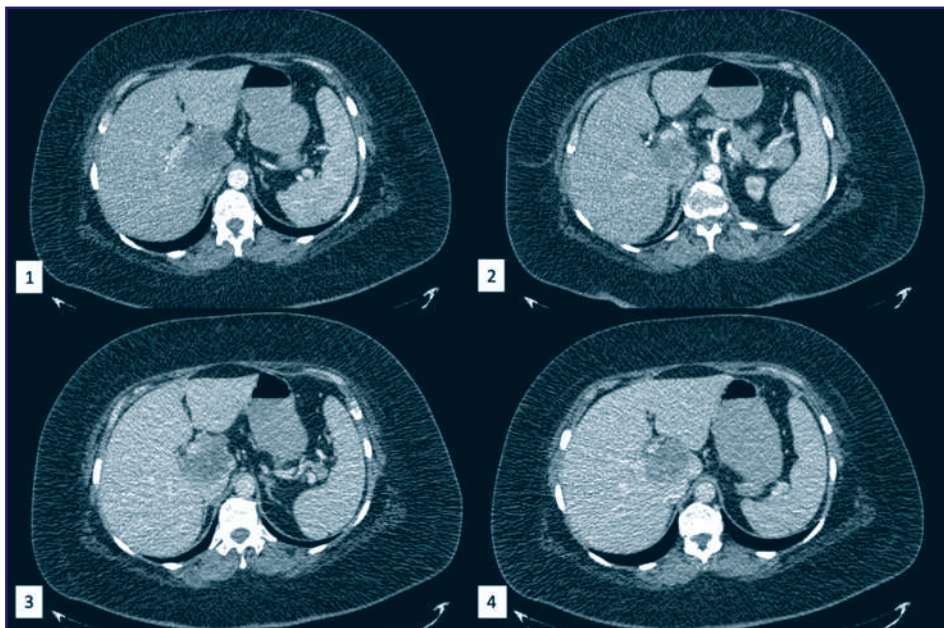
На МСКТ органів грудної (рис. 1), черевної порожнини та малого таза з внутрішньовенним контрастуванням (Йогексол 350) візуалізується помірно збільшена печінка (краніокаудальний розмір 186 мм), контури рівні, чіткі, щільність паренхіми не знижена. У проекції Sg1 визначається об'ємне гіповаскулярне утворення 48 × 47 × 44 мм, з бугристим контуром, неоднорідної структури, неоднорідним гіперваскулярним контрастним підсиленням у вигляді обідка у всі фази контрастування. Дотичне до портальної вени з легким підтисненням її та втратою розмежувальних прошарків. У воротах печінки, параарторально, парагастрально та парапанкреатично визначаються множинні лімфатичні вузли до 6 мм. Висновок: утворення може відповідати абсцесу, диференціювати з фіброламельлярною гепатоцелюлярною карциномою. На рівні органів грудної порожнини ознак метастатичного ураження не виявлено. Рекомендовано дообстеження — МРТ печінки.

На МРТ печінки (рис. 2) з внутрішньовенним контрастуванням (гадоліній) візуалізується вогнище з високими показниками рестрикції дифузії DWI/ADC, периферичним накопиченням контрасту. Диференційний діагноз згідно з висновками КТ та МРТ: абсцес та фіброламельлярна карцинома, абсцес та пухлинний процес відповідно.

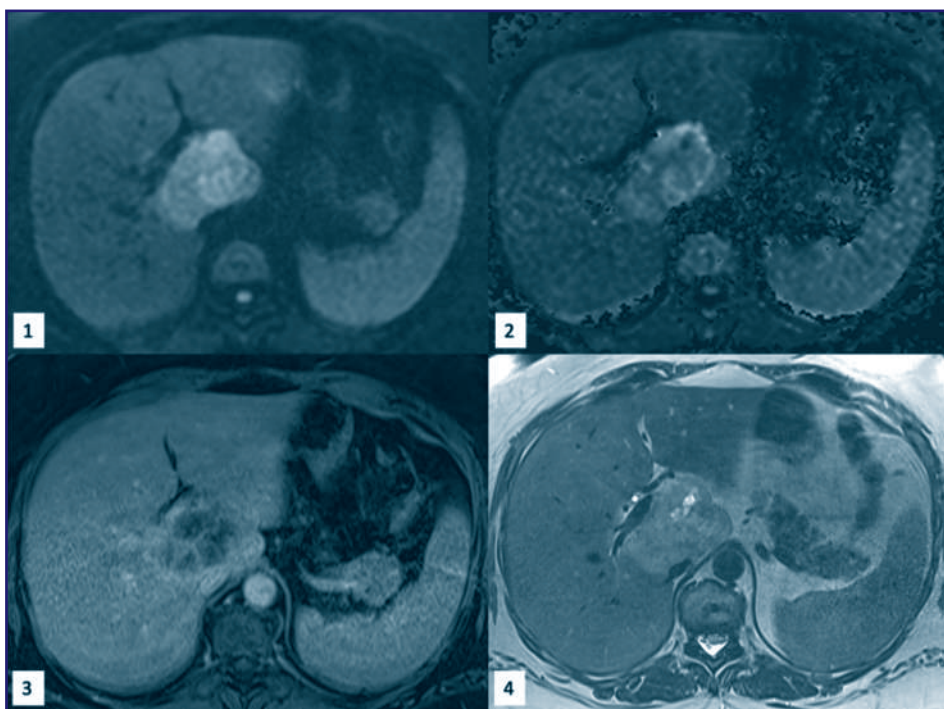
Сімейний онкологічний та інфекційний анамнез па-

цієнтки не обтяжений. Оперативні втручання в анамнезі відсутні.

Через локалізацію пухлини виконання черезшкірної трепан-біопсії під УЗ-навігацією не було можливим. Відповідно до рішення міждисциплінарної онкологічної комісії НІХТ імені О.О. Шалімова з метою морфологічної верифікації діагнозу, виключення канцероматозу та інвазії пухлинного утворення в прилеглі судинні структури було виконано стадіюючу лапароскопію. При ревізії печінка звичайних розмірів, не збільшена, парен-



**Рисунок 1. МСКТ печінки. Гіперваскулярна пухлина в проекції Sg1 печінки: 1, 2 — артеріальна фаза; 3, 4 — портальна фаза виведення контрасту. У всіх фазах наявне гіперваскулярне контрастне підсилення у вигляді обідка**

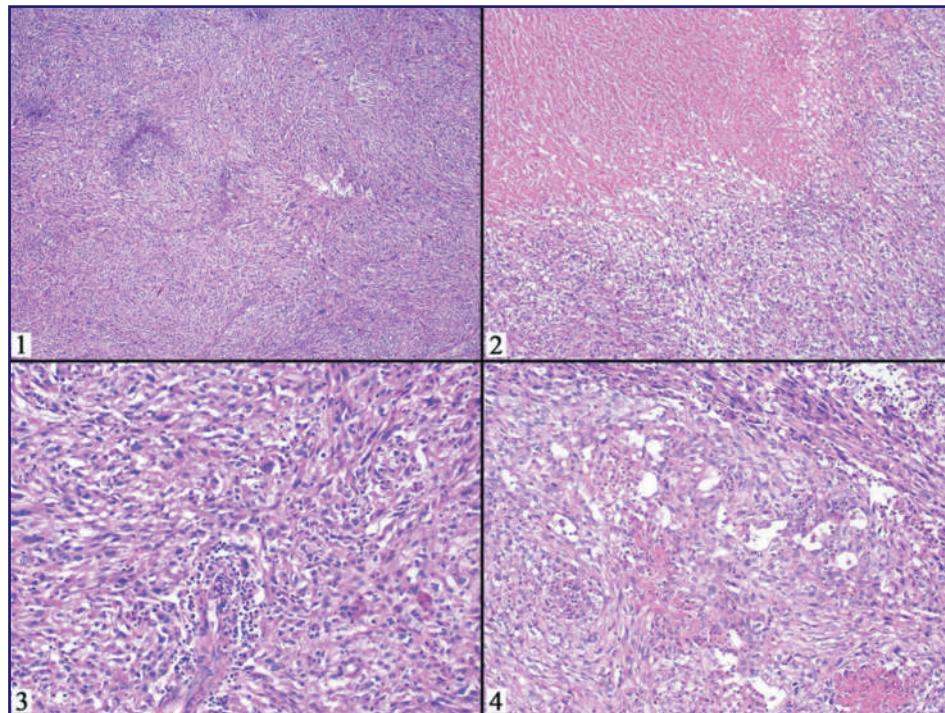


**Рисунок 2. Пухлинна маса в проекції Sg1 печінки на МРТ: 1, 2 — обмеження дифузії на DWIADC/ADC послідовностях; 3 — послідовність T1; 4 — послідовність T2**

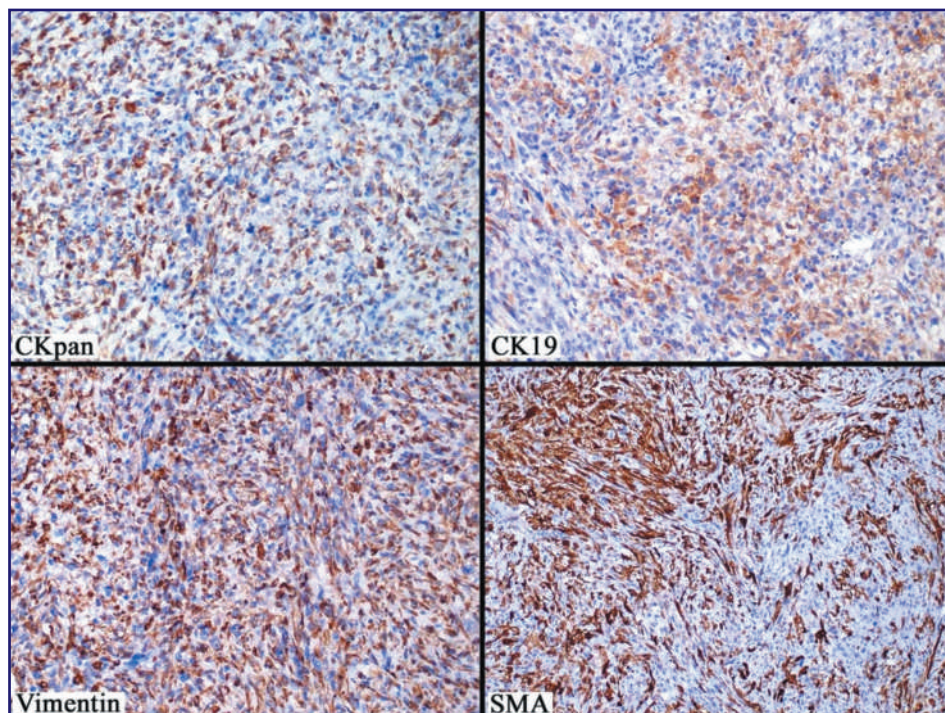
хіма не ущільнена. У проекції нижнього полюсу Sg1 печінки визначається щільне округле утворення розміром 7 × 6 см. Виконано ендоскопічно контрольовану черезшкірну трепан-біопсію паренхіми печінки: взято 2 стовпчики утворення Sg1. Макроскопічно: канцерома-

тоз і залучення гепатодуоденальної зв'язки, дванадцятипалої кишки в пухлинний процес було виключено. Іншої патології в черевній порожнині виявлено не було.

При патогістологічному дослідженні були виявлені фрагменти частково некротизованої тканини пухли-



**Рисунок 3. Морфологічна будова пухлини: 1 — загальний вигляд із саркоматоїдною морфологією; 2 — вогнище некрозу пухлини; 3 — будова пухлини при великому збільшенні; 4 — ділянка із залозистоподібними структурами. Забарвлення гематоксилін-еозин, збільшення × 100, × 200, × 400, × 400 відповідно**



**Рисунок 4. Експресія маркерів CKpan, CK19, Vimentin, SMA. Імуногістохімічне забарвлення, система візуалізації DAKO Envision Flex, збільшення × 400, × 400, × 200 відповідно**

ни, що склалися з клітин з округлим або веретеноподібним ядром, слабкоєозинофільною цитоплазмою. При імуногістохімічному дослідженні у всіх пухлинних клітинах була виявлена експресія Vimentin, у частині з них — SMA. Експресія S100 не виявлена. Матеріалу недостатньо для повноцінного імуногістохімічного дослідження.

З урахуванням веретеноклітинної морфології та експресії загального мезенхімального маркера Vimentin та гладеньком'язового маркера SMA був встановлений гістологічний діагноз: морфологічна картина матеріалу біопсії найбільше відповідає мезенхімальній пухлині, з урахуванням вогнищ некрозу — злоякісній. Не виключається епітеліоїдна ангиолейоміома. З огляду на те, що пухлина клініко-інструментально є резектабельною, за рішенням повторного міждисциплінарного онкоконсиліуму наступним етапом було вирішено виконати хірургічне втручання в об'ємі резекції Sg1 печінки з метою радикального лікування.

Після обробки операційного поля проведена лапаротомія J-подібним доступом. При ревізії у черевній порожнині помірно виражений спайковий процес — вісцероліз. Печінка звичайних розмірів, щільна, застійно змінена. У проекції Sg1 печінки визначається округлої форми щільне утворення розміром до 6 см, на якому розпластана та відтиснена вентрально гепатодуоденальна зв'язка. Виконана її дисекція. Виділено ворітну вену в ділянці стовбура, у задній стінці якої

виявлено інвазію вищеописаного утворення. При подальшому виділенні ворітної вени — інвазія пухлини в задню стінку її стовбура протяжністю 3 см до її біфуркації на праву та ліву дольову гілку включно. Випадок визнано нерезектабельним. Зроблено інцизійну біопсію утворення по його лівому краю.

При патогістологічному дослідженні матеріалу виявлені фрагменти тканини пухлини, що складаються з атипових клітин з округлим, овальним або веретеноподібним ядром, світлою або світло-еозинофільною цитоплазмою, що формують солідно-волокнистий тип росту. Наявні ділянки некрозу. Загальна картина характеризується терміном «саркоматоїдний ріст». На цьому фоні в одному з полів зору виявлена ділянка з дрібними залозистоподібними структурами (рис. 3). Проведене імуногістохімічне дослідження з використанням широкої панелі антитіл, за результатами якого пухлинні клітини, окрім раніше виявленої експресії загального мезенхімального маркера Vimentin та вогнищевої експресії гладеньком'язового маркера SMA, мають широкий профіль експресії епітеліальних маркерів з різним ступенем вираженості, а саме: CKpan, CK19, EMA (рис. 4). Також виявлена дифузна експресія CD10. У пухлинних клітинах не виявлена експресія маркерів гепатоцелюлярного диференціювання Herparr-1, Arginase-1, AFP. Також не виявлена експресія CK7, PAX-8, CD117, CD34, S100, DOG-1. З урахуванням такого змішаного епітеліально-мезенхімального імунофенотипу встановлений патогістологічний діагноз: саркоматоїдна холангіокарцинома, G-4. У лімфатичному вузлі реактивні зміни.

Отже, за результатами обстежень пацієнтці встановлено діагноз: саркоматоїдна холангіокарцинома Sg1 печінки, cT3N0M0, ст. IIIA. Клінічна група II. На сьогодні окремих рекомендацій для терапії сВХК немає. Згідно з NCCN Guidelines Version 3.2022. Biliary Tract Cancers, пацієнтці була рекомендована неoad'ювантна поліхімотерапія за програмою: гемцитабін (1000 мг/м<sup>2</sup>) і дисплатин (25 мг/м<sup>2</sup>) внутрішньовенно у 1-й, 8-й дні кожного 21-денного циклу протягом 3 місяців із подальшою комплексною оцінкою ефекту. На момент написання статті пацієнтка отримала 2 курси поліхімотерапії із стандартними дозуваннями, переносить задовільно.

## Обговорення

сВХК є вкрай рідкісною злоякісною пухлиною із неспецифічною клініко-лабораторною маніфестацією та поганим прогнозом. Окрім радикальної хірургічної резекції, для її лікування були запропоновані локорегіонарні методи (трансартеріальна хіміоемболізація, радіочастотна абляція, черезшкірна етанолова ін'єкція) та різні протоколи хіміо-, таргетної та імунотерапії [2, 5].

Огляд міжнародних наукометричних баз за запитом «саркоматоїдна внутрішньопечінкова холангіокарцинома» виявив 22 релевантні публікації, серед яких 18 описів клінічних випадків та 4 дослідження серії випадків. Огляд вітчизняних джерел за аналогічним запитом публікацій не виявив. Загальна кількість

спостережень у виявлених літературних джерелах, включно з описаним у цій статті випадком, становить 101 за 25-річний період з 1997 по 2022 рік.

Гістологічно сВХК складається із комбінації злоякісних епітеліальних клітин, що походять із холангіоцитів і мезенхімальних клітин. Саркоматоїдний компонент пухлини походить з анапластичної диференціації внутрішньопечінкової холангіокарциноми, яка призводить до веретеноподібних змін у злоякісних клітинах. Ці зміни не є справжньою саркомою, а, ймовірно, саркоматоїдними змінами в клітинах ВХК. Низка дослідників [6–9] вважають, що канцерогенез сВХК асоційований із попереднім застосуванням системних або локорегіонарних методів лікування ВХК, як-от: радіочастотна абляція, трансартеріальна хіміоемболізація та системна хімотерапія. Також існують дані про взаємозв'язок сВХК з інфікуванням вірусним гепатитом В, який може модулювати експресію генів і сигнальних шляхів, стимулюючи епітеліально-мезенхімальну трансформацію [10]. У процесі трансформації епітеліального фенотипу пухлини в мезенхімальний порушення апоптозу та інвазивності клітин пухлини значно зростають, активізуючи таким чином метастазування.

Складності діагностики сВХК пов'язані з тим, що пухлина може бути асимптоматичною або проявляти себе неспецифічними симптомами, як-от: втрата маси тіла, втома, тошнота, лихоманка, біль у животі [3]. У нашому випадку у пацієнтки була клінічна картина, що нагадувала абсцес і супроводжувалась щоденним підйомом температури до фібрильних цифр. У випадку сВХК серологічні маркери, характерні для ВХК, втрачають значення. Так, у вивчених нами джерелах описано відсутність елевації АФП, СА 19-9, РЕА та РІVKA-II у більшості пацієнтів із сВХК [2, 6, 10, 11], що збігається з результатами обстеження нашої пацієнтки. Більше того, дані радіологічних методів візуалізації також не є специфічними при сВХК. Дослідники вказують на наявність у сВХК патернів, характерних для гепатоцелюлярної карциноми, — периферійного підсилення та раннього вимивання контрасту в венозну фазу [8, 12–14]. В описаному нами випадку, окрім цих ознак, на МСКТ та МРТ спостерігали зміни, характерні для абсцесу печінки, що найбільш імовірно було пов'язано із центральним некрозом пухлини.

Резекція печінки є єдиним радикальним методом лікування пацієнтів з ВХК [15]. Однак дані про хірургічне лікування сВХК обмежені клінічними випадками або невеликими серіями випадків. Через таку рідкісність дані про прогноз захворювання обмежені. У більшості досліджених нами клінічних випадків рецидив захворювання було відмічено в терміни від 1 до 5 місяців [3, 6, 8, 13, 14, 16–18]. Лише одне джерело описує спостереження безрецидивного періоду більше ніж 6 місяців [12]. Єдина знайдена нами серія спостережень групи авторів Західнокитайського госпіталю Сичуанського університету [10], на основі якої були отримані дані про віддалені результати лікування пацієнтів із сВХК, є найбільшою на сьогодні і містить 40 випадків. У цьому дослідженні була продемонстрована загальна 1-, 3- та 5-річна виживаність на рівні 47,5; 5

та 2,5 % відповідно та безрецидивна 1-, 3- та 5-річна виживаність на рівні 20, 2,5 та 2,5 % відповідно.

За даними Wang та співавторів [10], частота макроскопічної судинної інвазії у пацієнтів із сВХК становить 27,5 %. У наведеному нами випадку протяжна інвазія ворітної вени стала причиною нерезектабельності пухлини. Окремих даних, які визначають прогноз та обґрунтовують тактику лікування нерезектабельних форм сВХК на доказовому рівні, нами не виявлено. Для пацієнтів з нерезектабельними формами основною лікувальною опцією залишається медикаментозна протипухлинна терапія.

## Висновки

Саркоматоїдна внутрішньопечінкова холангіокарцинома є рідкісною, складною для діагностики та лікування гістологічною формою РБТ з неспецифічною клінічною маніфестацією. Хірургічна резекція є основною лікувальною опцією сВХК. Для нерезектабельних форм сВХК відсутній стандартизований алгоритм лікування, проте застосування цитостатичної терапії може надати позитивний ефект у вигляді стабілізації захворювання. Лікування такої складної категорії хворих, як пацієнти з РБТ та сВХК, повинно проводитись у спеціалізованих клініках третинного рівня медичної допомоги, де доступні всі необхідні методи діагностики та лікування.

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

## Список літератури

1. Zeng Z. et al. *Sarcomatoid Intrahepatic Cholangiocarcinoma After Immunotherapy: A Case Report and Review of the Literature. Journal of Clinical and Translational Hepatology.* 2022.
2. Feng J.Y. et al. *Sarcomatoid intrahepatic cholangiocarcinoma with good patient prognosis after treatment with Huaier granules following hepatectomy: A case report. World Journal of Clinical Cases.* 2022. 10. 2829-2835.
3. Wang Y. et al. *Sarcomatoid intrahepatic cholangiocarcinoma mimicking liver abscess: A case report. World Journal of Clinical Cases.* 2020 Jan. 8. 208-216.
4. Yildirim M.B. et al. *Malignant Tumors Misdiagnosed as Liver Hemangiomas. Frontiers in Surgery.* 2021. 8.
5. Watanabe G., Uchinami H., Yoshioka M., Nanjo H., Yamamoto Y. *Prognosis analysis of sarcomatous intrahepatic cholangiocarcinoma from a review of the literature. International Journal of Clinical Oncology.* 2014 Mar. 19. 490-496.
6. Madhusudan S. et al. *Intrahepatic sarcomatoid cholangiocarcinoma. Journal of Oncology.* 2010.
7. Wang Q.B. et al. *Clinicopathological Characteristics and Outcome of Primary Sarcomatoid Carcinoma and Carcinosarcoma of the Liver. Journal of Gastrointestinal Surgery.* 2012 Sept. 16. 1715-1726.
8. Kim H.M., Kim H., Park Y.N. *Sarcomatoid cholangiocarcinoma with osteoclast-like giant cells associated with hepatolithiasis: A case report. Clinical and Molecular Hepatology.* 2015 Mar. 21. 309-313.
9. Sintra, S., Costa, R., Filipe, C., Simão A. *Intrahepatic sarcomatoid cholangiocarcinoma. BMJ Case Reports.* 2018. 2018.
10. Wang T. et al. *Clinical features of sarcomatoid change in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma and prognosis after surgical liver resection: A Propensity Score Matching analysis. Journal of Surgical Oncology.* 2020 Mar. 121. 524-537.
11. Xi L.F., Jin Y., Li J.T. *Intrahepatic sarcomatoid cholangiocarcinoma: A case report of the youngest patient on record and a review of the condition's characteristics. Frontiers in Surgery.* 2022 Sept. 9.
12. Chin S., Kim Z. *Case Report Sarcomatoid combined hepatocellular cholangiocarcinoma: a case report and review of literature. Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2014 Oct 15. 7(11). 8290-4. eCollection 2014. www.ijcep.com/.
13. Li Z. et al. *Clinicopathological features and surgical outcomes of four rare subtypes of primary liver carcinoma. Chinese Journal of Cancer Research.* 2018 Mar. 30. 364-372. [http://www.cjcrn.org/article/html\\_9811.html](http://www.cjcrn.org/article/html_9811.html).
14. Papotti M., Sambataro D., Marchesa P., Negro F. *A combined hepatocellular/cholangiocellular carcinoma with sarcomatoid features. Liver.* 1997 Jan. 17. 47-52.
15. Tan J.C., Coburn N.G., Baxter N.N., Kiss A., Law C.H. *Surgical management of intrahepatic cholangiocarcinoma — A population-based study. Annals of Surgical Oncology.* 2008 Feb. 15. 600-608.
16. Kaibori M. et al. *Intrahepatic sarcomatoid cholangiocarcinoma. Journal of Gastroenterology.* 2003 Nov. 38. 1097-1101.
17. Sato K., Murai H., Ueda Y., Katsuda S. *Intrahepatic sarcomatoid cholangiocarcinoma of round cell variant: A case report and immunohistochemical studies. Virchows Archiv.* 2006 May. 449. 585-590.
18. Li X., Li J., Liu K., Tan L., Liu Y. *Sarcomatoid intrahepatic cholangiocarcinoma in a patient with poor prognosis: a case report and literature review. Journal of International Medical Research.* 2020 Nov. 48.

Отримано/Received 29.01.2023

Рецензовано/Revised 07.02.2023

Прийнято до друку/Accepted 15.02.2023 ■

O.V. Hrynenko, Iu.I. Zavelieva, V.O. Kropelnyskyi, O.M. Ostapysheh, D.O. Fedorov  
State Institution "O.O. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

### Systemic chemotherapy for unresectable sarcomatoid intrahepatic cholangiocarcinoma: a clinical case and literature review

**Abstract.** Bile tract cancer is a heterogenic group of malignant neoplasms that originate from bile duct epithelial cells and can be located in different parts of the biliary tract. Sarcomatoid intrahepatic cholangiocarcinoma (S-iCCA) is an extremely rare subtype of bile tract cancer that composed of malignant cells, which combine epithelial and mesenchymal properties. Today, main therapeutic

option for S-iCCA is surgical resection. In this article, we present the results of the examination and treatment of a female patient with an unresectable form of S-iCCA and a review of the current literature on existing approaches to the treatment of this disease.

**Keywords:** sarcomatoid intrahepatic cholangiocarcinoma; liver; chemotherapy; liver cancer

## Пухлиноінфільтруючі лімфоцити: нові виклики імунотерапії солідних пухлин

**Резюме.** Пухлиноінфільтруючі лімфоцити (*tumor infiltrative lymphocytes, TIL*) — це лімфоцити, що локалізуються у пухлинній тканині. Після ізоляції, скринінгу та ампліфікації *in vitro* вони вводяться назад в організм пацієнта і мають специфічний знищуючий ефект на пухлини. Оскільки TIL не були генетично модифіковані та походять з організму пацієнтів, побічних реакцій зазвичай виникає відносно мало, що є перевагою лікування за допомогою TIL. Останніми роками терапевтична дія TIL на солідні пухлини почала привертати все більше уваги онкологів. Однак через обмеження імунного мікрооточення та мутації антигенів розвиток TIL-терапії сповільнився. У статті розглядається загальний прогрес дослідження TIL, біологічні характеристики, методи посилення терапевтичного ефекту пухлиноінфільтруючих лімфоцитів, їх роль у різних пухлинах, дані останніх клінічних досліджень та перспективи цього виду терапії.

**Ключові слова:** пухлиноінфільтруючі лімфоцити; імунотерапія; пухлина; солідні пухлини

### Вступ

Успіх імунотерапії раку, як-от адоптивної клітинної терапії та блокаторів імунних контрольних точок (БКТ), продемонстрував, що імунні клітини, зокрема Т-клітини, можна використовувати для знищення пухлинних клітин. Однак, незважаючи на постійну клінічну ефективність, лише невелика частина хворих на рак отримує від них користь [1]. Було доведено, що імунні інфільтрати, як основний компонент пухлинного мікрооточення, сприяють прогресуванню пухлини та відповіді на імунотерапію [2].

Стало цілком зрозуміло, що успішна протипухлинна імунна відповідь вимагає присутності, активації та стимуляції всіх лімфоїдних компонентів імунної системи, включаючи CD8+ Т-клітини, CD4+ Т-клітини, В-клітини та лімфоїдні клітини вродженої ланки імунітету. Це переконливо продемонстровано відкриттям третинних лімфоїдних структур (TLS), які являють собою добре організовані кластери пухлиноінфільтруючих лімфоцитів (*tumor infiltrative lymphocytes, TIL*) і викликають значну імунну відповідь. Цікаво, що не тільки наявність TIL, але також диференціація та локалізація TIL визначають клінічний результат. З метою перетворення цих досягнень онкоімунології у клінічно придатний діагностичний інструмент для прогнозування та визначення стратегії лікування заплановані та

тривають клінічні дослідження з використанням найсучасніших передових обчислювальних та аналітичних методів [3].

### 1. Біологічні характеристики пухлиноінфільтруючих лімфоцитів

Строма, що оточує пухлинні клітини, є важливим компонентом пухлинного мікрооточення (TME) і містить клітинний імунний компонент, включаючи різні вроджені та адоптивні імунні клітини (В-клітини, Т-клітини, макрофаги, дендритні клітини, міелоїдні супресорні клітини та НК-клітини) та неімунний клітинний компонент (фібробласти, ендотеліальні клітини, перицити та мезенхімальні клітини). Стромальні клітини в TME можуть сприяти росту пухлини або пригнічувати його. Фізіологічно у більшості незлоякісних тканин стромальні клітини діють супресивно, регулюючи проліферацію та міграцію диференційованих епітеліальних клітин, а також підтримуючи структуру та розмір органів [4]. Імунологічно активні цитокіни, що містять фактори росту, хемокіни, ангіогенні фактори та інтерферони, є основними рушійними силами у взаємодії пухлини зі стромою [5]. Стромальні TIL, такі як В- і Т-клітини, є ключовими імуноорганізаторами в TME через секрецію цитокінів. Одним із найбільш релевантних і

добре охарактеризованих хемокінів у структурній організації кластера імунних клітин є CXCL13, який індукує хемотаксис В-клітин, що експресують CXCR5, і, у свою чергу, підвищує міграцію Т-клітин у напрямку до інвазивного краю, де вони групуються разом у добре організовані структури, які називаються «третинні лімфоїдні структури» [6].

Т-клітини широко класифікуються відповідно до їхніх субодиниць Т-клітинного рецептора (TCR), а також основних маркерів походження CD8 і CD4. Комплекс  $\alpha\beta$ TCR наділяє Т-клітини здатністю розпізнавати пептиди, наявні на поверхні клітини в контексті головного комплексу гістосумісності (МНС) класу I (CD8+ Т-клітини) або класу II (CD4+ Т-клітини). Загалом CD8+ і CD4+ TCR $\alpha\beta$ Т-клітини є найпоширенішими підгрупами Т-клітин у тканинах, включаючи пухлинні тканини [3].

Наявність TIL в пухлинах асоціюється з покращенням клінічних результатів. Однак тип і функція TIL (наприклад, цитотоксичні лімфоцити проти Т-регуляторних лімфоцитів), а також локалізація в TME різних TIL є ключовими для остаточного контролю пухлини або прогресування пухлини [7]. Тому більш глибокий аналіз просторової організації TIL в TME, наприклад внутрішньопухлинних (вони ж інтраепітеліальні) та стромальних TIL, необхідний для кращого розуміння протипухлинного імунітету та виявлення нових потенційних біомаркерів [8].

Ранні гістопатологічні аналізи зразків пухлин продемонстрували різний розподіл TIL між типами пухлин і показали, що різні типи імунних клітин знаходяться в різних місцях, навколо (стромально) та всередині (інтраепітеліально) пухлини. Зокрема, виявилося, що розподіл TIL не є випадковим, а добре організованим у певних ділянках. Наприклад, В-клітини в основному знаходяться в інвазивному краї та скупчені всередині TLS поблизу пухлини, а НК-клітини в основному знаходяться в стромі [7].

Початковий етап формування TIL з циркулюючих лімфоцитів вимагає міграції імунних клітин із крові до пухлини через пухлинний ендотеліальний бар'єр. Пухлинний ендотелій часто порушений і здатний безпосередньо пригнічувати функцію Т-клітин, тим самим запобігаючи пухлинній інфільтрації. Наприклад, проангіогенні фактори росту, такі як VEGF-A, порушують адгезію лімфоцитів через асоційований дефект молекули адгезії судинних клітин (VCAM-1) і молекули внутрішньоклітинної адгезії (ICAM-1) [9]. Проангіогенні фактори також можуть індукувати надмірну експресію рецептора ендотеліну В (ETBR), що пов'язано з відсутністю TIL у пацієнтів з раком яєчників [10]. Ці зміни є терапевтично націленими, оскільки *in vitro* інгібування VEGF-A та ETBR призвело до відновлення кількості TIL та покращення відповіді на імунотерапію [10, 11]. Слід зазначити, що судини, що несуть циркулюючі лімфоцити, здебільшого були відсутні в ядрі пухлини, локалізуючись у навколишній стромі та/або інвазивному краї. Це свідчить про напрямок руху імунних клітин від судин до стромі та підкреслює ключову роль стромі пухлин.

## 2. Особливості виробництва TIL для терапевтичного застосування

TIL-терапія — це тип адаптивної клітинної терапії, що використовує власну імунну систему пацієнта для лікування пухлин. У TIL-терапії пухлиноінфільтруючі лімфоцити виділяють із ділянки пухлини за допомогою біопсії або хірургічного втручання, стимулюють і розмножують клітини до достатньої кількості *in vitro* за допомогою інтерлейкіну-2 (IL-2), а потім вводять внутрішньовенно назад пацієнту [12].

Традиційна процедура виробництва TIL включає перевірку Т-клітин на специфічне розпізнавання пухлини і зазвичай триває 6–8 тижнів. Однак TIL схильні до імунологічного виснаження після тривалого культивування *in vitro* і не можуть зберігатися протягом тривалого часу [13, 14]. Крім того, вирощувати автологічні пухлинні клітини *in vitro* є складним завданням, і не всі пухлинні клітини можуть успішно культивуватись. Це призводить до більше ніж 50% відсіву пацієнтів, направлених на терапію TIL, значною мірою обмежуючи її клінічне застосування [15].

З метою поліпшення розробки TIL був винайдений підхід «Young TIL», який дозволяє швидко розмножити необхідні клітини — власне TIL для введення пацієнту, без відбору *in vitro* на реактивність пухлини [16], що помітно покращує терміни виробництва TIL, а також їх виживання та ефективність *in vivo* (рис. 1).

Пізніше «Young TIL» продемонстрував порівняльний клінічний результат із традиційним виробництвом TIL у пацієнтів з меланомою [16]. Крім того, було також досліджено вплив різних Т-клітинних функціональних модуляторів і цитокінів на виробництво TIL. Було показано, що анти-PD-1, анти-41BB або анти-CTLA-4 можуть збільшувати експансію TIL [17]. Комбінація інтерлейкінів IL-2/15/21 може посилювати експансію TIL при раку легень і колоректальному раку (КРР) та сприяти збільшенню відсотка Т-клітин CD8+, а також збільшувати різноманітність клонів Т-клітинних рецепторів (TCR) порівняно з лише IL-2.

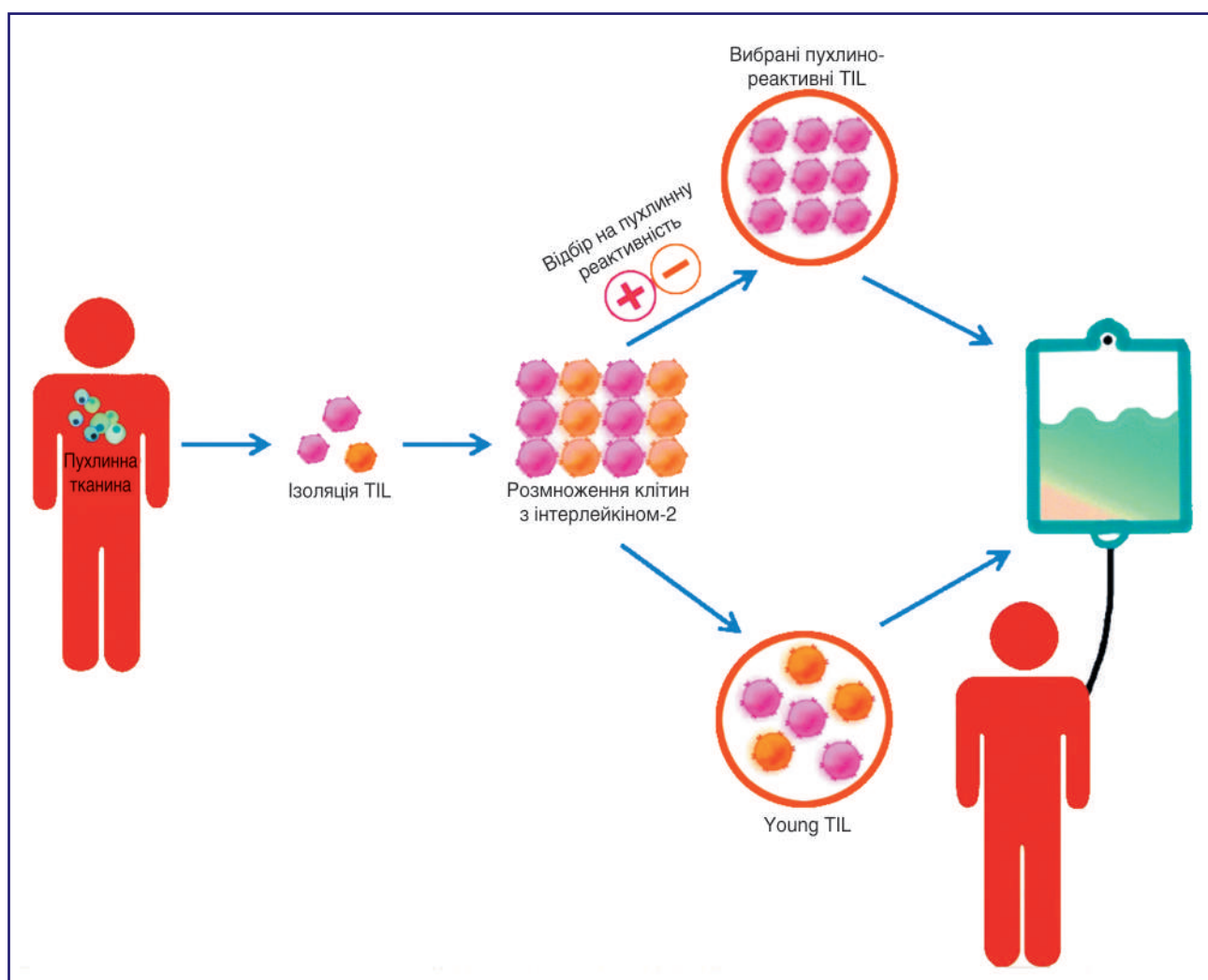
## 3. Відмінні риси TIL-терапії солідних пухлин

Наступні ознаки солідної пухлини можуть створювати серйозні проблеми для розробки ефективної адаптивної клітинної терапії. На відміну від гематологічних злоякісних новоутворень з маркерами походження, висока гетерогенність солідних пухлин ускладнює пошук ідеальної мішені для всіх пухлинних клітин [18, 19]. Націлювання на один пухлинний антиген зазвичай призводить до втрати антигену або рецидиву більш агресивних клонів. Крім того, значний відсоток солідних пухлин важко інфільтрувати навіть після адаптивного перенесення великої кількості Т-клітин [20, 21]. Крім того, Т-клітинам важко повністю виконувати свою функцію в мікрооточенні пухлини (TME) через численні імуносупресорні механізми, включаючи регуляцію імунних інгібуючих молекул, цитокінів і метаболітів, знижену регуляцію костимулюючих молекул і наявність імунних регуля-



торних клітин, таких як Т-регуляторні клітини, міелоїдні клітини-супресори (MDSC) і пухлино-асоційовані макрофаги (TAM), але не обмежуючись цим [22, 23]. TIL можуть мати деякі відмінні переваги для лікування солідних пухлин. По-перше, TIL складаються з Т-клітин із кількома клонами Т-клітинного рецептора (TCR), здатних розпізнавати масив пухлинних антигенів, і тому можуть бути кращими у боротьбі з гетерогенністю пухлини порівняно з іншими адаптивними клітинними методами лікування, такими як терапія за допомогою Т-клітинного химерного рецептора антигену (CAR-T) і терапія із сконструйованим Т-клітинним рецептором (TCR-T). Відповідно до цього TIL продемонстрували кращу клінічну ефективність, ніж CAR-T, у солідних пухлинах із високим мутаційним навантаженням, таких як меланома [24, 25]. По-друге, будучи стимульованими пухлинними антигенами *in vivo*, TIL мають тенденцію переважно складатися з ефекторних Т-клітин пам'яті, які експресують хемокінові рецепто-

ри на поверхні, такі як CCR5 і CXCR3 [26, 27]. Разом зі своїми пухлиноспецифічними TCR TIL можуть швидко мігрувати в антигенно відмінні тканини, включаючи пухлини, після введення пацієнтам [28–30]. І останнє, але не менш важливе: про нецільову токсичність рідко повідомлялося при терапії TIL, ймовірно, через негативний відбір TCR TIL під час раннього розвитку Т-клітинного імунітету. Навпаки, сконструйовані однопептидні варіабельні фрагменти (scFv), націлені на пухлину, у CAR-T або TCR з посиленням афінності в продукті TCR-T можуть призвести до токсичності, якщо вони мають перехресну реакцію з антигенами на нормальних тканинах [31, 32]. Перед інфузією TIL пацієнт проходить лімфодеплецію (короткий курс хімотерапії), яка зменшує частку міелоїдних імуносупресивних клітин і створює простір для лімфоцитів, що будуть введені. Після інфузії TIL пацієнту додатково вводиться IL-2 для їх стимуляції, що може мати деяку побічну дію.



**Рисунок 1. Схематичне зображення процесу виробництва TIL для терапії. Після видалення пухлини у пацієнта пухлина розщеплюється на дрібні фрагменти або на окрему клітинну суспензію, а потім розмножується культивуванням з IL-2. У підході «Вибрані пухлино-реактивні TIL» розмножені клітини відбираються на основі розпізнавання аутологічних пухлинних клітин відібраними TIL. Навпаки, підхід «Young TIL» виключає цей крок відбору. Потім культуру TIL розмножують до клінічно значущого рівня та вводять назад пацієнту. Ілюстрація адаптована з BMC Medicine. 2021. 19. 140. Сторінка 2 із 7**

#### 4. Прогностичні якості TIL. Роль TIL у різних пухлинах

У клінічній практиці TIL були запропоновані як потенційні прогностичні та терапевтичні біомаркери, особливо в контексті терапії імунної блокади контрольних точок. Цікаво, що встановлена прогностична користь TIL при раку яєчників і молочної залози без-

посередньо не може бути інтерпретована як ознака терапевтичної користі лікування БКТ при цих злоякісних пухлинах, що свідчить про відмінності в якості відповіді на терапію TIL та БКТ. Тим не менш, кількісна оцінка TIL стабільно дає клінічний вклад у прогностичному плані у поєднанні з традиційними параметрами визначення стадії захворювання [3].

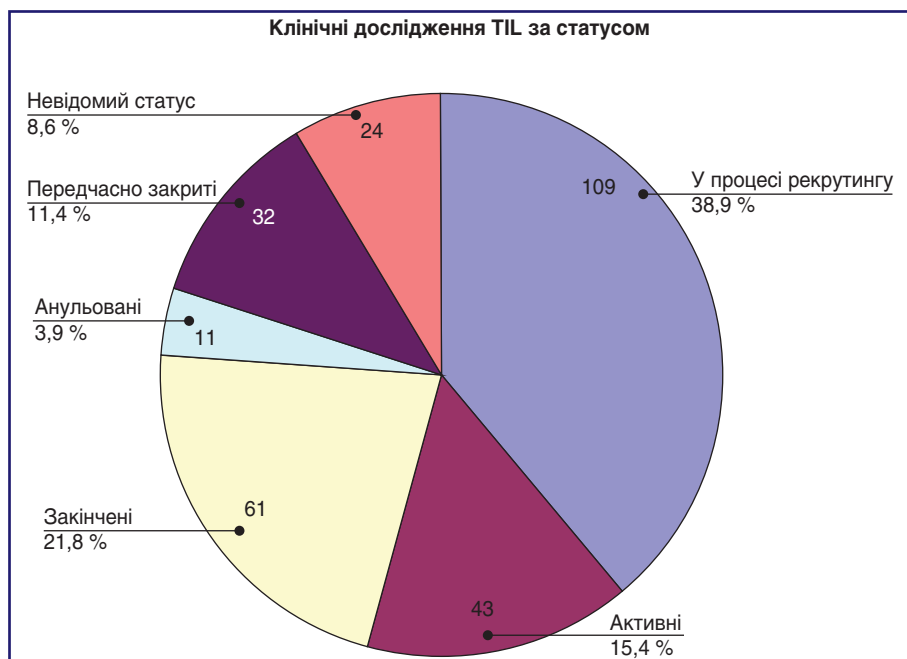


Рисунок 2. Поточний статус усіх клінічних випробувань TIL. Дані отримані з ClinicalTrials.gov

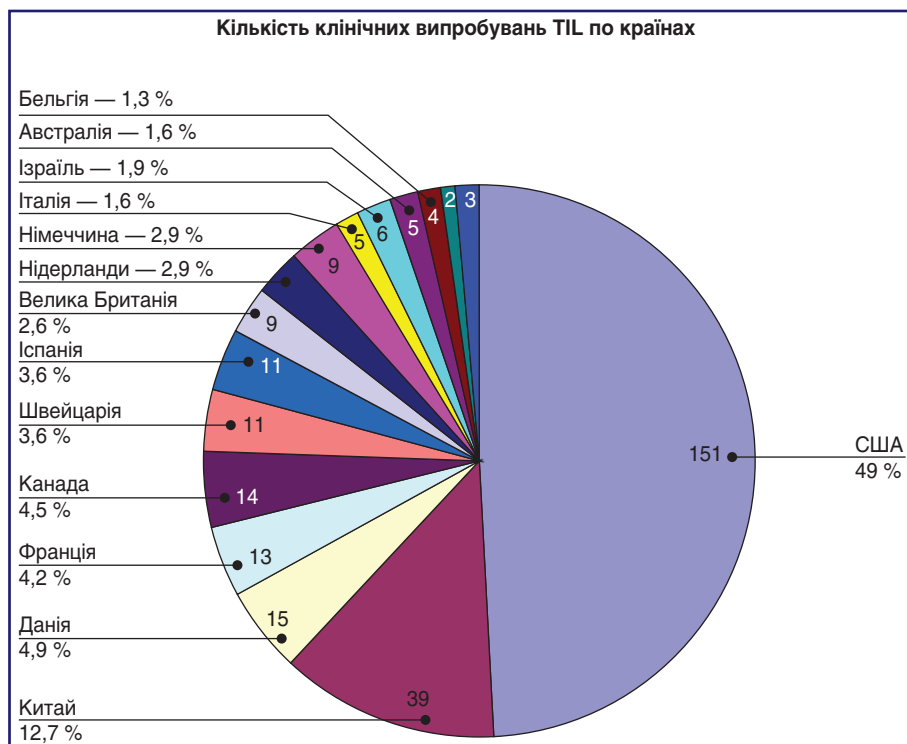


Рисунок 3. Порівняння географічної локалізації клінічних випробувань TIL у всьому світі. Показано кількість випробувань у кожній категорії, а також її відсоток серед загальної кількості випробувань. Дані отримані з ClinicalTrials.gov

Було показано, що інтраепітеліальна (або внутрішньопухлинна) інфільтрація T-лімфоцитами корелює з покращенням виживаності при багатьох солідних пухлинах, включаючи деякі гінекологічні злоякісні новоутворення, рак легені, рак молочної залози, рак стравоходу, уротеліальний рак, меланому, КРР і кілька видів раку голови та шиї [33–44].

Наприклад, інтраепітеліальні TIL асоційовані з покращенням загальної і безрецидивної виживаності у пацієнок з інвазивною дуктальною карциномою молочної залози [45].

Але при епітеліальному раку яєчників саме стромальні TIL асоціювалися з покращенням загальної виживаності, особливо при серозному раку яєчників високого ступеня злоякісності [46]. Навпаки, інша робота з подібними методами дослідження і дизайном виявила, що підвищені рівні як внутрішньопухлинних, так і стромальних TIL були пов'язані з кращим прогнозом, але статистична значущість була знайдена лише для внутрішньопухлинних TIL [47]. У пацієнтів з HER2-позитивним раком молочної залози більш високі рівні стромальних TIL асоціюються з покращенням прогнозу [48–50]. В одному з найбільших ретроспективних досліджень Kim et al. оцінили 1581 випадок у дослідженні NSABP і проаналізували зв'язок між інфільтрацією стромальних TIL і клінічним результатом у пацієнтів з HER2-позитивним раком молочної залози на ранній стадії, які отримували комбіновану ад'ювантну терапію з трастузумабом і хіміотерапією або лише ад'ювантну хіміотерапію. Вони виявили, що більш високі рівні стромальних TIL були пов'язані з покращенням

безрецидивної виживаності в обох групах. Однак не було зв'язку між стромальними TIL і перевагами трас-тузумабу. Автори дійшли висновку, що «стромальні TIL можуть бути корисними як прогностичний біомаркер, що ідентифікує HER2-позитивний ранній рак молочної залози з низьким ризиком рецидиву» [51].

Також було виявлено, що стромальні TIL мають підвищену прогностичну цінність при колоректально-

му раку порівняно з інтраепітеліальними TIL. T. Fuchs et al. розробили систему оцінки TIL і дійшли висновку, що їх розроблена система ITWG є потужним предиктором загальної виживаності при KPP незалежно від багатьох прогностичних факторів і перевершує оцінку інтраепітеліальних лімфоцитів за допомогою традиційної системи [52]. Це не означає, що інтраепітеліальні TIL не є важливими, а скоріше відображає труднощі у

визначенні інтраепітеліальних TIL при забарвленні гематоксином і еозинном через невелику кількість і неоднорідний вигляд TIL. Ще одна перевага оцінки лише стромальних TIL полягає в тому, що щільність або характер росту клітинних острівців карциноми не впливають на оцінку стромальних TIL [52]. Нещодавні досягнення в підходах до машинного навчання можуть допомогти дати нове розуміння користі стромальних TIL порівняно з інтраепітеліальними.

## 5. Сучасні досягнення клінічних випробувань TIL-терапії

На сьогодні TIL-терапія перебуває на стадії клінічних випробувань щодо багатьох локалізацій злоякісних новоутворень. За даними агрегатора всіх клінічних випробувань ClinicalTrials.gov, зараз наявні дані 280 клінічних досліджень TIL. Так, на рис. 2 наведена діаграма поточного статусу усіх клінічних випробувань TIL. Більшість клінічних досліджень (109) знаходиться на етапі залучення пацієнтів. Зараз найбільше клінічних досліджень 1-ї та 2-ї фази, тобто відбувається визначення безпечності використання даної терапії на людях та визначення і оцінка біологічної активності TIL (рис. 4).

Одним з найперспективніших типів пухлин, що має добрі результати в доклінічних і клінічних дослідженнях, є меланома. Високий рівень неоантігенів у меланомі робить її ідеальним новоутворенням для терапії TIL, оскільки пухлини часто містять численні клоно реактивних до пухлин імунних клітин.

Численні академічні та фармацевтичні дослідження вивчали ефективність TIL при лікуванні меланоми (рис. 5), причому рівень відповіді коливався від дуже низького до 50 %. Однак жодне з цих

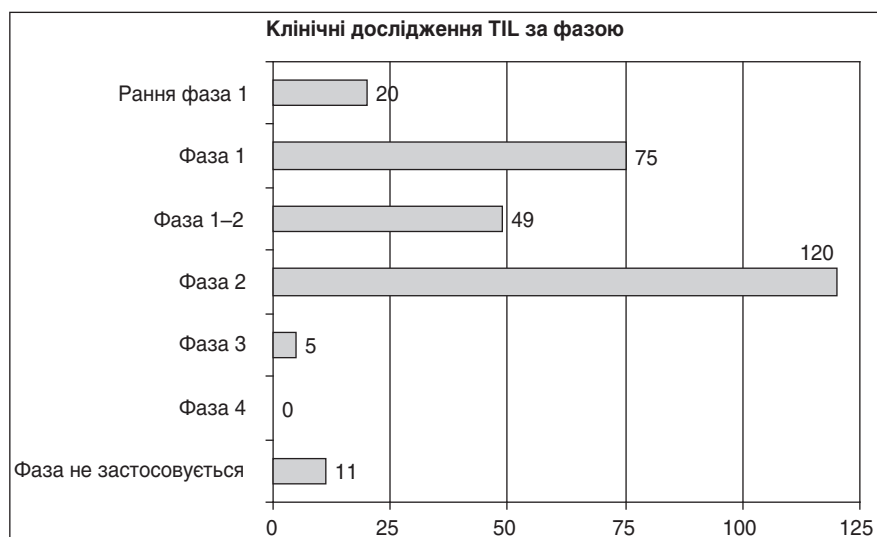


Рисунок 4. Кількісне співвідношення різних фаз клінічних досліджень TIL. Дані отримані з ClinicalTrials.gov



Рисунок 5. Кількість клінічних досліджень TIL за різними типами пухлин. Дані отримані з ClinicalTrials.gov

досліджень не включало стандартну групу лікування (SOC).

На цьогорічному конгресі ESMO (вересень 2022 р.) було оголошено результати першого рандомізованого багатоцентрового дослідження фази III, у якому вивчається TIL-терапія неоперабельної меланоми III–IV стадій. Більшість пацієнтів, які брали участь у дослідженні (86 %), були рефрактерними до PD-1-терапії, оскільки отримували Кітруду (пембролізумаб) або Опдіво (ніволумаб) у першій лінії. Пацієнти були рандомізовані 1 : 1 для отримання або TIL-терапії, або Єрвой (іпілімумаб) 3 мг/кг кожні три тижні протягом чотирьох циклів. Терапія TIL більше ніж удвічі зменшила ризик прогресування порівняно з іпілімумабом, із середнім виживанням без прогресування 7,2 місяця проти 3,1 місяця. Загальна частота відповіді для TIL-терапії становила 48,8 проти 21,4 % для іпілімумабу, з частотою повної відповіді 20,2 і 7,1 % відповідно. Середня загальна виживаність була вищою в групі лікування TIL (25,8 місяця), ніж у групі іпілімумабу (18,9 місяця), але не досягла статистичної значущості [53].

Це знакове дослідження, яке демонструє, що TIL-терапія може перевершити інгібування контрольних точок і є дуже багатообіцяючим терапевтичним варіантом після невдачі використання інгібіторів імунних контрольних точок. Незважаючи на те, що ці результати демонструють величезний потенціал терапії TIL, їх, безсумнівно, можна покращити, а дослідження розширити до інших онкологічних показань.

Також на конгресі повідомлялося про обмежену кількість досліджень TIL-терапії, окрім меланоми, включаючи рак шийки матки та недрібноклітинний рак легень (НДКРЛ). У частині випадків НДКРЛ, особливо серед курців, наявні сильно мутовані пухлини. У свою чергу, інфекція вірусу папіломи людини є основною причиною більше ніж 99 % випадків раку шийки матки. Прогнозується, що обидва типи пухлин матимуть велику кількість пухлино-реактивних лімфоцитів. На сьогодні не було повідомлено про рандомізовані дані для жодного з цих показань.

## 6. Проблеми і перспективи терапії TIL

Сучасні перешкоди в терапії TIL включають токсичність стимуляції IL-2 та вплив IL-2 на інші імунні клітини, наприклад T-регуляторні лімфоцити, які послаблюють будь-яку протипухлинну імунну відповідь [54]. Використання сконструйованих імунних цитокінів, які вибірково індують розмноження TIL, досліджується як альтернатива стимуляції за допомогою IL-2. Ця стратегія дозволить зменшити інтенсивність лімфодеплеції, уникнути токсичності IL-2 та усунути вплив IL-2 на моделювання супресивних імунних клітин [55]. Цей підхід суттєво не змінить процес виробництва TIL та не збільшить час від резекції пухлини до інфузії TIL.

Удосконалення самого продукту TIL є галуззю інтенсивних досліджень. Існує дуже помітна варіація кількості неоантиген-специфічних T-клітин у введеному продукті TIL, вона коливається від менше ніж 0,1 % до більше ніж 10 %. Відповідь на терапію TIL

корелює з кількістю неоантиген-реактивних T-клітин, що підкреслює необхідність нового підходу для пацієнтів з низькою кількістю пухлино-реактивних T-клітин [56]. Крім того, стовбурові неоантигени, які присутні у всіх злякисних субклонах, повинні бути T-клітинною мішенню на додаток до будь-яких неоантигенних мішеней, присутніх лише в субпопуляціях T-клітин [57].

Новий підхід полягає у створенні терапії автологічними T-клітинними рецепторами (TCR) з TIL для створення T-клітин з високою реакцією на неоантиген. Це включало б виділення як TIL, так і ракових клітин із видаленої пухлини з подальшим секвенуванням пухлинних неоантигенів у ракових клітинах і секвенуванням TCR у TIL. Бібліотеки синтетичних генів потім будуть використовуватися для генерації репортерних клітин, що експресують неоантигени, і репортерних T-клітин, що експресують потенційні неоантиген-реактивні TCR. Після цього буде проведено скринінг для виявлення найбільш реактивних щодо пухлини TCR, які потім будуть використані для виробництва мультиспецифічного продукту TCR T-клітин [58]. Хоча цей підхід знаходиться на ранніх стадіях розробки, це захоплюючий шлях дослідження.

Величезного прогресу вже досягнуто в галузі TIL-терапії, і вона незабаром може стати стандартом лікування у пацієнтів з прогресуючою меланою, стійкою до інгібіторів імунних контрольних точок. Є великі сподівання, що подальший прогрес у терапії TIL покращить показники відповіді та дозволить терапії TIL стати варіантом лікування для більш широкого спектра онкологічних показань.

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

## Список літератури

1. Darwin P., Toor S.M., Sasidharan Nair V., Elkord E. Immune checkpoint inhibitors: recent progress and potential biomarkers. *Exp. Mol. Med.* 2018. 50.
2. Balkwill F.R., Capasso M., Hagemann T. The tumor microenvironment at a glance. *J. Cell Sci.* 2012. 125. 5591-5596.
3. Pajens S.T., Vledder A., de Bruyn M., Nijman H.W. Tumor-infiltrating lymphocytes in the immunotherapy era. *Cellular and Molecular Immunology.* 2021. 18. 842-859.
4. Valkenburg K.C., de Groot A.E., Pienta K.J. Targeting the tumor stroma to improve cancer therapy. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2018. 15. 366-381.
5. Bazzichetto C., Conciatori F., Falcone I. et al. Advances in Tumor-Stroma Interactions. Emerging Role of Cytokine Network in Colorectal and Pancreatic Cancer. *J. Oncol.* 2019. 2019.
6. di Caro G., Bergomas F., Grizzi F. et al. Occurrence of tertiary lymphoid tissue is associated with T-cell infiltration and predicts better prognosis in early-stage colorectal cancers. *Clin. Cancer Res.* 2014. 20. 2147-2158.
7. Fridman W.H., Pagès F., Saubès-Fridman C., Galon J. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. *Nat. Rev. Cancer.* 2012. 12. 298-306.
8. Tsakiroglou A.M., Fergie M., Oguejiofor K. et al. Spatial proximity between T and PD-L1 expressing cells as a prognostic bio-

- marker for oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Br. J. Cancer.* 2020. 122. 539-544.
9. Bouzin C., Brouet A., de Vriese J., DeWever J., Feron O. Effects of vascular endothelial growth factor on the lymphocyte-endothelium interactions: identification of caveolin-1 and nitric oxide as control points of endothelial cell anergy. *J. Immunol.* 2007. 178. 1505-1511.
  10. Buckanovich R.J., Facciabene A., Kim S. et al. Endothelin B receptor mediates the endothelial barrier to T cell homing to tumors and disables immune therapy. *Nat. Med.* 2008. 14. 28-36.
  11. Shrimali R.K., Yu Z., Theoret M.R., Chinnasamy D., Restifo N.P., Rosenberg S.A. Antiangiogenic agents can increase lymphocyte infiltration into tumor and enhance the effectiveness of adoptive immunotherapy of cancer. *Cancer Res.* 2010. 70. 6171-6180.
  12. Rosenberg S.A., Packard B.S., Abersold P.M. et al. Use of tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin-2 in the immunotherapy of patients with metastatic melanoma. A preliminary report. *N. Engl. J. Med.* 1988. 319. 1676-1680.
  13. Huang J., Khong H.T., Dudley M.E. et al. Survival, persistence, and progressive differentiation of adoptively transferred tumor-reactive T cells associated with tumor regression. *J. Immunother.* 2005. 28. 258-267.
  14. Powell D.J., Dudley M.E., Robbins P.F., Rosenberg S.A. Transition of late-stage effector T cells to CD27+ CD28+ tumor-reactive effector memory T cells in humans after adoptive cell transfer therapy. *Blood.* 2005. 105. 241-250.
  15. Wu R., Forget M.A., Chacon J. et al. Adoptive T-cell therapy using autologous tumor-infiltrating lymphocytes for metastatic melanoma: current status and future outlook. *Cancer J.* 2012. 18. 160-175.
  16. Tran K.Q., Zhou J., Durlinger K.H. et al. Minimally cultured tumor-infiltrating lymphocytes display optimal characteristics for adoptive cell therapy. *J. Immunother.* 2008. 31. 742-751.
  17. Hall M.L., Liu H., Malafa M. et al. Expansion of tumor-infiltrating lymphocytes (TIL) from human pancreatic tumors. *J. Immunother. Cancer.* 2016. 4.
  18. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011. 144. 646-674.
  19. Vogelstein B., Papadopoulos N., Velculescu V.E., Zhou S., Diaz L.A., Kinzler K.W. Cancer genome landscapes. *Science.* 2013. 339. 1546-1558.
  20. Galluzzi L., Chan T.A., Kroemer G., Wolchok J.D., López-Soto A. The hallmarks of successful anticancer immunotherapy. *Sci. Transl. Med.* 2018. 10.
  21. Majzner R.G., Mackall C.L. Clinical lessons learned from the first leg of the CAR T cell journey. *Nat. Med.* 2019. 25. 1341-1355.
  22. Sharma P., Hu-Lieskovan S., Wargo J.A., Ribas A. Primary, Adaptive, and Acquired Resistance to Cancer Immunotherapy. *Cell.* 2017. 168. 707-723.
  23. Anderson K.G., Stromnes I.M., Greenberg P.D. Obstacles Posed by the Tumor Microenvironment to T cell Activity. A Case for Synergistic Therapies. *Cancer. Cell.* 2017. 31. 311-325.
  24. Schumacher T.N., Schreiber R.D. Neoantigens in cancer immunotherapy. *Science.* 2015. 348. 69-74.
  25. Titov A., Zmievskaya E., Ganeeva I. et al. Adoptive Immunotherapy beyond CAR T-Cells. *Cancers (Basel).* 2021. 13. 1-23.
  26. Bedognetti D., Spivey T.L., Zhao Y. et al. CXCR3/CCR5 pathways in metastatic melanoma patients treated with adoptive therapy and interleukin-2. *Br. J. Cancer.* 2013. 109. 2412-2423.
  27. Mikucki M.E., Fisher D.T., Matsuzaki J. et al. Non-redundant requirement for CXCR3 signalling during tumoricidal T-cell trafficking across tumour vascular checkpoints. *Nat. Commun.* 2015. 6.
  28. van Kooyk Y., van de Wiel-Van Kemenade P., Weder P., Kuijpers T.W., Figdor C.G. Enhancement of LFA-1-mediated cell adhesion by triggering through CD2 or CD3 on T lymphocytes. *Nature.* 1989. 342. 811-813.
  29. Burbach B.J., Medeiros R.B., Mueller K.L., Shimizu Y. T-cell receptor signaling to integrins. *Immunol. Rev.* 2007. 218. 65-81.
  30. Mirenda V., Jarmin S.J., David R. et al. Physiologic and aberrant regulation of memory T-cell trafficking by the costimulatory molecule CD28. *Blood.* 2007. 109. 2968-2977.
  31. Cameron B.J., Gerry A.B., Dukes J. et al. Identification of a Titin-derived HLA-A1-presented peptide as a cross-reactive target for engineered MAGE A3-directed T cells. *Sci. Transl. Med.* 2013. 5.
  32. Morgan R.A., Chinnasamy N., Abate-Daga D. et al. Cancer regression and neurological toxicity following anti-MAGE-A3 TCR gene therapy. *J. Immunother.* 2013. 36. 133-151.
  33. Pajjens S.T., Vledder A., Loiero D. et al. Prognostic image-based quantification of CD8CD103 T cell subsets in high-grade serous ovarian cancer patients. *Oncoimmunology.* 2021. 10.
  34. Kim Y., Shin Y., Kang G.H. Prognostic significance of CD103+ immune cells in solid tumor: a systemic review and meta-analysis. *Sci. Rep.* 2019. 9.
  35. Bösmüller H.C., Wagner P., Peper J.K. et al. Combined immunoscore of CD103 and CD3 identifies long-term survivors in high-grade serous ovarian cancer. *International Journal of Gynecological Cancer.* 2016. 26. 671-679.
  36. Mann J.E., Smith J.D., Birkeland A.C. et al. Analysis of tumor-infiltrating CD103 resident memory T-cell content in recurrent laryngeal squamous cell carcinoma. *Cancer Immunology, Immunotherapy.* 2019. 68. 213-220.
  37. Wang B., Wu S., Zeng H. et al. CD103+ Tumor Infiltrating Lymphocytes Predict a Favorable Prognosis in Urothelial Cell Carcinoma of the Bladder. *Journal of Urology.* 2015. 194. 556-562.
  38. Zhong J., Qin Y., Yu P. et al. The Landscape of the Tumor-Infiltrating Immune Cell and Prognostic Nomogram in Colorectal Cancer. *Front Genet.* 2022. 13. 891270.
  39. Solomon B., Young R.J., Bressel M. et al. Identification of an excellent prognosis subset of human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer patients by quantification of intratumoral CD103+ immune cell abundance. *Ann. Oncol.* 2019. 30. 1638-1646.
  40. Hewavisenti R., Ferguson A., Wang K. et al. CD103+ tumor-resident CD8+ T cell numbers underlie improved patient survival in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J. Immunother. Cancer.* 2020. 8.
  41. Hu W., Sun R., Chen L., Zheng X., Jiang J. Prognostic significance of resident CD103 + CD8 + T cells in human colorectal cancer tissues. *Acta Histochem.* 2019. 121. 657-663.
  42. Edwards J., Wilmott J.S., Madore J. et al. CD103 + Tumor-Resident CD8 + T Cells Are Associated with Improved Survival in Immunotherapy-Naïve Melanoma Patients and Expand Significantly During Anti-PD-1 Treatment. *Clin. Cancer Res.* 2018. 24. 3036-3045.
  43. Han L., Gao Q.L., Zhou X.M. et al. Characterization of CD103+ CD8+ tissue-resident T cells in esophageal squamous cell carcinoma: may be tumor reactive and resurrected by anti-PD-1 blockade. *Cancer Immunology, Immunotherapy.* 2020. 69. 1493-1504.

44. Cognac S., Malenica I., Mezquita L. et al. CD103+CD8+ TRM Cells Accumulate in Tumors of Anti-PD-1-Responder Lung Cancer Patients and Are Tumor-Reactive Lymphocytes Enriched with Tc17. *Cell Rep. Med.* 2020. 1.
45. Ahmadvand S., Faghih Z., Montazer M. et al. Importance of CD45RO+ tumor-infiltrating lymphocytes in post-operative survival of breast cancer patients. *Cell Oncol. (Dordr.)*. 2019. 42. 343-356.
46. Hwang C., Lee S.J., Lee J.H. et al. Stromal tumor-infiltrating lymphocytes evaluated on H&E-stained slides are an independent prognostic factor in epithelial ovarian cancer and ovarian serous carcinoma. *Oncol. Lett.* 2019. 17. 4557-4565.
47. James F.R., Jiminez-Linan M., Alsop J. et al. Association between tumour infiltrating lymphocytes, histotype and clinical outcome in epithelial ovarian cancer. *BMC Cancer*. 2017. 17.
48. Salgado R., Denkert C., Campbell C. et al. Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Associations With Pathological Complete Response and Event-Free Survival in HER2-Positive Early-Stage Breast Cancer Treated With Lapatinib and Trastuzumab. A Secondary Analysis of the NeoALTTO Trial. *JAMA Oncol.* 2015. 1. 448-455.
49. Luen S.J., Salgado R., Fox S. et al. Tumour-infiltrating lymphocytes in advanced HER2-positive breast cancer treated with pertuzumab or placebo in addition to trastuzumab and docetaxel: a retrospective analysis of the CLEOPATRA study. *Lancet Oncol.* 2017. 18. 52-62.
50. Denkert C., von Minckwitz G., Brase J.C. et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and response to neoadjuvant chemotherapy with or without carboplatin in human epidermal growth factor receptor 2-positive and triple-negative primary breast cancers. *Journal of Clinical Oncology*. 2015. 33. 983-991.
51. Kim R.S., Song N., Gavin P.G. et al. Stromal Tumor-infiltrating Lymphocytes in NRG Oncology/NSABP B-31 Adjuvant Trial for Early-Stage HER2-Positive Breast Cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2019. 111. 867-871.
52. Fuchs T.L., Sioson L., Sheen A. et al. Assessment of Tumor-infiltrating Lymphocytes Using International TIL Working Group (ITWG) System Is a Strong Predictor of Overall Survival in Colorectal Carcinoma. A Study of 1034 Patients. *Am. J. Surg. Pathol.* 2020. 44.
53. Treatment with tumor-infiltrating lymphocytes (TIL) versus ipilimumab for advanced melanoma. Results from a multicenter, randomized phase III trial. *OncologyPRO*. <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress/treatment-with-tumor-infiltrating-lymphocytes-til-versus-ipilimumab-for-advanced-melanoma-results-from-a-multicenter-randomized-phase-iii-trial> (27 September 2022, date last accessed).
54. Tran G.T., Hodgkinson S.J., Carter N. et al. Autoantigen specific IL-2 activated CD4 + CD25 + T regulatory cells inhibit induction of experimental autoimmune neuritis. *J. Neuroimmunol.* 2020. 341.
55. Conlon K.C., Miljkovic M.D., Waldmann T.A. Cytokines in the Treatment of Cancer. *J. Interferon Cytokine Res.* 2019. 39. 6-21.
56. Lowery F.J., Krishna S., Yossef R. et al. Molecular signatures of antitumor neoantigen-reactive T cells from metastatic human cancers. *Science*. 2022. 375. 877-884.
57. Robertson J., Salm M., Dangl M. Adoptive cell therapy with tumour-infiltrating lymphocytes: the emerging importance of clonal neoantigen targets for next-generation products in non-small cell lung cancer. *Immuno-Oncology Technology*. 2019. 3. 1-7.
58. Kim S.P., Vale N.R., Zacharakis N. et al. Adoptive Cellular Therapy with Autologous Tumor-Infiltrating Lymphocytes and T-cell Receptor-Engineered T Cells Targeting Common p53 Neoantigens in Human Solid Tumors. *Cancer Immunol. Res.* 2022. 10. 932-946.

Отримано/Received 19.01.2023

Рецензовано/Revised 03.02.2023

Прийнято до друку/Accepted 07.02.2023 ■

O.Yu. Nikolaieva

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

### Tumor-infiltrating lymphocytes: new challenges of immunotherapy for solid tumors

**Abstract.** Tumor-infiltrating lymphocytes (TIL) are lymphocytes localized in tumor tissue. After isolation, screening and amplifying ex vivo, they are injected back into the patient's body and have a specific tumor-killing effect. Because TIL have not been genetically modified and come from the patient's body, there are usually relatively few adverse reactions, which is an advantage of TIL treatment. In recent years, the therapeutic effect of TIL on solid tumors has begun to attract more and more attention of oncologists. However, the development of TIL the-

rapy has slowed down due to limitations of the immune micro-environment and antigen mutations. This article considers the overall progress in TIL investigation, biological characteristics, methods of enhancing the therapeutic effect of tumor-infiltrating lymphocytes, their role in various tumors, current achievements in clinical trials, and general perspectives of this type of therapy.

**Keywords:** tumor-infiltrating lymphocytes; immunotherapy; tumor; solid tumors

УДК 616-006.6-079.8:611.441:615.849:618.19-006

DOI: <https://doi.org/10.22141/2663-3272.6.1.2023.85>

Білич М.О.

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

Державна установа «Національний інститут хірургії і трансплантології ім. О.О. Шалімова» НАМН України, м. Київ, Україна

## Новітні методики біопсії сторожового лімфатичного вузла при раку молочної залози

**Резюме.** Одним із головних етапів встановлення діагнозу первинного раку молочної залози (РМЗ) є оцінка статусу лімфатичних вузлів (ЛВ). Даний показник великою мірою впливає на тактику лікування та має важливе прогностичне значення, однак через низьку специфічність ультразвукового та цитологічного досліджень хірургічне стадіювання пахових ЛВ залишається невід'ємним етапом хірургічного лікування РМЗ. За допомогою регіонарної лімфодисекції можливо вірогідно виключити наявність ознак метастатичного ураження пахових ЛВ. Зважаючи на високий ризик розвитку післяопераційних ускладнень з боку верхньої кінцівки після даної процедури, близько 20 років назад було впроваджено більш диференційований підхід щодо хірургічного стадіювання пахових ЛВ — інтраопераційну біопсію сторожового лімфатичного вузла (БСЛВ), яка передбачає подвійне маркування сторожового лімфатичного вузла за допомогою радіоізоотопу та синього барвника. Попри високу діагностичну точність комбінованого методу БСЛВ, використання радіоактивної речовини пов'язане з низькою труднощів організаційно-технічного характеру, а синій барвник може викликати низьку небажаних побічних явищ у вигляді пігментації шкіри у місці його введення та розвитку алергічних реакцій. Недоліки техніки подвійного маркування ЛВ є обмежуючими факторами для широкого впровадження БСЛВ у рутинну клінічну практику в усьому світі, що стало підґрунтям для розробки нових методик її виконання. У цьому огляді було проаналізовано опубліковані дані щодо двох новітніх методик БСЛВ — маркування ЛВ за допомогою суперпарамагнітних наночастинок оксиду заліза (СПОЗ) та за допомогою флюоресцентної лімфографії з використанням індоціаніну зеленого (ІЦЗ). Кількість публікацій на цю тему щороку зростає, і все більше даних свідчить на користь високого потенціалу БСЛВ за допомогою СПОЗ та БСЛВ за допомогою ІЦЗ та їхні шанси доповнити список стандартних методів хірургічного стадіювання пахових ЛВ у пацієнтів з РМЗ з клінічно негативними ЛВ. Було розглянуто аспекти практичного застосування кожного методу — техніка виконання, діагностична цінність, переваги та недоліки та економічна ефективність.

**Ключові слова:** рак молочної залози; лімфатичні вузли; біопсія

### Вступ

При раку молочної залози (РМЗ) статус лімфатичних вузлів (ЛВ) — незалежний від інших характеристик пухлини показник поширеності злоякісного процесу, який має важливе прогностичне та предиктивне значення [1].

На етапі визначення стадії первинного РМЗ статус ЛВ оцінюється за допомогою клінічного огляду, ультразвукового дослідження та, у випадку сумнівних результатів останнього, за допомогою цитологічного дослідження матеріалу тонкоголкової аспіраційної біопсії. Однак виключити факт метастатичного ура-

ження ЛВ на основі негативних результатів усіх цих досліджень неможливо, оскільки цим методам притаманна низька специфічність [2, 3]. Отже, у зв'язку з браком високоспецифічних методик визначення статусу регіонарних ЛВ протягом тривалого часу з метою встановлення поширеності процесу при оперативному втручанні з приводу РМЗ у всіх випадках виконувалась регіонарна лімфодисекція (РЛД), яка передбачала видалення пахових ЛВ I–III рівнів з їх подальшим гістологічним дослідженням. Проте суттєвим негативним наслідком даної процедури є висока частота післяопераційних ускладнень з боку верхньої кінцівки на сто-

© «Практична онкологія» / «Practical oncology» («Praktična onkologija»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Білич Марія Олегівна, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна; e-mail: mashabilych@gmail.com; контактний тел.: +38(063)5965930

For correspondence: Mariya Bilich, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: mashabilych@gmail.com; phone: +38(063)5965930

роні проведення РЛД у вигляді парестезій, обмеженої рухливості кінцівки, інфекцій післяопераційної рани, сером пахвової ділянки та лімфедими, що, безумовно, негативно впливає на якість життя пацієнток [4].

1985 року В. Fisher і співавт. опублікували результати одного з перших масштабних проспективних досліджень щодо відсутності позитивного впливу РЛД на прогноз пацієнток з ранніми стадіями захворювання та клінічно негативними ЛВ [5]. Однак успішне впровадження диференційованого підходу у хірургічне лікування первинного РМЗ у пацієнток з клінічно негативними ЛВ було можливим тільки за наявності чітких критеріїв для вибору обмежених за обсягом лімфодисекцій. Оскільки, згідно з концепцією, сторожові ЛВ — це перша група ЛВ на шляху лімфатичного відтоку від пухлини, як такий критерій було впроваджено інтраопераційну біопсію сторожового ЛВ (БСЛВ), за результатами якої питання про необхідність виконання РЛД у повному обсязі вирішується безпосередньо під час оперативного втручання.

Чітко визначити, який саме ЛВ є сторожовим, лише на основі його анатомічного положення практично неможливо, тому паралельно з упровадженням самої БСЛВ впроваджувалися техніки для ідентифікації сторожового ЛВ (СЛВ). У 1993 році вперше було опубліковано дані щодо успішного маркування СЛВ за допомогою міченого  $mTc99$  радіоізоотопу (РІ), у 1994 році — щодо високої частоти ідентифікації СЛВ за допомогою введення синього барвника (СБ) (метиленовий синій/патентований синій/ізульфат синій) [6, 7].

Надалі було встановлено, що одночасне застосування РІ та СБ дозволяє найбільш точно ідентифікувати СЛВ, і з 1998 року метод подвійного маркування став загальноприйнятим стандартом БСЛВ [8, 9]. Саме з використанням цього методу в низці масштабних досліджень, завдяки яким БСЛВ увійшла в щоденну клінічну практику усього світу, було остаточно доведено безпечність менш радикального підходу до хірургічного лікування пацієнток з ранніми стадіями РМЗ та клінічно негативними ЛВ [10, 11].

Техніка БСЛВ з використанням РІ полягає у введенні розчину з радіоізоотопом у субареоларну/періареоларну ділянку молочної залози в умовах радіологічного відділення за добу або щонайменше за 6 годин до оперативного втручання (може додатково виконуватися лімфосцинтиграфія для визначення проєкції маркованого радіоізоотопом СЛВ на шкіру), після чого, уже під час операції, у ту ж ділянку вводиться СБ і для поширення барвника лімфатичними шляхами упродовж 5 хвилин здійснюються масажні рухи в ділянці ін'єкції барвника. Місце виконання пахвового доступу визначається за допомогою детектора гамма-випромінювання, який потім повторно застосовується безпосередньо в тканині пахвової підшкірно-жирової клітковини. Усі ЛВ, у яких було зареєстровано випромінювання за допомогою детектора та які набули синього забарвлення за рахунок СБ, вилучаються для гістологічного дослідження [12].

При метааналізі 69 досліджень, у які загалом було включено близько 6000 пацієнток, яким була виконана

БСЛВ з використанням РІ та СБ, рівень ідентифікації ЛВ становив понад 90 %, а частота хибнонегативних результатів — менше ніж 10 % [13]. Однак водночас із такими високими показниками метод подвійного маркування пов'язаний з низкою труднощів, у першу чергу обумовлених необхідністю застосування радіоактивної речовини, — введення РІ в умовах радіологічного відділення за добу до оперативного втручання, особливості його зберігання, особливості утилізації як самого РІ, так і білизни та інших витратних матеріалів, що використовуються під час проведення процедури, негативний вплив радіаційного випромінювання на медичний персонал та пацієнта, висока вартість РІ, неодноразова доступність до радіоізоотопів у різних країнах із законодавчих причин [14]. Усі ці фактори унеможливають уніфіковане застосування цього методу в усьому світі, через що в деяких центрах БСЛВ виконується лише за допомогою СБ [15–17]. Однак при цьому методі рівень ідентифікації ЛВ становить 83 %, а частота хибнонегативних результатів — більше ніж 10 %, при цьому застосування СБ пов'язане з виникненням алергічних реакцій та пігментацією шкіри (ПШ) [13, 18].

Протягом 20 років з моменту впровадження подвійного маркування СЛВ за допомогою РІ та СБ цей метод вважається золотим стандартом БСЛВ [19]. За цей час було розроблено чимало нових технік, які не передбачають використання радіоактивної речовини й при цьому за своєю специфічністю та чутливістю не поступаються традиційному методу БСЛВ.

Метою цього огляду став аналіз даних щодо прогностичної та предиктивної цінності нових високотехнологічних методик маркування СЛВ при оперативних втручаннях з приводу ранніх стадій РМЗ у пацієнток з клінічно негативними ЛВ. Було проаналізовано опубліковані дані щодо БСЛВ з використанням суперпарамагнітних наночастинок оксиду заліза (СПОЗ) та БСЛВ за допомогою флюоресцентної лімфографії та використанням індоціаніну зеленого та висвітлено основні аспекти їх практичного застосування з урахуванням переваг та недоліків кожного методу.

## **БСЛВ з використанням наночастинок суперпарамагнітного оксиду заліза** **Валідність методу та техніка його виконання**

Наночастинки суперпарамагнітного оксиду заліза — це частинки розміром від 10 до 100 нм. Уперше їх було застосовано як сполуку для посилення контрасту при магнітно-резонансній томографії (МРТ) печінки, оскільки при внутрішньовенному введенні СПОЗ захоплюються клітинами Купфера (спеціалізовані макрофаги печінки) та іншими фагоцитами ретикуло-ендотеліальної системи (селезінка, кістковий мозок), після чого вивільнене з них залізо утилізується за тими ж фізіологічними механізмами гомеостазу, що й інше залізо організму [20].

БСЛВ за допомогою СПОЗ при оперативних втручаннях з приводу РМЗ за своїми методами та етапами виконання багато в чому подібна до БСЛВ за допомогою РІ та СБ. Розчин, який містить у своєму складі наночастинки, вводять безпосередньо в субареолар-



ну/ретроареоларну/перитуморальну ділянку молочної залози щонайменше за 20 хв до виконання пахового доступу та вилучення ЛВ, після чого 5 хвилин виконуються масажні рухи в ділянці ін'єкції [21]. При місцевому введенні, більшою мірою завдяки механічному току лімфи, наночастинки потрапляють у ЛВ першого порядку, після чого основна частина заліза, що вивільнилось, захоплюється макрофагами лімфатичних синусів, що суттєво не впливає на функцію цих клітин та не несе за собою негативних віддалених наслідків [22, 23].

Для визначення локалізації маркованих ЛВ та, відповідно, ділянки, у якій необхідно зробити доступ для їх вилучення, використовується портативний ручний детектор магнітного сигналу. На момент використання детектора необхідно вилучити з операційного поля усі залізна хірургічні інструменти та замінити їх на інструменти, вироблені з пластику. Після того як доступ було виконано, магнітометр повторно застосовується вже безпосередньо в тканині пахової підшкірно-жирової клітковини. Ідентифіковані за допомогою цього метода ЛВ вилучаються, і отриманий матеріал направляється на експрес-біопсію. Окрім магнітного сигналу, який реєструється за допомогою магнітометра, процес ідентифікації та вилучення ЛВ спрощується завдяки їх коричнево-жовтому забарвленню внаслідок накопичення заліза [21].

При БСЛВ як СПОЗ використовуються схвалені для клінічного застосування препарати з діаметром покритих карбоксидекстраном наночастинок до 60 нм. Найбільш часто використовуються спеціальні лімфотропні розчини — Sienna+® (2 мл, розведені в 3 мл фізіологічного розчину) або Magtrace® (2 мл, не потребує розведення). Також можливе застосування ферукарботрану (Resovist®), однак з огляду на те, що за своїм призначенням це препарат, який використовується як контрастна речовина при МРТ, Sienna+® та Magtrace® набули більш широкого застосування, оскільки їх було розроблено та схвалено саме для виконання БСЛВ [21, 24–26].

Разом зі спеціальними розчинами СПОЗ було розроблено портативний детектор магнітного сигналу SentiMag®, також є опубліковані дані щодо застосування схожих за принципом роботи магнітометрів, розроблених на базі окремих центрів [21, 24, 26].

Наявність в анамнезі алергічних реакцій до заліза та/або декстрану, хвороб надлишкового накопичення заліза, водіїв ритму або інших металовмісних приладів у грудній стінці є протипоказанням до проведення цієї процедури [14].

Клінічну точність (clinical performance) БСЛВ за допомогою СПОЗ було підтверджено в низці досліджень, метою яких було довести, що цей метод є не менш точним, ніж БСЛВ за допомогою РІ та СБ (non-inferiority trials). Дизайн усіх цих досліджень передбачав одночасне введення СПОЗ та РІ з/без СБ [21, 24–30].

Характеристики кожного з нових малоінвазивних методів БСЛВ порівняно з характеристиками традиційного подвійного маркування було проаналізовано та систематизовано в метааналізі, згідно з результатами якого БСЛВ з використанням СПОЗ, відповідно до основних клінічних характеристик (рівень ідентифіка-

ції, частота хибнонегативних результатів), є не гіршим методом, ніж стандартна техніка з використанням лише РІ, або РІ та СБ, або лише СБ (рівень ідентифікації СЛВ для СПОЗ — 97,4 % [95% СІ 96,3–98,60 %], для РІ та СБ — 96,7 % [95% СІ 94,3–99,1 %]; частота хибнонегативних результатів для СПОЗ — 4,0 % [95% СІ 1,9–6,1 %], для РІ та СБ — 5,5 % [95% СІ 0,9–10,2 %]). У когорту метааналізу було включено найбільш вірогідні результати вищезгадуваних досліджень, і, відповідно, ці дані дозволяють зробити цілком обґрунтовані висновки щодо клінічної точності БСЛВ з використанням наночастинок порівняно з традиційним методом [31].

Суттєвим недоліком досліджень не меншої ефективності (non-inferiority trials) є те, що СПОЗ та РІ з/або без СБ застосовуються одночасно, що може суттєво вплинути на кінцеві результати діагностичної точності саме БСЛВ із СПОЗ.

А. Karakatsanis і співавт. (2017) опублікували результати першого проспективного дослідження, дизайн якого передбачав наявність двох груп учасників, у кожній з яких використовувався лише один метод БСЛВ (pragmatic trial) — або лише з РІ (159 процедур), або лише зі СПОЗ (184 процедури), при використанні останнього передбачалось введення СБ у тих випадках, коли, на думку хірурга, магнітний сигнал для визначення ділянки пахового доступу був незадовільним (барвник було застосовано під час 92 процедур). Згідно з результатами цього дослідження рівень ідентифікації СЛВ становив 95,6 % у когорті СПОЗ та 96,9 % у когорті РІ ( $P = 0,537$ ); додавання СБ не впливало на рівень ідентифікації; кількість вилучених ЛВ та рівень їх ідентифікації в групі СПОЗ становили 1,26 та 93,5 % [95% СІ 89,5–96,1 %] відповідно, у групі РІ — 1,70 та 96,9 % [95% СІ 86,3–93,3 %] відповідно. При статистичному порівнянні було встановлено різницю між кількістю вилучених ЛВ в обох групах ( $p < 0001$ ), однак у рівні ідентифікації ЛВ різниці між групами не було ( $p = 0,177$ ). Також автори публікації вказують, що з усіх 92 випадків застосування СБ у групі СПОЗ це поєднання було необхідним лише в 4 випадках, при цьому найчастіше СБ застосовувався на початку дослідження, а після кращого опанування хірургами техніки БСЛВ зі СПОЗ барвник практично не вводився [32].

Також у 2019 році було опубліковано дані ретроспективного аналізу БСЛВ з використанням лише СПОЗ у 328 пацієнток, згідно з якими рівень ідентифікації СЛВ становив 98,8 % [33]. У цьому ж році було опубліковано результати проспективного дослідження щодо БСЛВ лише з використанням нового препарату СПОЗ, який не вимагає додаткового розведення у фізіологічному розчині. У когорті дослідження було включено 104 пацієнтки, рівень ідентифікації СЛВ становив 99 % [95% СІ 0,97–1,01], у середньому при кожній процедурі було вилучено 2 ЛВ (0–4) [34].

### **Переваги та недоліки методу**

СПОЗ — це речовина з магнітними властивостями, однак завдяки цьому методу об'єднуються основні принципи БСЛВ як за допомогою РІ, так і за допомогою СБ.

Магнітний сигнал від СПОЗ може визначитися більше ніж 30 діб після їх введення в тканину молочної залози, завдяки чому розчин для маркування можна вводити або безпосередньо в операційному залі щонайменше за 20 хвилин до виконання пахвового доступу, або за 7–14 діб до оперативного втручання в амбулаторних умовах. Більш тривалий період між оперативним втручанням та введенням СПОЗ не впливає на точність БСЛВ, при цьому у випадку змін у хірургічному графіку немає потреби скасовувати операцію, навіть якщо розчин для маркування вже було введено [32]. БСЛВ із використанням РІ також передбачає введення розчину для ідентифікації ЛВ напередодні оперативного втручання, однак не більше ніж за добу та в умовах радіологічного відділення. Останній фактор суттєво впливає на тривалість цього процесу — час, витрачений на передопераційну підготовку до БСЛВ (власне введення розчину для маркування ЛВ) з використанням СПОЗ становить у середньому 5 хвилин, з використанням РІ — майже 1,5 години (якщо не виконується лімфосцинтиграфія — 1 годину) [35].

Також при введенні СПОЗ в амбулаторних умовах під час оперативного втручання на цю процедуру не витрачається додатковий час, необхідний для введення СБ при стандартному подвійному маркуванні СЛВ. При цьому, хоча ідентифікація ЛВ у першу чергу здійснюється на основі наявності магнітного сигналу, процес визначення локалізації маркованих ЛВ спрощується ще й завдяки їх коричневому забарвленню, як і при візуальному визначенні маркованих ЛВ при використанні СБ [29].

БСЛВ з використанням СПОЗ дозволяє уникнути всіх труднощів, пов'язаних із застосуванням радіоактивної речовини при подвійному маркуванні, однак, як і СБ, введення СПОЗ пов'язане з пігментацією шкіри молочної залози в ділянці ін'єкції. У різних дослідженнях дані щодо частоти виникнення та персистенції цього побічного явища є досить варіабельними. Залежно від дослідження ПШ було зареєстровано в 16,3–47,3 % випадків БСЛВ із СПОЗ, у більшості з яких ступінь пігментації знижувався протягом наступних 6 місяців [25, 28–30, 36, 37]. В одному дослідженні, дизайн якого передбачав тривалі терміни спостереження за пацієнтками, наявність ПШ через рік після БСЛВ було зареєстровано у 8,6 % випадків [35]. При аналізі віддалених (середній термін спостереження — 25,5 місяця) післяопераційних наслідків 303 процедур БСЛВ за допомогою СПОЗ ПШ було зареєстровано в 15 % випадків; знадобилось у середньому 9 місяців для зменшення пігментації на 50 % та 18 місяців для повного її зникнення; найдовші періоди персистенції ПШ становили 22 та 24 місяці [37].

З метою зниження частоти виникнення ПШ було запропоновано техніку більш глибокого введення СПОЗ у тканину молочної залози — перитуморально (ПТ) [30]. Після трьох років спостереження за пацієнтками, яким було виконано БСЛВ, у когорті ретроареолярного введення СПОЗ одразу після оперативного втручання ПШ було зареєстровано в 67,3 % випадків, у когорті ПТ — у 37,8 %, середній розмір пігментації ста-

новив 16,3 та 6,8 см<sup>2</sup> відповідно; через рік після БСЛВ ПШ залишалась в 63,6 % пацієнток у когорті ретроареолярного введення та в 31,3 % пацієнток у когорті ПТ, через 3 роки — у 46,2 та 9,4 % пацієнток відповідно [38].

Також з метою зниження частоти виникнення та розмірів пігментації було запропоновано зменшити об'єм розчину СПОЗ, який вводиться в тканину молочної залози. Було розроблено препарат, який, на відміну від попередніх, не потребує додаткового розведення (після розведення 2 мл препарату СПОЗ в 3 мл фізіологічного розчину вводилося 5 мл розчину) й може вводитися в об'ємі 1,0 або 1,5 мл (Magtrace®). Надалі було продемонстровано, що об'єм розчину не впливає на рівень ідентифікації ЛВ, при цьому при субареолярному введенні частота появи ПШ через місяць після БСЛВ становила 60 % у когорті пацієнток, яким було введено 1 мл розчину, і 82,2 та 84,4 % у когорті пацієнток, яким було введено 1,5 та 2,0 мл розчину СПОЗ відповідно [39].

Таким чином, кожен з цих підходів дозволяє досить суттєво зменшити частоту появи ПШ. З огляду на спостереження щодо вищого рівня ідентифікації ЛВ при введенні СПОЗ за декілька діб до оперативного втручання, було досліджено вплив одночасно усіх цих трьох факторів як на результат БСЛВ, так і на частоту та розміри ПШ після процедури. Уведення розчину в передопераційному періоді (за 1–7 діб) у перитуморальну ділянку було пов'язане з вищим рівнем ідентифікації СЛВ (передопераційне введення препарату дозволяє СПОЗ акумулюватися в СЛВ, при цьому СПОЗ у лімфатичних протоках, які можуть бути причиною «магнітного шуму» під час виконання БСЛВ, вимиваються током лімфи); через 6 місяців після БСЛВ ПШ спостерігалася в 25,6 % пацієнток, яким СПОЗ було введено в день операції в періареолярну ділянку в об'ємі 1,5 мл, та в 18,4 % пацієнток, яким СПОЗ було введено в передопераційному періоді в ПТ ділянку в об'ємі 1,0 мл, розміри ПШ становили 13,4 та 11,2 см<sup>2</sup> відповідно [40].

Попередня сфера застосування СПОЗ позначилася ще на одному побічному явищі БСЛВ з використанням наночастинок, яке є специфічним саме для цього методу маркування ЛВ, — наявність артефактів у пахвовій ділянці на МРТ-зображеннях після БСЛВ. Уперше на цю тему в 2015 році було опубліковано дані щодо якості МРТ-зображень 6 пацієнток, яким раніше було виконано БСЛВ при оперативному втручанні з приводу РМЗ, — у 5 пацієнток були наявні артефакти у вигляді відсутнього сигналу, розміром більше ніж 5 мм (середній розмір артефакту 60,3 × 37,8 мм), усі артефакти розташовувалися субареолярно та поширювалися до периферії залози в радіальному напрямку [41]. 2017 року В. Krischer і співавт. опублікували дані щодо якості МРТ-зображень 24 пацієнток у середньому через 3,5 року після того, як їм було виконано БСЛВ з використанням СПОЗ. Згідно з результатами цього дослідження, чітко інтерпретувати дані знімків було можливо в 48 % випадків, якість зображення була низька, однак підлягала інтерпретації в 40 % випадків, інтерпретувати знімок було неможливо в 12 % випадків [42]. Інші фахівці також висловились про те, що вони зу-

стрічаються у своїй практиці з цим явищем, і опублікували клінічний випадок пацієнтки, якій було виконано секторальну резекцію пухлини та БСЛВ з ретроареоллярним введенням СПОЗ. Через рік після оперативного втручання на мамографії було виявлено підозріле утворення в тому ж квадранті, у якому було видалено пухлину. На МРТ-знімках без контрасту визначались залишки СПОЗ, однак після введення контрасту було чітко візуалізовано пухлину розміром 7 мм [43].

Наявність артефактів на МРТ-зображеннях може бути протипоказанням до проведення цього дослідження у пацієнок, яким за клінічними критеріями, окрім мамографії — основного методу місцевого контролю захворювання після завершення радикального лікування РМЗ, показано виконання МРТ молочних залоз.

Було опубліковано дані щодо оптимізації техніки виконання МРТ у цій когорті пацієнтів [44]. Незабаром очікуються результати двох досліджень щодо впливу перитуморального введення меншого об'єму розчину СПОЗ на якість МРТ-знімків (ISRCTN85167182 PostMAG MRI; ISRCTN11156955 SentiDose). При цьому основну частину введеного препарату буде видалено разом із пухлиною, що може знизити ризик залишку СПОЗ у тканині молочної залози [44].

### **БСЛВ за допомогою флуоресцентної лімфографії з індоціаніном зеленим** **Валідність методу та техніка його виконання**

У клінічній практиці флуоресцентне зображення вперше було застосовано для визначення локалізації пухлин головного мозку, після чого ця техніка набула широкого застосування в багатьох сферах, і в 1999 році було опубліковано перші дані щодо успішної ідентифікації СЛВ за допомогою флуоресцентної лімфографії при РМЗ [45–47].

Ідентифікація СЛВ за допомогою флуоресцентного зображення передбачає наявність джерела флуоресцентного сигналу та систему для його візуалізації [47]. Під джерелом флуоресцентного сигналу мається на увазі хімічна речовина, яка здатна поглинати світлові промені певної довжини та потім випромінювати ці ж світлові промені, як правило, іншої довжини. Найчастіше як така речовина застосовується індоціанін зелений (ІЦЗ) — йодовмісний барвник із флуоресцентними властивостями (здатен випромінювати флуоресцентний сигнал завдяки абсорбції світлових променів), який після введення в організм зв'язується з білками плазми крові [48]. Після цього спектр флуоресценції та випромінювання барвника змінюється на спектр ближнього інфрачервоного діапазону, який є невидимим для людського ока, тому для його візуалізації необхідна оптична система. Остання являє собою спеціальну камеру, яка є джерелом активуючого інфрачервоного випромінювання та реєструє флуоресценцію ІЦЗ у відповідь на інфрачервоне випромінювання, при цьому флуоресцентні зображення відображаються на дисплеї комп'ютера [47].

При БСЛВ за допомогою методу флуоресцентного зображення 0,5% розчин ІЦЗ вводиться в субареоллярну/періареоллярну ділянку квадранта, у якому розташована

пухлина або, менш часто, в перитуморальну ділянку; найчастіше розчин вводиться в об'ємі 1 мл (0,5–3 мл) [49–54]. ІЦЗ має дуже короткий період напіврозпаду, тому ідентифікацію ЛВ необхідно здійснювати впродовж 10 хв після його введення (метаболізм ІЦЗ відбувається в печінці, після чого барвник виводиться з організму в складі жовчі) [48]. Визначення місця для виконання пахового доступу здійснюється черезшкірно за допомогою камери для спектра ближнього інфрачервоного діапазону [48]. Найбільш широко використовуються камери Photodynamic Eye™ (PDE; Hamamatsu Photonics, Сідзуока, Японія) та mini-FLARE™ (Медичний центр Бет Ізраїль, Бостон, МА, США), також можливе застосування камер іншого виробництва, які значно поширені на ринку (SPYelite™ Novadaq Technologies Inc., Канада, Vitom Karl Storz, Німеччина тощо) [49, 55–57]. При візуалізації мічених барвником ЛВ за допомогою камери на екран комп'ютера виводяться флуоресцентні зображення поширення ІЦЗ лімфатичними шляхами від місця ін'єкції до пахової ділянки (при використанні деяких камер процедуру необхідно виконувати в умовах зменшеного освітлення операційного залу). Місце, у якому флуоресцентне зображення «обривається» або в якому чітко візуалізується перший на шляху лімфатичних потоків ЛВ, вважається місцем локалізації СЛВ, і в цій ділянці робиться позначка на шкірі. Також на шкірі позначаються самі лімфатичні протоки, аби при виконанні лімфодисекції не порушити їх цілісність та запобігти таким чином витіканню лімфи. Після цього виконується паховий доступ і за допомогою безперервної флуоресцентної візуалізації операційного поля визначається локалізація та проводиться вилучення маркованих ЛВ [54].

З моменту першої публікації щодо успішної ідентифікації СЛВ за допомогою флуоресцентної лімфографії з ІЦЗ була опублікована досить велика кількість досліджень щодо клінічних характеристик цього методу, у яких було підтверджено, що за своєю точністю цей метод є не гіршим за БСЛВ за допомогою РІ та СБ або лише РІ/лише СБ (non-inferiority trials) [49–51, 53, 55, 57–62]. Такі ж висновки були отримані в низці метааналізів щодо порівняння БСЛВ з ІЦЗ та стандартного методу [63–66].

Згідно з результатами метааналізу, про який згадувалося в розділі щодо валідності СПОЗ, при БСЛВ з використанням ІЦЗ рівень ідентифікації СЛВ та частота хибнонегативних результатів становлять 97,9 % [95% СІ 96,9–98,9 %] та 0,6 % [95% СІ –0,3–1,5 %] відповідно, при БСЛВ з використанням РІ та СБ ці показники становлять 96,7 % [95% СІ 94,3–99,1 %] та 5,5 % [95% СІ 0,9–10,2 %] відповідно [31]. Для оцінки ступеня переваги кожного нового методу БСЛВ над традиційними техніками визначалась поверхня під кривою загального ранжування (Surface under the cumulative ranking (SURCA)). Після ранжування за рівнем ідентифікації СЛВ та частотою хибнонегативних результатів БСЛВ з ІЦЗ, СПОЗ, лише РІ, РІ та СБ посідали 1, 2, 3 та 4-те місце відповідно [31].

В останньому метааналізі, опублікованому цього року, за своїми клінічними характеристиками БСЛВ з

використанням ІЦЗ була не гіршою за БСЛВ лише з РІ (відношення шансів (OR) 2,58; 95% СІ 0,35–19,08;  $p < 0,05$ ) та кращою за метод подвійного маркування (OR 4,22; 95% СІ 2,17–8,20;  $p < 0,001$ ) [66].

### Переваги та недоліки методу

Зараз відсутні рандомізовані контрольовані дослідження, у яких обидва методи (ІЦЗ та РІ із СБ) порівнювалися б окремо, тому слід зважати на те, що результати вже існуючих досліджень можуть бути частково спотворені через одночасне застосування обох технік [67]. Однак цей метод було розроблено невдовзі після впровадження традиційного стандартного маркування, і за цей період було опубліковано досить значну кількість даних, які з високою впевненістю свідчать про те, що ці методи однаково ефективні.

ІЦЗ притаманний високий профіль безпеки, він практично не викликає алергічних реакцій [47]. Дані про наявність специфічних побічних реакцій після БСЛВ з його використанням відсутні, при цьому даний метод не передбачає ані застосування радіоактивної речовини, ані синіх барвників, відповідно при флуоресцентній лімфографії відсутні усі труднощі та побічні явища, які пов'язані з традиційним подвійним маркуванням СЛВ. Т. Sugie і співавт. (2015) повідомляють про те, що побічні реакції після БСЛВ з ІЦЗ було зареєстровано в 2 % випадків (17 з 847 пацієнток), усі були помірного ступеня тяжкості та пов'язані з хірургічним втручанням, а не із самою процедурою БСЛВ [53].

Також особливість даного методу полягає в тому, що розчин для ідентифікації ЛВ вводиться безпосередньо під час оперативного втручання, і хірург має змогу візуально оцінити шляхи його поширення лімфатичними протоками. Це дозволяє найбільш точно визначити місце виконання пахового доступу на відміну від БСЛВ з РІ, коли локалізація маркованих ЛВ визначається за допомогою гамма-детектора на основі сигналу їх випромінювання.

Нещодавно С. Wang і співавт. (2021) опублікували результати одного з найбільш довготривалих спостережень (середній термін спостереження 5,6 року) щодо рівня безрецидивної виживаності та віддалених наслідків у пацієнток, яким було виконано БСЛВ з використанням ІЦЗ та СБ при оперативному втручанні з приводу первинного РМЗ з клінічно негативними ЛВ. У когорті пацієнток з негативними результатами БСЛВ ( $n = 777$ ) рецидив було зареєстровано в 0,64 % (5 пацієнток) випадків. Рівень 6-річної безрецидивної виживаності становив 93,5 % у когорті з негативними результатами БСЛВ та 91,3 % у когорті пацієнток з позитивними результатами БСЛВ ( $p = 0,21$ ). За одну процедуру БСЛВ у середньому було видалено 3 ЛВ. У когорті пацієнток з негативними результатами лімфедема спостерігалась у 2,1 % випадків, у пацієнток, яким було виконано РЛД, — в 14 % випадків ( $p < 0,001$ ) [68].

Також водночас із високими показниками точності БСЛВ із використанням ІЦЗ неодноразово повідомлялося про більшу кількість ЛВ, вилучених за одну процедуру, — у середньому 2,35 при маркуванні ІЦЗ та 1,72 при маркуванні РІ [69]. Ці спостереження було до-

сити важко інтерпретувати, оскільки були відсутні дані щодо тривалого спостереження за пацієнтками, яким було виконано БСЛВ з флуоресцентним зображенням без наступної РЛД. Однак вище наведені перші результати щодо тривалого спостереження за цією когортою пацієнток, згідно з якими частота виникнення лімфедми не пов'язана з більшою кількістю вилучених під час БСЛВ з ІЦЗ ЛВ. При використанні РІ частота лімфедми становить близько 3 %, при цьому ризик її виникнення збільшується з видаленням у середньому 6 ЛВ [70]. Схожі дані було отримано в дослідженні щодо застосування СПОЗ — поява лімфедми асоціювалась із вилученням у середньому 7,33 ЛВ, тоді як при вилученні 2,76 ЛВ ускладнень з боку верхньої кінцівки не спостерігалось [37]. Таким чином, наведені дані спростовують попередні застереження щодо негативних наслідків більшої кількості вилучених ЛВ під час БСЛВ з ІЦЗ стосовно рівня післяопераційних ускладнень.

### Економічна ефективність кожного методу та час, необхідний на опанування техніки їх виконання

У контексті впровадження нових методів БСЛВ у рутинну клінічну практику доцільно визначати криву опанування нової техніки даної процедури. D. Krag і співавт. (1998) вперше звернули увагу на пряму залежність успішного виконання БСЛВ із РІ від досвіду того, хто її виконує [71]. Для опанування техніки стандартного методу подвійного маркування СЛВ необхідно виконати 20–40 відповідних процедур [72, 73].

Чітко визначити кількість виконаних процедур, необхідних для опанування техніки БСЛВ зі СПОЗ або ІЦЗ, досить важко. Спеціалісти, які виконують маркування СЛВ за допомогою нових методик, вже мають досвід проведення БСЛВ стандартним методом, тому дані щодо кривих навчання новим методикам БСЛВ можна вважати досить відносними.

Зважаючи на подібність усіх етапів виконання та технічних аспектів подвійного маркування та методу з використанням СПОЗ, більшість фахівців стверджують, що необхідно досить небагато часу, аби оволодіти новим методом [28, 29]. Thill et al. зазначають, що крива навчання техніці БСЛВ зі СПОЗ у середньому становить 3–4 процедури [74].

Техніка маркування СЛВ за допомогою флуоресцентного барвника мало в чому подібна до стандартного методу БСЛВ, у зв'язку з чим деякі робочі групи вказують, що для належного опанування техніки БСЛВ з ІЦЗ необхідно виконати близько 10–20 відповідних процедур [75, 76].

Будь-яка нова техніка маркування СЛВ буде менш витратною порівняно зі стандартним методом, оскільки при БСЛВ як зі СПОЗ, так і з ІЦЗ не передбачається застосування радіоактивної речовини і, відповідно, немає необхідності скерування пацієнток в радіологічне відділення та залучення додаткового медичного персоналу. Однак у зв'язку з високою вартістю розчину СПОЗ та приладу для вимірювання магнітного сигналу вартість даного методу зменшується лише через ніве-

лювання усіх витрат, пов'язаних з уведенням РІ, тому економічна вигідність БСЛВ зі СПОЗ є досить невеликою [32, 77].

Водночас грошові витрати при БСЛВ з використанням флуоресцентного зображення суттєво менші порівняно зі стандартним методом, головним чином завдяки досить низькій вартості ІЦЗ та відсутності витрат, пов'язаних із застосуванням РІ [54]. При порівнянні економічної ефективності флуоресцентного методу з традиційним методом маркування СЛВ вартість БСЛВ з ІЦЗ становила близько 20 % вартості БСЛВ з РІ [78].

## Висновки

За декілька років застосування СПОЗ та ІЦЗ як сполук для маркування СЛВ у дослідженнях не меншої ефективності було доведено, що кожна з цих методик за своєю діагностичною цінністю є не гіршою за традиційний метод БСЛВ із використанням радіоізоотопу з синім барвником або без нього.

Опубліковано успішні результати декількох досліджень, дизайн яких передбачав застосування СПОЗ як єдиного методу маркування СЛВ. Стандартизація техніки виконання БСЛВ із СПОЗ є важливою умовою для широкого впровадження даного методу в клінічну практику, однак зараз триває декілька досліджень щодо корекції способів уведення СПОЗ, що може сприяти усуненню артефактів на МРТ-зображеннях та пігментації шкіри в місці ін'єкції СПОЗ. У зв'язку з цим, попри високу діагностичну цінність даного методу, важко чітко стверджувати про можливість його широкого практичного застосування.

БСЛВ з використанням флюоресценції ІЦЗ характеризується високим профілем безпеки, немає жодного повідомлення про побічні явища після виконання даної процедури. Ця техніка маркування СЛВ є найбільш економічно вигідним методом БСЛВ порівняно як з традиційною технікою, так і з технікою з використанням магнітних наночастинок. Єдиним обмеженням залишається відсутність досліджень, у яких ІЦЗ використовувався б як єдиний метод маркування СЛВ. Однак, згідно з результатами досліджень не меншої ефективності, немає підстав стверджувати, що даний метод є менш точним, ніж метод стандартного подвійного маркування, хоча, безумовно, наявність результатів прагматичних досліджень суттєво посприяє включенню методу БСЛВ з ІЦЗ до стандартних технік маркування СЛВ при РМЗ.

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

## Список літератури

1. Sopik V., Narod S.A. *The relationship between tumour size, nodal status and distant metastases: on the origins of breast cancer.* *Breast Cancer Res. Treat.* 2018. Vol. 170. № 3. P. 647-656. doi: 10.1007/s10549-018-4796-9.
2. Chen X. et al. *Feasibility of using negative ultrasonography results of axillary lymph nodes to predict sentinel lymph node metastasis*

*in breast cancer patients.* *Cancer Med.* 2018. Vol. 7. № 7. P. 3066-3072. doi: 10.1002/cam4.1606.

3. Rocha R.D., Girardi A.R., Pinto R.R., de Freitas V.A.R. *Axillary ultrasound and fine-needle aspiration in preoperative staging of axillary lymph nodes in patients with invasive breast cancer.* *Radiol. Bras.* 2015. Vol. 48. № 6. P. 345-352. doi: 10.1590/0100-3984.2014.0121.

4. Lucci A. et al. *Surgical complications associated with sentinel lymph node dissection (SLND) plus axillary lymph node dissection compared with SLND alone in the American College of Surgeons Oncology Group trial Z0011.* *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25. № 24. P. 3657-3663. doi: 10.1200/JCO.2006.07.4062.

5. Fisher B. et al. *Ten-Year Results of a Randomized Clinical Trial Comparing Radical Mastectomy and Total Mastectomy with or without Radiation.* *N. Engl. J. Med.* 1985 Mar. Vol. 312. № 11. P. 674-681. doi: 10.1056/NEJM198503143121102.

6. Chung A., Giuliano A.E. *Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer.* *Breast Compr. Manag. Benign Malig. Dis.* 2018. Vol. 220. № 3. P. 604-630.e6. doi: 10.1016/B978-0-323-35955-9.00042-8.

7. Krag A.N., Weaver D.L., Alex J.C., Fairbank J.T. *Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe.* *Surg. Oncol.* 1993. Vol. 2. № 6. P. 335-340. doi: 10.1016/0960-7404(93)90064-6.

8. Cox E. et al. *Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast cancer.* *Ann. Surg.* 1998. Vol. 227. № 5. P. 645-653. doi: 10.1097/00000658-199805000-00005.

9. Albertini J.J. et al. *Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer.* *J. Am. Med. Assoc.* 1996. Vol. 276(22). P. 1818-22.

10. Armando M., Giuliano E., Morrow M. *Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis.* *JAMA.* 2017. Vol. 318. № 10. P. 918-926. doi: 10.1001/jama.2017.11470.Effect.

11. Mansel R.E. et al. *Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: The ALMANAC trial.* *J. Natl. Cancer Inst.* 2006. Vol. 98. № 9. P. 599-609. doi: 10.1093/jnci/djj158.

12. Gupta V. et al. *A Randomized Trial Comparing the Efficacy of Methylene Blue Dye Alone Versus Combination of Methylene Blue Dye and Radioactive Sulfur Colloid in Sentinel Lymph Node Biopsy for Early Stage Breast Cancer Patients.* *Indian J. Surg. Oncol.* 2020. Vol. 11. № 2. P. 216-222. doi: 10.1007/s13193-019-01023-3.

13. Kim T., Giuliano A.E., Lyman G.H. *Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: A metaanalysis.* *Cancer.* 2006. Vol. 106. № 1. P. 4-16. doi: 10.1002/cncr.21568.

14. Goyal A. *New Technologies for Sentinel Lymph Node Detection.* *Breast Care.* 2018. Vol. 13. № 5. P. 349-353. doi: 10.1159/000492436.

15. Yang A. et al. *Current Status and Factors Influencing Surgical Options for Breast Cancer in China: A Nationwide Cross-Sectional Survey of 110 Hospitals.* *Oncologist.* 2020. Vol. 25. № 10. doi: 10.1634/theoncologist.2020-0001.

16. Leong S.P.L. et al. *Is Breast cancer the same disease in Asian and Western countries?* *World J. Surg.* 2010. Vol. 34. № 10. P. 2308-2324. doi: 10.1007/s00268-010-0683-1.

17. Rescigno J., Zampell J.C., Axelrod D. *Patterns of axillary surgical care for breast cancer in the era of sentinel lymph node bi-*

- opsy. *Ann. Surg. Oncol.* 2009. Vol. 16. № 3. P. 687-696. doi: 10.1245/s10434-008-0195-5.
18. Peek M.C.L., Kovacs T., Baker R., Hamed H., Kothari A., Douek M. Is blue dye still required during sentinel lymph node biopsy for breast cancer? *Ecancermedalscience.* 2016. Vol. 10. P. 1-9. doi: 10.3332/ecancer.2016.674.
19. Brackstone M. et al. Management of the Axilla in Early-Stage Breast Cancer: Ontario Health (Cancer Care Ontario) and ASCO Guideline. *J. Clin. Oncol.* 2021. Vol. 39. № 27. P. 3056-3082. doi: 10.1200/jco.21.00934.
20. Wang Y.X.J., Idée J.M. A comprehensive literatures update of clinical researches of superparamagnetic resonance iron oxide nanoparticles for magnetic resonance imaging. *Quant. Imaging Med. Surg.* 2017. Vol. 7. № 1. P. 88-122. doi: 10.21037/qims.2017.02.09.
21. Thill M. et al. The Central-European SentiMag study: Sentinel lymph node biopsy with superparamagnetic iron oxide (SPIO) vs. Radioisotope. *Breast.* 2014. Vol. 23. № 2. P. 175-179. doi: 10.1016/j.breast.2014.01.004.
22. Johnson L., Pinder S.E., Douek M. Deposition of superparamagnetic iron-oxide nanoparticles in axillary sentinel lymph nodes following subcutaneous injection. *Histopathology.* 2013. Vol. 62. № 3. P. 481-486. doi: 10.1111/his.12019.
23. Pedro L., Harmer Q., Mayes E., Shields J.D. Impact of Locally Administered Carboxydextran-Coated Super-Paramagnetic Iron Nanoparticles on Cellular Immune Function. *Small.* 2019. Vol. 15. № 20. doi: 10.1002/smll.201900224.
24. Taruno K. et al. Multicenter clinical trial on sentinel lymph node biopsy using superparamagnetic iron oxide nanoparticles and a novel handheld magnetic probe. *J. Surg. Oncol.* 2019. Vol. 120. № 8. P. 1391-1396. doi: 10.1002/jso.25747.
25. Alvarado M.D. et al. SentimagIC: A Non-inferiority Trial Comparing Superparamagnetic Iron Oxide Versus Technetium-99m and Blue Dye in the Detection of Axillary Sentinel Nodes in Patients with Early-Stage Breast Cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2019. Vol. 26. № 11. P. 3510-3516. doi: 10.1245/s10434-019-07577-4.
26. Shiozawa M. et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer using superparamagnetic iron oxide and a magnetometer. *Breast Cancer.* 2013. Vol. 20. № 3. P. 223-229. doi: 10.1007/s12282-011-0327-9.
27. Piñero-Madrona A. et al. Superparamagnetic iron oxide as a tracer for sentinel node biopsy in breast cancer: A comparative non-inferiority study. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2015. Vol. 41. № 8. P. 991-997. doi: 10.1016/j.ejso.2015.04.017.
28. Rubio T. et al. The superparamagnetic iron oxide is equivalent to the Tc99 radiotracer method for identifying the sentinel lymph node in breast cancer. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2015. Vol. 41. № 1. P. 46-51. doi: 10.1016/j.ejso.2014.11.006.
29. Karakatsanis A. et al. The Nordic SentiMag trial: a comparison of super paramagnetic iron oxide (SPIO) nanoparticles versus Tc99 and patent blue in the detection of sentinel node (SN) in patients with breast cancer and a meta-analysis of earlier studies. *Breast Cancer Res. Treat.* 2016. Vol. 157. № 2. P. 281-294. doi: 10.1007/s10549-016-3809-9.
30. Ghilli M. et al. The superparamagnetic iron oxide tracer: a valid alternative in sentinel node biopsy for breast cancer treatment. *Eur. J. Cancer Care (Engl).* 2017. Vol. 26. № 4. doi: 10.1111/ecc.12385.
31. Mok W., Tan S.M., Zheng Q., Shi L. Network meta-analysis of novel and conventional sentinel lymph node biopsy techniques in breast cancer. *BJS Open.* 2019. Vol. 3. № 4. P. 445-452. doi: 10.1002/bjs.50157.
32. Karakatsanis A. et al. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles as the sole method for sentinel node biopsy detection in patients with breast cancer. *Br. J. Surg.* 2017. Vol. 104. № 12. P. 1675-1685. doi: 10.1002/bjs.10606.
33. Man V., Wong T.T., Co M., Suen D., Kwong A. Sentinel Lymph Node Biopsy in Early Breast Cancer: Magnetic Tracer as the Only Localizing Agent. *World J. Surg.* 2019. Vol. 43. № 8. P. 1991-1996. doi: 10.1007/s00268-019-04977-1.
34. Vural V., Yılmaz O.C. The Turkish SentiMAG feasibility trial: preliminary results. *Breast Cancer.* 2020. Vol. 27. № 2. P. 261-265. doi: 10.1007/s12282-019-01016-8.
35. Ku F., Karsten M.M. Original Article — Breast Oncology. A Pilot Study Evaluating the Effects of Magtrace Ó for Sentinel Node Biopsy in Breast Cancer Patients Regarding Care Process Optimization. Reimbursement, Surgical Time, and Patient Comfort Compared With Standard Techn. 2021. Vol. 99. P. 3232-3240. doi: 10.1245/s10434-020-09280-1.
36. Houpeau J., Chauvet M., Fran C., Guillemain S.O.I.S. Sentinel Lymph Node Identification Using Superparamagnetic Iron Oxide Particles Versus Radioisotope: The French Sentimag Feasibility Trial. *J. Surg. Oncol.* 2016 Apr. Vol. 113(5). P. 501-507. doi: 10.1002/jso.24164.
37. Szyluk K. Analysis of Postoperative Complications After 303 Sentinel Lymph Node Identification Procedures Using the SentiMag® Method in Breast Cancer Patients. *Med. Sci. Monit.* 2019. Vol. 29(25). P. 3154-3160. doi: 10.12659/MSM.912758.
38. Wärnberg F. et al. Long-Term Outcome After Retro-Areolar Versus Peri-Tumoral Injection of Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles (SPIO) for Sentinel Lymph Node Detection in Breast Cancer Surgery. *Ann. Surg. Oncol.* 2019. Vol. 26. № 5. P. 1247-1253. doi: 10.1245/s10434-019-07239-5.
39. Rubio T., Rodríguez-Revuelto R., Espinosa-Bravo M., Siso C., Rivero J., Esgueva A. A randomized study comparing different doses of superparamagnetic iron oxide tracer for sentinel lymph node biopsy in breast cancer: The SUNRISE study. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2020. Vol. 46. № 12. P. 2195-2201. doi: 10.1016/j.ejso.2020.06.018.
40. Hersi A.F. et al. Article optimizing dose and timing in magnetic tracer techniques for sentinel lymph node detection in early breast cancers: The prospective multicenter sentidose trial. *Cancers (Basel).* 2021. Vol. 13. № 4. P. 1-11. doi: 10.3390/cancers13040693.
41. Huizing E., Anninga B., Young P., Monypenny I., Hall-Craggs M., Douek M. 4. Analysis of void artefacts in post-operative breast MRI due to residual SPIO after magnetic SLNB in SentiMAG Trial participants. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2015. Vol. 41. № 6. P. S18. doi: 10.1016/j.ejso.2015.03.005.
42. Krischer B., Forte S., Niemann T., Kubik-Huch R.A., Leo C. Feasibility of breast MRI after sentinel procedure for breast cancer with superparamagnetic tracers. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2018. Vol. 44. № 1. P. 74-79. doi: 10.1016/j.ejso.2017.11.016.
43. Karakatsanis A., Obondo C., Abdsaleh S., Hersi A.F., Eriksson S., Wärnberg F. Optimisation of breast MRI compatibility after sentinel node biopsy with paramagnetic tracers. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2018. Vol. 44. № 5. P. 731-732. doi: 10.1016/j.ejso.2018.01.241.
44. Forte S., Kubik-Huch R.A., Leo C. Improvement in breast magnetic resonance imaging after a sentinel procedure for breast cancer with superparamagnetic tracers. *Eur. J. Radiol. Open.* 2019. Vol. 6. P. 215-219. doi: 10.1016/j.ejro.2019.05.006.

45. Moore G.E., Peyton W.T., French L.A., Walker W.W. The Clinical Use of Fluorescein in Neurosurgery: The localization of brain tumors. *J. Neurosurg.* 1948 Jul. Vol. 5. № 4. P. 392-398. doi: 10.3171/JNS.1948.5.4.0392.
46. Motomura K. et al. Sentinel node biopsy in breast cancer. *Breast Cancer.* 1999. Vol. 6. № 4. P. 289-291. doi: 10.1007/BF02966441.
47. Zheng Y. et al. Fluorescence-guided surgery in cancer treatment: current status and future perspectives. *Ann. Transl. Med.* 2019. Vol. 7. № S1. P. S6-S6. doi: 10.21037/atm.2019.01.26.
48. Reinhart B., Huntington C.R., Blair L.J., Heniford B.T., Augenstein V.A. Indocyanine Green: Historical Context, Current Applications, and Future Considerations. *Surg. Innov.* 2016. Vol. 23. № 2. P. 166-175. doi: 10.1177/1553350615604053.
49. Coufal O., Fait V. Use of indocyanine green and the HyperEye system for detecting sentinel lymph nodes in breast cancer within a population of European patients: A pilot study. *World J. Surg. Oncol.* 2016. Vol. 14. № 1. P. 1-6. doi: 10.1186/s12957-016-1060-9.
50. Ballardini B. et al. The indocyanine green method is equivalent to the <sup>99m</sup>Tc-labeled radiotracer method for identifying the sentinel node in breast cancer: A concordance and validation study. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2013. Vol. 39. № 12. P. 1332-1336. doi: 10.1016/j.ejso.2013.10.004.
51. Samorani D. et al. The use of indocyanine green to detect sentinel nodes in breast cancer: A prospective study. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2015. Vol. 41. № 1. P. 64-70. doi: 10.1016/j.ejso.2014.10.047.
52. Grischke M., Röhm C., Hahn M., Helms G., Brucker S., Wallwiener D. ICG Fluorescence Technique for the Detection of Sentinel Lymph Nodes in Breast Cancer: Results of a Prospective Open-label Clinical Trial. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2015. Vol. 75. № 9. P. 935-940. doi: 10.1055/s-0035-1557905.
53. Sugie T. et al. Evaluation of the Clinical Utility of the ICG Fluorescence Method Compared with the Radioisotope Method for Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2016. Vol. 23. № 1. P. 44-50. doi: 10.1245/s10434-015-4809-4.
54. Somashekhar S.P. et al. Can Low-cost Indo Cyanine Green Fluorescence Technique for Sentinel Lymph Node Biopsy Replace Dual Dye (Radio-colloid and Blue Dye) Technique in Early Breast Cancer: A Prospective Two-arm Comparative Study. *Clin. Breast Cancer.* 2020. Vol. 20. № 5. P. e576-e583. doi: 10.1016/j.clbc.2020.03.013.
55. Mazouni C. et al. Prospective evaluation of the limitations of near-infrared imaging in detecting axillary sentinel lymph nodes in primary breast cancer. *Breast J.* 2018. Vol. 24. № 6. P. 1006-1009. doi: 10.1111/tbj.13123.
56. Papathelemis T. et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer Patients by Means of Indocyanine Green Using the Karl Storz VITOM® Fluorescence Camera. *Biomed. Res. Int.* 2018. Vol. 2018. P. 11-13. doi: 10.1155/2018/6251468.
57. Verbeek P.R. et al. Near-infrared fluorescence sentinel lymph node mapping in breast cancer: A multicenter experience. *Breast Cancer Res. Treat.* 2014. Vol. 143. № 2. P. 333-342. doi: 10.1007/s10549-013-2802-9.
58. Mieog S.D. et al. Toward optimization of imaging system and lymphatic tracer for near-infrared fluorescent sentinel lymph node mapping in breast cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2011. Vol. 18. № 9. P. 2483-2491. doi: 10.1245/s10434-011-1566-x.
59. Wang Z. et al. Comparison of indocyanine green fluorescence and methylene blue dye in the detection of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Gland Surg.* 2020. Vol. 9. № 5. P. 1495-1501. doi: 10.21037/gss-20-671.
60. Valente S.A., Al-Hilli Z., Radford D.M., Yanda C., Tu C., Grobmyer S.R. Near Infrared Fluorescent Lymph Node Mapping with Indocyanine Green in Breast Cancer Patients: A Prospective Trial. *J. Am. Coll. Surg.* 2019. Vol. 228. № 4. P. 672-678. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2018.12.001.
61. Schaafsma B.E. et al. Clinical trial of combined radio- and fluorescence-guided sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Br. J. Surg.* 2013. Vol. 100. № 8. P. 1037-1044. doi: 10.1002/bjs.9159.
62. Van Der Vorst J.R. et al. Randomized comparison of near-infrared fluorescence imaging using indocyanine green and <sup>99m</sup>Tc-technetium with or without patent blue for the sentinel lymph node procedure in breast cancer patients. *Ann. Surg. Oncol.* 2012. Vol. 19. № 13. P. 4104-4111. doi: 10.1245/s10434-012-2466-4.
63. Sugie T., Ikeda T., Kawaguchi A., Shimizu A., Toi M. Sentinel lymph node biopsy using indocyanine green fluorescence in early-stage breast cancer: a meta-analysis. *Int. J. Clin. Oncol.* 2017. Vol. 22. № 1. P. 11-17. doi: 10.1007/s10147-016-1064-z.
64. Goonawardena J., Yong C., Law M. Use of indocyanine green fluorescence compared to radioisotope for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Am. J. Surg.* 2020. Vol. 220. № 3. P. 665-676. doi: 10.1016/j.amjsurg.2020.02.001.
65. Xiong L. et al. Indocyanine green fluorescence-guided sentinel node biopsy: A meta-analysis on detection rate and diagnostic performance. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2014. Vol. 40. № 7. P. 843-849. doi: 10.1016/j.ejso.2014.02.228.
66. Yin R., Ding L.Y., Wei Q.Z., Zhou Y., Tang G.Y., Zhu X. Comparisons of ICG-fluorescence with conventional tracers in sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: A meta-analysis. *Oncol. Lett.* 2021. Vol. 21. № 2. doi: 10.3892/ol.2020.12375.
67. Kedrzycki S., Elson D.S., Leff D.R. ASO Author Reflections: Fluorescence-Guided Sentinel Node Biopsy for Breast Cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2021. Vol. 28. № 7. P. 3749-3750. doi: 10.1245/s10434-020-09344-2.
68. Wang C. et al. Long-term follow-up results of fluorescence and blue dye guided sentinel lymph node biopsy in early breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2021. Vol. 188. № 2. P. 361-368. doi: 10.1007/s10549-021-06196-6.
69. Thongvitokomarn S., Polchai N. Indocyanine green fluorescence versus blue dye or radioisotope regarding detection rate of sentinel lymph node biopsy and nodes removed in breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Asian Pacific J. Cancer Prev.* 2020. Vol. 21. № 5. P. 1187-1195. doi: 10.31557/APJCP.2020.21.5.1187.
70. Goldberg J.I., Riedel E.R., Morrow M., Van Zee K.J. Morbidity of sentinel node biopsy: Relationship between number of excised lymph nodes and patient perceptions of lymphedema. *Ann. Surg. Oncol.* 2011. Vol. 18. № 10. P. 2866-2872. doi: 10.1245/s10434-011-1688-1.
71. England T.N. *Journal Medicine*®. 1998. P. 941-946.
72. Cox C.E. et al. Learning curves for breast cancer sentinel lymph node mapping based on surgical volume analysis. *J. Am. Coll. Surg.* 2001. Vol. 193. № 6. P. 593-600. doi: 10.1016/S1072-7515(01)01086-9.
73. Clarke D. The Learning Curve in Sentinel Node Biopsy: The ALMANAC Experience. *Ann. Surg. Oncol.* 2004. Vol. 11. № 3 (suppl.). P. 211S-215S. doi: 10.1245/aso.2004.12.924.
74. Thill M. et al. Response to Barranger E, Ihrai T, response to the article by Thill et al. The Central-European SentiMag study: Sentinel lymph node biopsy with supermagnetic iron oxide (SPIO) vs.

radioisotope. *The Breast*. 2014. Vol. 23(2). P. 175-9; *Breast*. 2014. Vol. 23. № 5. P. 692-692. doi: 10.1016/j.breast.2014.07.001.

75. Ngó C. et al. Indocyanine green for sentinel lymph node detection in early breast cancer: Prospective evaluation of detection rate and toxicity — The FLUOBREAST trial. *Breast J*. 2020. Vol. 26. № 12. P. 2357-2363. doi: 10.1111/tbj.14100.

76. Hirche C., Mohr Z., Kneif S., Murawa D., Hünerbein M. High rate of solitary sentinel node metastases identification by fluorescence-guided lymphatic imaging in breast cancer. *J. Surg. Oncol*. 2012. Vol. 105. № 2. P. 162-166. doi: 10.1002/jso.22075.

77. Shams S., Lippold K., Blohmer J.U., Röhle R., Kühn F., Karsten M.M. A Pilot Study Evaluating the Effects of Magtrace® for

Sentinel Node Biopsy in Breast Cancer Patients Regarding Care Process Optimization, Reimbursement, Surgical Time, and Patient Comfort Compared With Standard Technetium99. *Ann. Surg. Oncol*. 2021. Vol. 28. № 6. P. 3232-3240. doi: 10.1245/s10434-020-09280-1.

78. Cattin F. et al. Icg Versus 99tc in Breast Surgery-How to Match Quality Health Care and Costs Reduction: A Cost Effectiveness Study. *J. Cancer Sci. Ther*. 2017. Vol. 09. № 02. P. 10-13. doi: 10.4172/1948-5956.1000439.

Отримано/Received 07.02.2023

Рецензовано/Revised 17.02.2023

Прийнято до друку/Accepted 27.02.2023 ■

М.О. Bilych

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

State Institution "O.O. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

### Novel methods of sentinel lymph node biopsy in breast cancer

**Abstract.** In breast cancer (BC), axillary lymph node (LN) status determines treatment strategy and has an important prognostic value, hence evaluation of metastatic involvement of axillary LN is an essential part of primary BC diagnosis. Axillary surgical staging remains the standard of care in patients with clinically node-negative BC since it is not possible to exclude LN metastatic involvement solely based on axillary ultrasonography and fine-needle aspiration results due to the low specificity of these methods. The best diagnostic accuracy regarding axillary LN status could be achieved with its dissection. However, the latter is associated with significantly increased risk of postoperative arm morbidity on the operated site, which has led to the introduction of sentinel lymph node biopsy (SLNB) 20 years ago. The standard SLNB method implies dual LN mapping technique with radioisotope and vital blue dye. In context of SLNB drawbacks, the main issues of dual mapping method

are related to the necessity of radioactive substance use, and skin pigmentation and severe allergic reaction associated with blue dye injection. Therefore, SLNB could not be performed in routine clinical practice universally, which led to the investigation of novel SLNB techniques that could overcome all concerns related to the dual LN mapping. The main aim of these review was to analyze the currently available literature regarding two promising sentinel LN mapping methods — SLNB with superparamagnetic iron oxide nanoparticles and SLNB with indocyanine green fluorescence imaging. Based on the growing body of evidence, each of these methods has a great potential to be clinically relevant, hence the focus of these review was to emphasize the practical aspects of their use, specifically the procedure technique, learning curve, clinical utility, benefits and drawbacks, and cost effectiveness.

**Keywords:** breast cancer; lymph nodes; biopsy



УДК 618.11-089.87

DOI: <https://doi.org/10.22141/2663-3272.6.1.2023.86>

Харченко К.В., Поступаленко О.В., Теміров Е.Е.

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

Комунальне некомерційне підприємство «Київський міський клінічний онкологічний центр», м. Київ, Україна

## Критерії вибору пацієнок з поширеним раком яєчника для циторедуктивного хірургічного втручання (огляд літератури)

**Резюме.** Оптимальний підхід до лікування пацієнок із пізніми стадіями раку яєчників — головне питання онкогінекології. Сучасні рекомендації вказують на важливість досягнення повної або оптимальної циторедукції, а також доцільність призначення передопераційної хіміотерапії пацієнткам з низькою ймовірністю її виконання. Загальноприйняті критерії відбору пацієнок для виконання первинної циторедукції та неоад'ювантної хіміотерапії відсутні. У цій статті систематизовані наявні дані про прогнозування результатів хірургічного лікування пацієнок на підставі низки клініко-інструментальних факторів.

**Ключові слова:** рак яєчників; первинна циторедукція; інтервальна циторедукція; неоад'ювантна хіміотерапія; критерії відбору

### Вступ

Рак яєчника (РЯ) є шостим за поширеністю раком у жінок. У розвинутих країнах він вважається основною причиною смерті внаслідок гінекологічних злоякісних новоутворень із кількістю приблизно 22 000 нових випадків і 15 000 смертей на рік [1]. Тактика лікування при поширеному раку яєчника полягає в проведенні циторедуктивного хірургічного втручання (ЦХВ) і системної протипухлинної терапії. Найбільш тривалі показники загальної і безрецидивної виживаності відзначаються при досягненні повної циторедукції, яка потребує видалення всіх макроскопічних вогнищ пухлини. Будь-яка залишкова пухлина погіршує прогноз перебігу РЯ прямо пропорційно її розміру. Досягнення оптимальної або повної циторедукції на першому етапі лікування при поширеному РЯ не завжди технічно можливе у зв'язку з обсягом пухлинного ураження. Неоад'ювантна хіміотерапія (НХТ) дозволяє зменшити поширеність пухлинного процесу й збільшити ймовірність виконання ЦХВ у повному обсязі, полегшити його щодо технічних аспектів і знизити ризик післяопераційних ускладнень. Багато рандомізованих досліджень продемонстрували однакову ефективність

первинних та інтервальних ЦХВ. У цій статті подано аналіз доказової бази щодо критеріїв відбору пацієнок для виконання первинного та інтервального ЦХВ.

### Міжнародні рекомендації і дослідження

Рекомендації Національної мережі спеціалізованих онкологічних центрів (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) визначають первинну циторедукцію як оптимальний метод першого етапу лікування РЯ [2]. На думку експертів NCCN, передопераційна хіміотерапія є доцільною лише при вираженій дисемінації РЯ і/або незадовільному стані пацієнок щодо ЦХВ. Наголошується, що оцінювати можливість виконання первинної циторедукції має онкогінеколог. Міжнародні рекомендації (NCCN) не наводять жодних конкретизованих критеріїв відбору пацієнок для виконання первинної циторедукції або призначення передопераційної хіміотерапії при поширеному РЯ. Схожі рекомендації щодо ведення пацієнок на пізніх стадіях РЯ подані Європейською спільнотою онкогінекологів (ESGO), однак, на відміну від NCCN, експерти ESGO виділяють низку факторів, при яких оптимальна/повна

© «Практична онкологія» / «Practical oncology» («Praktična onkologija»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Поступаленко Олена Вікторівна, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна; e-mail: a.v.postupalenko@gmail.com; контактний тел.: +38 (066) 417 22 97.

For correspondence: Olena Postupalenko, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: a.v.postupalenko@gmail.com; phone +38 (066) 417 22 97.

циторедукція неможлива: дифузна інфільтрація кореня брижі та самої тонкої кишки, резекція якої призведе до синдрому короткої кишки, глибока інфільтрація шлунка й дванадцятипалої кишки, залучення в канцероматоз черевного сплетення, печінкових артерій і лівої шлункової артерії тощо [3].

У дослідженнях EORTC і CHORUS взяли участь 1220 жінок, які були включені в об'єднаний аналіз: 670 — з дослідження EORTC і 550 — з дослідження CHORUS. Випадковим чином 612 жінок було розподілено для отримання первинної циторедукції, а 608 — для отримання неоад'ювантної хіміотерапії. Середній термін спостереження становив 7,6 року. Середній вік пацієнток — 63 роки, а середній розмір найбільшої метастатичної пухлини на момент діагностики становив 8 см. Мали стадію II–IIIВ за FIGO 55 (5 %) жінок, 831 (68 %) мала стадію ПІС, а 230 (19 %) мали стадію IV. У всій популяції не було відзначено різниці в середньому загальному виживанні між пацієнтками, яким було виконано неоад'ювантну хіміотерапію і первинну циторедукцію (27,6 і 26,9 міс. відповідно;  $p = 0,586$ ). Середня загальна виживаність для пацієнток EORTC і CHORUS значно відрізнялася через 30,2 і 23,6 міс. (10,5–46,9) відповідно ( $p = 0,004$ ), але не була неоднорідною (Q Cochrane,  $p = 0,17$ ). Жінки із IV стадією захворювання мали значно кращі результати від інтервальної циторедукції порівняно з первинною циторедукцією (медіана виживаності без прогресування 10,6 і 9,7 міс. відповідно;  $p = 0,049$ ), при цьому пацієнтки з ПІС стадією РЯ і розмірами пухлинних вогнищ до 5 см мали перевагу від первинної циторедукції (медіана виживаності без прогресування 12,2 і 11,7 міс. відповідно,  $p = 0,017$ ) [4].

Результати досліджень EORTC та CHORUS зазнали значної критики через вагомі обмеження щодо виконання первинної циторедукції, тому нове рандомізоване дослідження TRUST (2019–2024 р.), яке включає 722 пацієнток, дасть відповідь на основне питання: чи перевершує первинне ЦХВ інтервальне після НХТ щодо загального виживання в пацієнток із поширеним раком яєчників [5].

## Критерії резектабельності пухлини

Пухлинні маркери, методи візуалізації і лапароскопічні дослідження були запропоновані для оптимального прогнозування можливості виконання ЦХВ. У деяких ранніх дослідженнях підвищення рівня пухлинних маркерів СА-125 і HE4 використовувалося як предиктор можливої оптимальної або субоптимальної циторедукції. Так, у 2000 р. Chi та співавтори показали, що ймовірність оптимальної циторедукції різко знижується при концентрації СА-125  $> 500$  Од/мл [6]. Також була створена модель CONATS, яка включала в себе такі параметри, як концентрація СА-125, HE4 і вік пацієнтки понад 60 років, однак вона не була валідована й показала низьку специфічність [7]. Пізніші дослідження доводять, що концентрація онкомаркерів перед оперативним лікуванням може відображати лише поширеність пухлини, але не дозволяє прогнозувати результати хірургічного лікування [8].

Інші дослідження запропонували дані візуалізації, зокрема томографії, для прогнозування неможливості оптимальної циторедукції. Серед таких критеріїв виділяють: ураження очеревини (потовщення  $> 4$  мм у  $> 2$  зонах), масивний асцит ( $> 2/3$  черевної порожнини за даними комп'ютерної томографії (КТ)), ураження лімфовузлів (надниркових і інфраренальних), ураження печінки, брижі кишечника, діафрагми або легень, наявність плеврального випоту [9]. Пізніше було засновано багато моделей на результатах інструментальних досліджень і клініко-лабораторних даних: R. Suidan і співавтори у 2014 р. створили модель, яка включала такі параметри [10]: вік пацієнтки  $\geq 60$  років (1 бал); концентрація СА-125 у плазмі крові  $\geq 500$  Од/мл (1 бал); загальний статус за шкалою ASA 3–4 бали (3 бали); збільшення супраренальних лімфатичних вузлів  $> 1$  см; дифузні адгезії і потовщення стінок тонкої кишки (1 бал за кожну ознаку); пухлинні вогнища  $> 1$  см поблизу селезінки; у брижі тонкої кишки; у корені верхньої брижової артерії (2 бали за кожну ознаку); метастази в малому сальнику  $> 1$  см (4 бали). Кожна з перерахованих ознак була асоційована з підвищенням ризику неоптимальної циторедукції ( $p < 0,05$ ). Ризик неоптимальної циторедукції при 0 балів становив лише 5 %, при 5–6 балах — 34 %, при  $\geq 9$  балах — 74 %. У 2017 р. корейські вчені H.M. Son та співавтори також створили клінічну модель для пацієнток з поширеним РЯ, яка включала зазначені вище КТ-ознаки, а також статус пацієнток за ECOG та індекс маси тіла (ІМТ) [11]. У 2018 р. була ще одна спроба створити універсальну модель відбору пацієнток для первинної циторедукції. У модель входили тільки чотири критерії: ІМТ  $30$  кг/м<sup>2</sup> (20 балів), концентрація СА-125  $> 500$  МО/л (25 балів), карциноматоз діафрагми і/або сальника за КТ (35 балів), позитивні паренхіматозні метастази за даними позитронно-емісійної томографії/КТ (20 балів). Відповідно до моделі первинна циторедукція вважається можливою при отриманні пацієнтками  $< 25$  балів із 100, передопераційна хіміотерапія була доцільною при кількості балів  $> 60$ , в інших випадках (25–60 балів) пропонується діагностична лапароскопія [12]. Головна проблема всіх створених моделей полягає у відсутності зовнішньої валідації, тому застосування їх у рутинній клінічній практиці закінчувалося невдало через низьку специфічність.

Неможливість прогнозування обсягу циторедукції за допомогою неінвазивних методів стало імпульсом щодо досліджень із застосування діагностичної лапароскопії у відборі пацієнток для проведення первинного ЦХВ. Найбільш відомою є шкала A. Fagotti (табл. 1), розроблена у 2006 р. Вона передбачає лапароскопічну оцінку поширеності РЯ для виділення пацієнток з низькою ймовірністю оптимальної циторедукції [13].

Автори дослідження вивчили роль різних прогностичних факторів і виявили, що пацієнтки з  $> 8$  балами за шкалою A. Fagotti мають вкрай низьку ймовірність оптимальної циторедукції (залишкова пухлина 1 см). Пізніше модель була проспективно валідована. У дослідженні із залученням 138 пацієнток з'ясовано, що при значеннях  $> 8$  балів за шкалою A. Fagotti ймовір-

ність оптимальної циторедукції була 0 %, а ймовірність експлоративної циторедукції досягла 40 %. Високий бал за шкалою A. Fagotti рівнозначний вираженій дисемінації РЯ, яка перешкоджає досягненню оптимальної або повної циторедукції [14]. У 2017 році були опубліковані результати рандомізованого дослідження, присвяченого ролі діагностичної лапароскопії в оцінці дисемінації захворювання при ПВ–IV стадіях РЯ (n = 201) за відсутності явних ознак нерезектабельності (віддалені метастази, крім плевриту й ураження пахових лімфовузлів, нерухомий пухлинний конгломерат у малому тазу, масивне ураження діафрагми й брижі, ураження супраренальних парааортальних лімфатичних вузлів) [14].

Рандомізація здійснювалась у групі первинного хірургічного лікування (n = 99) і групі діагностичної лапароскопії (n = 102). При підтвердженні резектабельності виконувалася первинна циторедукція, в іншому випадку призначалася передопераційна хімотерапія. Первинною кінцевою точкою була частота неоптимальної циторедукції. За результатами дослідження були сформовані наступні лапароскопічні критерії нерезектабельності пухлини, які увійшли в рекомендації ESGO:

— зливна дисемінація пухлини в черевній порожнині;

— поширена інфільтрація серозної оболонки кишечника або ураження брижі, що вимагають резекції понад 1,5 м кишки для досягнення повної циторедукції;

— масивне ураження очеревини на рівні діафрагми.

Первинна циторедукція була виконана у 63 (62 %) і 93 (94 %) пацієнток у групі лапароскопії і контрольній групі відповідно. Частота недоцільної лапаротомії становила 10 % у групі лапароскопії порівняно з 39 % у групі первинного хірургічного лікування (BP 0,25;  $p < 0,001$ ). У підгрупі з ПС–IV стадією РЯ (n = 140) «недоцільна лапаротомія» була виконана в 6 пацієнток у групі лапароскопії порівняно з 32 (46 %) у контрольній групі (BP 0,18;  $p < 0,001$ ); частота повної циторедукції становила 44 і 25 % відповідно ( $p = 0,006$ ) [15].

Також для опису перитонеального карциноматозу P. Jacquet і P. Sugarbaker ввели індекс перитонеального раку (PCI) для колоректального раку й мезотеліоми. Кожна ділянка отримує оцінку 0–3 на основі найбільшого розміру пухлини в кожній ділянці. Діапазон балів — від 0 до 39 [16]. При раку яєчників оцінка PCI все ще не є стандартом діагностики в клінічній практиці. Консенсус щодо межі значення PCI ще не визначений, але обговорювалися різні значення для вказівки на велику частоту недосягнення оптимальної циторедукції. A. Clusesa та співавтори припустили, що пацієнткам з РЯ із PCI понад 20 слід призначати НХТ через ризик ускладнень [17]. В. Lampe та співавт. припустили, що повної циторедукції може бути досягнуто до максимального PCI 25 балів [18]. Дослідження, які були проведені на початку 2000 р., що аналізували PCI як предиктор виживаності, запропонували нижчі граничні значення: 10 і 13 [19]. Але В. Jonsdottir та співавтори у 2021 р. довели, що досягнення оптимальної циторедукції можливе і при вищих балах PCI. У дослідженні взяли участь 167 пацієнток з III і IV стадією РЯ. Середній бал PCI для всіх жінок становив 22 (діапазон 3–37), але повну циторедукцію було також отримано для 67,2 % пацієнток з PCI понад 24, крім того, 28,6 % пацієнток із PCI понад 33 досягли повної циторедукції [20]. Отже, можна зробити висновок, що шанс досягнення оптимальної/повної циторедукції залежить не тільки від рівня PCI, але і від низки супутніх факторів (супутні захворювання, вік, ІМТ, статус ECOG), серед яких вагому роль відіграє технічне обладнання, досвід і професіоналізм медичних працівників.

## Висновки

Спираючись на вищезазначені дані, можна зробити висновок, що на даний час не існує стандартизованих критеріїв для відбору пацієнток з високим шансом досягнення повної та оптимальної циторедукції. Кожна пацієнтка потребує індивідуального підходу з розглядом персоналізованих факторів, які можуть вплинути на результати лікування. У будь-якому випадку рішення

Таблиця 1. Шкала A. Fagotti (2006)

Орган	2 бали	0 балів
Очеревина	Масивний канцероматоз чи дифузна міліарна дисемінація	Резектабельні частки канцероматозу
Діафрагма	Поширення по діафрагмі, наявність зливних вузлів	Незначне ураження діафрагми
Брижа	Великі вузли (> 1 см) чи ураження кореня брижі	Дрібні вузли, які можна видалити чи зробити коагуляцію
Великий сальник	Поширення пухлини до великої кривизни шлунка	Незначне ураження
Кишечник	Необхідність резекції	Резекція не потрібна
Шлунок	Проростання в стінки шлунка	Стінки шлунка не залучені
Печінка	Вогнища на поверхні	Печінка не залучена
> 8 балів — нерезектабельний пухлинний процес		
< 8 балів — потенційно резектабельний пухлинний процес		

ня про хірургічне втручання або неoad'ювантну хіміотерапію має приймати мультидисциплінарна команда, яка включає хірургічних і клінічних онкологів.

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

## Список літератури

1. Vitale S.G., Marilli I., Lodato M. et al. The role of cytoreductive surgery in advanced-stage ovarian cancer: a systematic review. *Updates Surg.* 2013. 65. 265-70.
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Ovarian Cancer, Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. Version 1, 2022.
3. European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) Guidelines for Ovarian Cancer Surgery. 2017.
4. Vergote I., Coens C. et al. Neoadjuvant chemotherapy versus debulking surgery in advanced tubo-ovarian cancers: pooled analysis of individual patient data from the EORTC 55971 and CHORUS trials. *The Lancet Oncology.* Vol. 19. Issue 12. P. 1680-1687.
5. Reuss A., du Bois A. et al. TRUST: Trial of Radical Up-front Surgical Therapy in advanced ovarian cancer (ENGOT ov33/AGO-OVAR OP7). *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2019 Oct. 29(8). 1327-1331. doi: 10.1136/ijgc-2019-000682. Epub 2019 Aug 15.
6. Chi D.S., Venkatraman E.S., Masson V., Hoskins W.J. The ability of preoperative serum CA-125 to predict optimal primary tumor cytoreduction in stage III epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol. Oncol.* 2000 May. Vol. 77(2). P. 227-231.
7. Lof P., van de Vrie R., Korse C.M. et al. Pre-operative prediction of residual disease after interval cytoreduction for epithelial ovarian cancer using HE4. *International Journal of Gynecologic Cancer.* 2019. 29. 1304-1310.
8. Chi D.S., Zivanovic O., Palayekar M.J., Eisenhauer E.L., Abu-Rustum N.R., Sonoda Y. et al. A contemporary analysis of the ability of preoperative serum CA-125 to predict primary cytoreductive outcome in patients with advanced ovarian, tubal and peritoneal carcinoma. *Gynecol. Oncol.* 2009 Jan. Vol. 112(1). P. 6-10.
9. Hu T.W.Y., Nie D., Gou J.H., Li Z.Y. Predictive significance of preoperative CT findings for suboptimal cytoreduction in advanced ovarian cancer: a meta-analysis. *Cancer Manag. Res.* 2018. 10. 2019-2030.
10. Suidan R.S., Ramirez P.T., Sarasohn D.M., Teitcher J.B., Mironov S. et al. A multicenter prospective trial evaluating the ability of preoperative computed tomography scan and serum CA-125 to predict suboptimal cytoreduction at primary debulking surgery for ad-

vanced ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancer. *Gynecol. Oncol.* 2014 Sep. Vol. 134(3). P. 455-461.

11. Son H.M., Kim S.H., Kwon B.R., Kim M.J., Kim C.S., Cho S.H. Preoperative prediction of suboptimal resection in advanced ovarian cancer based on clinical and CT parameters. *Acta Radiol.* 2017. 58(4). 498-504.

12. Chesnais M., Lecuru F., Mimouni M., Ngo C., Fauconier A., Huchon C. A pre-operative predictive score to evaluate the feasibility of complete cytoreductive surgery in patients with epithelial ovarian cancer. *PLoS ONE.* 2017. 12(11). e0187245.

13. Fagotti A., Ferrandina G., Fanfani F., Ercoli A., Lorusso D. A laparoscopy-based score to predict surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma: a pilot study. *Ann. Surg. Oncol.* 2006 Aug. Vol. 13(8). P. 1156-1161.

14. Fagotti A., Ferrandina G., Fanfani F., Garganese G., Vizzelli G. Prospective validation of a laparoscopic predictive model for optimal cytoreduction in advanced ovarian carcinoma. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008. Vol. 199(6). 642. e1-6.

15. Rutten M.J., van Meurs H.S., van de Vrie R., Gaarenstroom K.N., Naaktgeboren C.A., van Gorp T. et al. Laparoscopy to Predict the Result of Primary Cytoreductive Surgery in Patients With Advanced Ovarian Cancer: A Randomized Controlled Trial. *J. Clin. Oncol.* 2017 Feb. Vol. 35(6). P. 613-621.

16. Jacquet P., Sugarbaker P. Current methodologic for clinical assesment of patients with peritoneal carcinomatosis. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 1996. 15. 49-57.

17. Lluca A., Serra A., Rivadulla I., Gomez L., Escrig J., MUAPOS working group. Prediction of suboptimal cytoreductive surgery in patients with advanced ovarian cancer based on preoperative and intraoperative determination of the peritoneal carcinomatosis index. *World J. Surg. Oncol.* 2018. 16. 37.

18. Lampe B., Kroll N., Piso P., Forner D.M., Mallmann P. Prognostic significance of Sugarbaker's Peritoneal Cancer Index for the operability of ovarian carcinoma. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2015. 25. 135-44.

19. Elzarkaa A.A., Shaalan W., Elemam D., Mansour H., Melis M., Malik E. et al. Peritoneal Cancer Index as a predictor of survival in advanced-stage serous epithelial ovarian cancer: a prospective study. *J. Gynecol. Oncol.* 2018. 29. e47.

20. Jónsdóttir B., Lomnytska M., Poromaa I.S. et al. The Peritoneal Cancer Index is a Strong Predictor of Incomplete Cytoreductive Surgery in Ovarian Cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2021. 28. 244-251.

Отримано/Received 06.02.2023

Рецензовано/Revised 16.02.2023

Прийнято до друку/Accepted 26.02.2023 ■

K.V. Kharchenko, O.V. Postupalenko, E.E. Temirov  
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine  
Kyiv City Clinical Oncology Center, Kyiv, Ukraine

## Selection criteria for patients with advanced ovarian cancer for cytoreductive surgery (literature review)

**Abstract.** The optimal approach to the treatment of patients with late stages of ovarian cancer is the main issue of oncogynecology. Current recommendations indicate the importance of achieving complete or optimal cytoreduction, as well as the feasibility of prescribing preoperative chemotherapy to patients with a low probability of their completion. There are no generally accepted criteria

for selecting patients for primary cytoreduction and neoadjuvant chemotherapy. This article systematizes available data on predicting the results of surgical treatment of female patients based on a number of clinical and instrumental factors.

**Keywords:** ovarian cancer; primary cytoreduction; interval cytoreduction; neoadjuvant chemotherapy; selection criteria

## Сучасні підходи до неад'ювантної терапії аденокарциноми прямої кишки (огляд літератури)

**Резюме.** Колоректальний рак є другою за поширеністю локалізацією раку як серед чоловіків, так і серед жінок в Україні. Основним способом рецидиву раку прямої кишки є віддалене метастазування. Крім того, хірургічне лікування часом передбачає постійну колостомію, а також супроводжується певною частотою статевої та сечовидільної дисфункції. Ці фактори спонукають до пошуку кращих стратегій лікування, й однією з них може бути інтенсифікація передопераційної терапії. В огляді наведені результати тотальної неoad'ювантної терапії, яка являє собою поєднання хіміотерапії на основі оксаліплатину з довготривалою хіміопроменевою терапією або короткотривалою променевою терапією. Успіхи передопераційних методів лікування призвели до можливості розгляду неоперативного лікування як одного з варіантів подальшого ведення пацієнтів. У той же час актуальності набуває неoad'ювантна імунотерапія, оскільки таким чином можна досягти сильнішої імунної відповіді. Хоч поки що такий підхід не вважається стандартним, ранні результати низки досліджень у цій сфері є багатообіцяючими.

**Ключові слова:** тотальна неoad'ювантна терапія; індукційна хіміотерапія; консолідаційна хіміотерапія; стратегія «спостерігати і чекати»; неoad'ювантна імунотерапія

### Вступ

Колоректальний рак (КРР) є другою провідною причиною смерті від раку і другою за поширеністю локалізацією раку як серед чоловіків, так і серед жінок в Україні [1]. Протягом останнього десятиліття зниження смертності від раку прямої кишки сповільнилося через високий рівень віддалених метастазів (29–39 %) [2]. Незважаючи на застосування ад'ювантної післяопераційної хіміотерапії, у пацієнтів вдвічі частіше спостерігається метастазування, ніж повторний ріст пухлини на первинному місці [2, 3]. Це вказує на необхідність пошуку нових стратегій лікування.

Лікування пацієнтів значно відрізняється залежно від стадії та локалізації в прямій кишці. Більшість пацієнтів мають глибокі інвазивні пухлини, які вимагають більш обширної трансабдомінальної хірургії, такої як низька передня резекція (LAR) або абдомінотрансверсальна резекція (APR). Інші ж мають місцевопоширені пухлини, які спаяні або фіксовані до сусідніх структур, таких як крижі, бічні стінки таза, передміхурова залоза або сечовий міхур.

Пухлини у верхній і середній частині прямої кишки зазвичай можна лікувати за допомогою LAR, колоанального анастомозу та збереження анального сфінктера. Хоча кінцева аноректальна функція може бути недосконалою, ризик післяопераційної статевої та сечовидільної дисфункції зменшується завдяки збереженню тазових вегетативних нервів. Лікування аденокарцином у межах 5 см від анального краю створює серйозні проблеми. APR вважається стандартом хірургічного лікування в такому випадку, але передбачає постійну колостомію та високу частоту статевої та сечовидільної дисфункції.

Цей літературний огляд спрямований на визначення ролі та значення неoad'ювантних підходів у терапії аденокарциноми прямої кишки.

### Показання до неoad'ювантної терапії

На сьогодні із впевненістю можна визнати абсолютним показанням до неoad'ювантної терапії аденокарциноми прямої кишки cT3 і cT4 стадії. Крім того,

така терапія рекомендується у випадку cT1–2 стадії та клінічно позитивних лімфатичних вузлів, а також пухлин, що, за результатами передопераційної візуалізації, уражають мезоректальну фасцію та відповідно знижують імовірність досягнення чистих країв резекції.

Дані рандомізованих досліджень і метааналізу [4] свідчать про те, що передопераційна терапія пов'язана з більш сприятливим довгостроковим профілем токсичності та меншою кількістю місцевих рецидивів, ніж післяопераційна (ад'ювантна) терапія, причому показники загальної виживаності подібні. Таким чином, неoad'ювантне лікування демонструє кращий локальний контроль.

У той же час обговорюється оптимальне лікування аденокарциноми прямої кишки cT3N0. Ставиться під сумнів користь від передопераційної терапії для пацієнтів із пухлинами cT3N0, які не вражають мезоректальну фасцію, особливо якщо пухлина охоплює верхній відділ прямої кишки, оскільки в таких випадках спостерігаються низькі показники місцевих рецидивів після повної мезоректумектомії як початкового методу лікування в низці ретроспективних аналізів та досліджень [5–8].

З іншого боку, одна п'ята частина цих пацієнтів може бути недооцінена в процесі передопераційної візуалізації. За результатами мультицентрового дослідження за участю 188 пацієнтів з пухлинами cT3N0, які отримували передопераційну хіміопроменевою терапію (ХПТ), у 41 (22 %) було виявлено позитивні мезоректальні лімфатичні вузли в процесі операції [9]. Беручи до уваги ефект зниження стадії від ХПТ, можливо припустити, що у ще більшій кількості цих пацієнтів було б виявлено ураження вузлів (і було б рекомендовано проведення ад'ювантної терапії), якби першим етапом було хірургічне лікування.

Підхід до відбору пацієнтів із пухлинами прямої кишки cT3N0 для передопераційної терапії на основі глибини екстрамурального проникнення пухлини не входить до стандартів NCCN, але підтримується в рекомендаціях ESMO [10].

Низка досліджень показала, що пухлини T3 з екстрамуральною інвазією > 5 мм мають вищу частоту ураження лімфовузлів [11] і віддалених метастазів, а також нижчу канцерспецифічну виживаність порівняно з пухлинами, які мають глибину проникнення 5 мм або менше [12–14]. Тож на основі цих висновків можна припустити, що у вирішенні питання призначення неoad'ювантної терапії можна керуватися глибиною екстрамуральної інвазії [14, 15]. Рекомендації щодо лікування раку прямої кишки від Європейського товариства медичної онкології (ESMO) свідчать про те, що пацієнти з глибиною інвазії за межі власного м'язового шару 5 мм або менше є відповідними кандидатами для первинного хірургічного втручання, а не для неoad'ювантної терапії.

## Тотальна неoad'ювантна терапія

Для більшості пацієнтів з місцевопоширеним раком прямої кишки, які мають високий ризик резекції з позитивним краєм (тобто T4 пухлина або залучення ме-

зоректальної фасції, екстрамуральна венозна інвазія), а також для пацієнтів із явно позитивним ураженням вузлів і низько розташованою пухлиною прямої кишки може бути запропонована тотальна неoad'ювантна терапія (ТНТ), тобто хіміотерапія на основі оксаліплатину в поєднанні з довготривалою ХПТ або короткочасною променевою терапією (ПТ).

Обґрунтування використання ТНТ полягає в інтенсифікації неoad'ювантної терапії шляхом додавання хіміотерапії до ХПТ чи ПТ, що призводить до вищих показників резектабельності та повної патологічної відповіді.

Інші переваги містять покращення відповіді на системну терапію, покращення в частки пацієнтів, які закінчили хіміотерапію, та підвищення ймовірності збереження органів.

Важливим моментом є те, що в рандомізованих дослідженнях не було продемонстровано значного покращення загальної виживаності при застосуванні ТНТ порівняно зі стандартною передопераційною ПТ або ХПТ з подальшим хірургічним втручанням і ад'ювантною хіміотерапією. Результати метааналізів суперечливі.

Метааналіз семи досліджень, у яких порівнювали ТНТ з використанням довготривалої ХПТ плюс індукційна хіміотерапія з неoad'ювантною ХПТ з наступною ад'ювантною хіміотерапією (2416 пацієнтів, включно з двома рандомізованими дослідженнями ІІ фази, одним рандомізованим дослідженням ІІ фази, одним підгруповим аналізом дослідження ІІ фази, решта ретроспективні аналізи), дійшов висновку, що ТНТ приблизно подвоїла частоту повної патологічної відповіді (30 проти 15 %), а в трьох дослідженнях показник виживаності без рецидиву захворювання був у два рази вищим [16]. Не було суттєвої різниці у ймовірності проведення операції зі збереженням сфінктера (OR 1,06, 95% ДІ 0,73–1,54).

У другому метааналізі восьми досліджень ІІ/ІІІ фази за участю 2196 пацієнтів, у якому порівнювали ТНТ зі стандартною неoad'ювантною ХПТ для локально поширеного раку прямої кишки, ТНТ продемонструвала вищі показники повної патологічної відповіді (OR 1,77, 95% ДІ 1,28–2,45), довшу медіану безрецидивної виживаності (HR 0,83, 95% ДІ 0,72–0,96) і знижений ризик віддалених метастазів (HR 0,81, 95% ДІ 0,68–0,95), але різниця в загальній виживаності не була статистично значущою (HR 0,88, 95% ДІ 0,74–1,05) [17].

З іншого боку, у третьому аналізі 15 досліджень (включаючи 7 рандомізованих досліджень, два з яких були ІІ фази) зроблено висновок, що переваги ТНТ містять більш високі показники повної патологічної відповіді (22,3 проти 14,2 %, OR 1,51, 95% ДІ 1,29–1,78), значно нижчі показники віддалених метастазів (OR 0,78, 95% ДІ 0,63–0,96) і кращі показники трирічної виживаності без рецидиву захворювання (70,6 проти 65,3 %, OR 0,86, 95% ДІ 0,77–0,96) і загальної виживаності (84,9 проти 82,3 %, OR 0,83, 95% ДІ 0,71–0,97) [18].

ТНТ може включати довготривалу ХПТ або короткотривалу ПТ, в обох випадках разом із додатковою системною хіміотерапією на основі оксаліплатину.

Зростає інтерес до комбінації саме з довготривалою ХПТ для пацієнтів з локально поширеним раком прямої кишки, але наразі доступно небагато рандомізованих досліджень [19, 20].

Переваги ТНТ порівняно з лише ХПТ з наступною операцією та післяопераційною хіміотерапією розглядалися в рандомізованому дослідженні III фази PRODIGE 23 [20]. Отримані дані свідчать про те, що індукційна хіміотерапія перед тривалим курсом ХПТ може забезпечити кращі результати. У цьому дослідженні 461 пацієнт з клінічною картиною раку прямої кишки Т3 або Т4 рандомізовано отримували ТНТ із використанням модифікованого FOLFIRINOX протягом трьох місяців (оксаліплатин 85 мг/м<sup>2</sup>, лейковорин 400 мг/м<sup>2</sup>, іринотекан 180 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день та ФУ 2400 мг/м<sup>2</sup> протягом 46 годин кожні 14 днів) з подальшим тривалим курсом ХПТ (50 Гр у 25 фракціях плюс одночасне застосування капецитабіну), тотальною мезоректумектомією (ТМЕ) та три додаткові місяці хіміотерапії (FOLFOX або капецитабін, на вибір лікувального центру); контрольна група отримувала тривалий курс ХПТ з подальшим хірургічним втручанням і шестимісячною ад'ювантною хіміотерапією (FOLFOX або капецитабіном). Неoad'ювант FOLFIRINOX у складі ТНТ переносився добре, і 92 % пройшли всі курси. Серед пацієнтів контрольної групи лише 79 % отримали ад'ювантну хіміотерапію, і 81 % з них завершили всі шість місяців терапії. Неoad'ювантна хіміотерапія не перешкоджала отриманню ХПТ або післяопераційної хіміотерапії, і вона більше ніж подвоїла частоту повної патологічної відповіді (28 проти 12 %). При середньому періоді спостереження 46,5 місяця трирічна виживаність без рецидиву захворювання (первинна кінцева точка) була значно кращою у групі ТНТ (76 проти 69 %, HR 0,69, 95% ДІ 0,49–0,97), тоді як трирічна загальна виживаність не показала суттєвих відмінностей (91 проти 88 %, стратифікований HR 0,65, 95% ДІ 0,40–1,05).

Пацієнти, які отримували основну дозу оксаліплатину перед операцією, також почувалися краще з точки зору нейротоксичності. Протягом трьох місяців неoad'ювантного застосування FOLFIRINOX периферична сенсорна нейропатія 1-го або 2-го ступеня розвинулася у 83 %, лише 2 % мали симптоми 3-го ступеня. Під час ад'ювантної частини терапії аналогічна частка пацієнтів мала периферичну сенсорну нейропатію 1-го або 2-го ступеня (64 % у кожній групі), але частота периферичної сенсорної нейропатії 3-го ступеня була нижчою в неoad'ювантній групі FOLFIRINOX (12 проти 21 %), незважаючи на кумулятивний вплив оксаліплатину.

Результати ретроспективного когортного аналізу із використанням записів Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) також вказують на переваги використання ТНТ у поєднанні з довготривалою ХПТ. З 811 пацієнтів, у яких у період з 2009 по 2015 рік був виявлений рак прямої кишки Т3/4 стадії або рак прямої кишки з ураженням лімфовузлів, 320 отримували ХПТ із запланованою ад'ювантною хіміотерапією, тоді як 308 мали ТНТ з використанням індукційної терапії

на основі оксаліплатину з наступною ХПТ [19]. Загалом пацієнти, які отримували ТНТ, отримали більший відсоток запланованої хіміотерапії, ніж ті, хто отримували післяопераційну терапію. Для пацієнтів, яким проводили хірургічне втручання, частота повної патологічної відповіді у групі ТНТ не була вищою (18 проти 17 %). Проте частота повної відповіді (яка включала як повну патологічну відповідь у тих, хто переніс операцію, так і частоту стійкої повної клінічної відповіді протягом щонайменше 12 місяців після лікування у тих, хто не проходив операцію) була вищою при ТНТ (36 проти 21 %). Частота безопераційного лікування була вищою у пацієнтів, які отримували ТНТ (73 із 308 (27 %) проти 24 із 320 (7,5 %)). Віддалені результати не повідомлялися.

Принаймні три випробування розглядали переваги ТНТ з використанням короткого курсу ПТ порівняно з довготривалою ХПТ плюс післяопераційна хіміотерапія.

У дослідженні Polish II порівнювали короткокурс ПТ із наступною неoad'ювантною хіміотерапією (три місяці FOLFOX) та довготривалу ХПТ із застосуванням оксаліплатину плюс болюсно фторурацил та лейковорин у 541 пацієнта з сТ4 або фіксованими сТ3 пухлинами [21]. Показники передопераційної токсичності були нижчими при використанні ТНТ, тоді як показники повної резекції (77 проти 71 %) і показники повної патологічної відповіді (16 проти 12 %) не були значно кращими. Згідно з останнім аналізом, при медіані спостереження протягом семи років восьмирічна загальна виживаність була ідентичною (49 %) і не було відмінностей у кумулятивній частоті місцевих рецидивів, віддалених метастазів або частоті пізніх ускладнень [22].

Контрольна група в цьому дослідженні — ХПТ з використанням оксаліплатину, як правило, не вважається стандартним підходом для тривалого курсу ХПТ через більшу токсичність і відсутність кращих результатів у прямому порівнянні зі стандартною ХПТ на основі фторпіримідину.

Міжнародне рандомізоване дослідження RAPIDO охоплювало 920 пацієнтів з сТ4a/b або сN2 стадією, екстрамуральною васкулярною інвазією, залученням мезоректальної фасції або збільшенням бічних лімфатичних вузлів. У ньому порівнювали передопераційний короткотривалий курс ПТ з подальшою 18-тижневою хіміотерапією, із довготривалою ХПТ на основі капецитабіну з наступною післяопераційною ад'ювантною хіміотерапією на основі оксаліплатину [23]. Показники повної патологічної відповіді були вищими в групі ТНТ (28 проти 14 %), і спостерігалися переваги з точки зору трирічної сукупної ймовірності невдачі лікування (24 проти 30 %, HR 0,76, 95% ДІ 0,60–0,96) і трирічного рівня віддалених метастазів (20 проти 27 %, HR 0,69, 95% ДІ 0,54–0,90). Локорегіонарні показники невдач через три роки були порівнянними (8 проти 6 %), а серйозні побічні ефекти, пов'язані з лікуванням, виникали в подібній пропорції (38 проти 34 %) як на ранніх, так і на пізніх етапах [24]. Головним недоліком цього дослідження є те, що післяопераційна хіміотерапія не була обов'язковою, і менше ніж 50 % пацієнтів її почали.

У дослідженні STELLAR 599 пацієнтів з раком прямої кишки cT3–4 стадії або позитивними вузлами були випадковим чином розподілені на короткотривалі курси ПТ (25 Гр у п'яти фракціях протягом одного тижня) з наступними чотирма циклами CAPOX або на ПХТ (50 Гр у 25 фракціях протягом п'яти тижнів) з капецитабіном з наступним хірургічним втручанням і додатковою хіміотерапією [25]. Пацієнти, які отримували ТНТ, мали вдвічі вищий рівень гострої токсичності 3-го або 4-го ступеня під час передопераційного лікування (26,5 проти 12,6 %). При середньому періоді спостереження 35 місяців трирічна виживаність без рецидиву захворювання не була кращою у групі ТНТ з використанням короткого курсу ПТ (64,5 проти 62,3 %, HR 0,883), і не було відмінностей у показниках виживаності без метастазування або частоті локального рецидиву. У той же час група, яка отримувала ТНТ, мала вищу трирічну загальну виживаність (86,5 проти 75,12 %,  $p = 0,033$ ).

Жодне випробування не порівнювало напряду два підходи з ТНТ (тобто короткотривалу ПТ проти довготривалої ХПТ, обидві в поєднанні з неoad'ювантною хіміотерапією).

### Послідовність хіміотерапії та променевої терапії при використанні підходу ТНТ

Оптимальна послідовність хіміотерапії та ПТ при використанні підходу ТНТ не встановлена.

Початкову ХПТ з подальшою консолідаційною хіміотерапією та хірургічним втручанням безпосередньо порівнювали з початковою (індукційною) хіміотерапією з наступною ХПТ і подальшим хірургічним втручанням у рандомізованому дослідженні II фази German CAO/ARO/AIO-12, у якому взяли участь 311 пацієнтів з раком прямої кишки із T3 або T4 стадією та/або враженими вузлами [26]. При обох підходах суттєво не відрізнялися частка пацієнтів, яким вдалося виконати повну резекцію (90 проти 92 %), частота повної патологічної відповіді (25 проти 17 %), частка пацієнтів, які перенесли операцію зі збереженням сфінктера (72 проти 68 %), або частка з позитивним краєм резекції (7 проти 10 %) [26]. Примітно, що група, яка спочатку отримувала ХПТ, мала значно довший середній час між закінченням ХПТ та операцією (90 проти 45 днів), що могло вплинути на результати повної патологічної відповіді. Згідно з останнім аналізом із середнім періодом спостереження 43 місяці, не виявлено значної різниці в показниках трирічної виживаності без рецидиву захворювання (73 % в обох групах), трирічної частоти локальних рецидивів (6 проти 5 %) або частоти віддалених метастазів (18 проти 16 %) [27].

Ця проблема також розглядалася в дослідженні Organ Preservation of Rectal Adenocarcinoma (OPRA), у якому 324 пацієнти з раком прямої кишки II або III стадії були випадковим чином розподілені на чотири місяці хіміотерапії на основі оксаліплатину до (індукція) або після (консолідація) тривалого курсу ХПТ на основі фторпіримідину [28]. Через 8–12 тижнів після ТНТ пацієнти проходили оцінку відповіді на лікуван-

ня. Тим, у кого була повна або майже повна відповідь на лікування, пропонувалася стратегія «спостерігати і чекати»; інші отримували хірургічне лікування. При медіані спостереження протягом трьох років відповідь на системну хіміотерапію була подібною в обох групах (81 і 82 %), як і трирічна виживаність без рецидиву захворювання (76 і 75 %). Однак пацієнти, які отримували консолідаційну, а не індукційну хіміотерапію, мали значно вищі показники збереження органів (виживаність без ТМЕ 53 проти 41 %). Пацієнти, які пройшли ТМЕ після ТНТ, мали таку саму трирічну виживаність без рецидиву захворювання, як і ті, хто пройшов ТМЕ після місцевого рецидиву.

Важливим моментом є те, що в цьому дослідженні використовувалися схеми хіміотерапії FOLFOX і CAPOX, на відміну від PRODIGE 23, у якому застосовували FOLFIRINOX. Постає питання, чи буде FOLFIRINOX добре переноситися у вигляді консолідаційної терапії.

### Стратегія «спостерігати та чекати»

Сучасні протоколи неoad'ювантної терапії можуть досягти повної патологічної відповіді (тобто відсутності пухлини в хірургічному зразку) у 16–27 % випадків раку прямої кишки [28–30]. Отримані результати призвели до розгляду стратегії «спостерігати та чекати» як можливого варіанта ведення таких пацієнтів.

Незважаючи на відсутність рандомізованих досліджень, неоперативне лікування стає прийнятною альтернативою для тих пацієнтів, у яких спостерігається повна клінічна відповідь на неoad'ювантну терапію, особливо на ТНТ. Слід підкреслити, що ще немає надійних даних, щоб гарантувати, що результати виживання еквівалентні традиційному оперативному лікуванню, і це особливо важливо з огляду на частоту пізніх рецидивів між 5-ма і 10-ма роками після резекції.

Рекомендації NCCN за 2022 рік стверджують, що для пацієнтів, які досягли повної клінічної відповіді без доказів залишкової пухлини при пальцевому ректальному дослідженні, ректальній МРТ і прямій ендоскопічній оцінці, можна розглядати неоперативний підхід у центрах з досвідченою мультидисциплінарною командою [31].

У рекомендаціях Американського товариства хірургів товстої кишки та прямої кишки за 2020 рік зазначено, що пацієнтам із повною клінічною відповіддю на неoad'ювантну терапію, як правило, слід запропонувати радикальну резекцію [32], хоча підхід «спостерігати та чекати» можна розглянути для дуже ретельно відібраних пацієнтів.

Однак вже є дані про віддалені результати лікування пацієнтів без використання хірургічного втручання.

Стратегія використання ТНТ для збереження органів розглядалася в дослідженні OPRA, описаному вище. Пацієнтам через 8–12 тижнів після ТНТ, які отримали повну або майже повну відповідь, було запропоновано уважне очікування; пацієнтам з неповною відповіддю виконували ТМЕ. При середньому періоді спостереження протягом трьох років пацієнти,



які отримували консолідаційну, а не індукційну хіміотерапію, мали значно вищі показники збереження органів (виживаність без ТМЕ 53 проти 41 %) [28].

Безпека підходу «спостерігати та чекати» при місцевопоширеному раку прямої кишки після повної клінічної відповіді на неоад'ювантну ХПТ розглядалася в систематичному огляді та метааналізі 23 досліджень (усі ретроспективні або проспективні когорти, без рандомізованих досліджень), загалом 867 пацієнтів [33]. Десять із 23 досліджень надали достатньо даних для розрахунку дворічної частоти місцевого рецидиву у випадку використання підходу «спостерігати та чекати» (15,7 %, 95% ДІ 11,8–20,1). Збереження сфінктера було досягнуто у 49,8 % пацієнтів, які в результаті локального рецидиву перенесли хірургічну операцію.

У восьми дослідженнях, у яких порівнювали пацієнтів, яких лікували за допомогою стратегії «спостерігати та чекати», з пацієнтами, які перенесли радикальне хірургічне втручання, не було суттєвих відмінностей у віддаленому метастазуванні, смертності від раку або загальному виживанні. Проте пацієнти, до яких застосовували підхід «спостерігати та чекати», мали гірші показники виживаності без рецидиву захворювання, ніж ті, хто переніс радикальну операцію. У п'яти дослідженнях порівнювали дворічні показники частоти локального рецидиву серед пацієнтів, для яких була обрана стратегія «спостерігати та чекати» (на підставі повної клінічної відповіді), та тих, кому була проведена радикальна операція і виявлено повну патологічну відповідь. Для першої групи пацієнтів показники становили від 4,8 до 21 %, для другої групи — від 0 до 7,7 % дворічної частоти місцевих рецидивів. У трьох дослідженнях порівнювали пацієнтів із повною клінічною відповіддю, яким був обраний підхід «спостерігати та чекати» або ж радикальна операція. Дворічна частота локального відновлення росту пухлини коливалась від 3,3 до 30,4 % при підході «спостерігати та чекати» проти 0–2,2 % частоти місцевих рецидивів у пацієнтів, які отримали радикальний хірургічний підхід.

Дані щодо безопераційного лікування пацієнтів із повною клінічною відповіддю після неоад'ювантної терапії раку прямої кишки доступні в International Watch and Wait Database (IWWD), міжнародному багаточисловому реєстрі [34]. З 1009 пацієнтів, поданих до реєстру між 2015 і 2017 роками, які отримували неоад'ювантну терапію та до яких застосовувався підхід «спостерігати та чекати», а не радикальна резекція, було 880 з повною клінічною відповіддю. ХПТ була найбільш часто використовуваною неоад'ювантною стратегією. Середній час спостереження становив 3,3 року (95% ДІ 3,1–3,6). Дворічна кумулятивна частота локального повторного росту пухлини становила 25,2 % (95% ДІ 22,2–28,5 %), 88 % усіх місцевих повторних розростань було діагностовано протягом перших 2 років, а 97 % місцевих повторних розростань було локалізовано в стінці кишки. Віддалені метастази діагностовано у 71 (8 %) із 880 пацієнтів. Серед пацієнтів із місцевим повторним зростанням частка віддалених метастазів була вищою (38 із 213, 18 %). 5-річна загальна виживаність становила 85 %

(95% ДІ 80,9–87,7 %). Деталі хірургічного лікування були доступні лише для 148 із 213 пацієнтів із локальним рецидивом. Загалом 115 (78 %) із 148 пацієнтів із місцевим рецидивом потребували ТМЕ; у решти було місцево висічення.

Проте не всі звіти сприятливі [35]. У ретроспективній серії випадків порівнювали результати 113 пацієнтів, які досягли повної клінічної відповіді після завершення неоад'ювантної терапії та погодилися на стратегію «спостерігати та чекати», з результатами 136 пацієнтів, які мали повну патологічну відповідь після неоад'ювантної терапії та мезоректального висічення. Усі 22 випадки місцевого рецидиву в групі спостереження та очікування були виявлені під час звичайного спостереження та вилікувані за допомогою хірургічного втручання, а збереження прямої кишки було досягнуто у 93 із 113 пацієнтів. Однак пацієнти в групі спостереження та очікування, у яких був місцевий рецидив, мали вищий рівень віддалених метастазів, ніж ті, чиї пухлини не рецидивували (36 проти 1 %), а виживаність без рецидиву захворювання була нижчою у групі спостереження та очікування порівняно з пацієнтами, які отримували хірургічне лікування (90 проти 98 %).

У всьому світі проводяться кілька додаткових проспективних рандомізованих досліджень безопераційної терапії у тих, хто повністю відповів на індукційну терапію (включно з NCT02514278, NCT02794520, NCT01047969 і NCT03426397), у яких використовується точна МРТ органів малого таза на початковому етапі та попередньо визначені критерії для повної клінічної відповіді, що має зняти проблему тривалого занепокоєння щодо віддалених результатів.

## Неоад'ювантна імунотерапія при пухлинах з dMMR

Колоректальний рак з дефіцитом механізмів репарації/мікросателітною нестабільністю (dMMR/MSI-H) має загалом сприятливий прогноз. Але у випадку місцевопоширеного раку прямої кишки відзначається знижена чутливість на традиційні неоад'ювантні підходи ХПТ [36]. З іншого боку, спостерігалися високі рівні повної або майже повної патологічної відповіді після неоад'ювантної імунотерапії [37, 38], і кілька досліджень зараз вивчають цей варіант, у тому числі в умовах місцевопоширеного раку прямої кишки [39].

Ранні дані доступні з невеликого проспективного дослідження, наданого Sercek et al., у якому 12 пацієнтів з dMMR II або III стадії раку прямої кишки отримували неоад'ювантну терапію анти-PD-1 моноклональним антитілом достарлімабом (500 мг кожні три тижні) протягом шести місяців, після чого мала бути проведена стандартна ХПТ та операція. Пацієнти, які мали повну клінічну відповідь після застосування достарлімабу (що визначається як відсутність залишкового захворювання при пальцевому та ендоскопічному ректальному дослідженні, а також відсутність залишкового захворювання при ректальному МРТ без обмеження дифузії при T2-зваженому зображенні), могли продовжувати

без ХПТ та хірургії [39]. У попередньому звіті, у якому всіх пацієнтів спостерігали щонайменше шість місяців після завершення лікування достарлімабом (середнє спостереження через 12 місяців після включення в дослідження, діапазон від 6 до 25 місяців), усі 12 мали повну клінічну відповідь без ознак залишкової або рецидивуючої пухлини на МРТ, ПЕТ, ендоскопії або при пальцевому ректальному дослідженні чи біопсії. Жоден пацієнт не потребував хіміотерапії, опромінення чи операції. Лікування добре переносилося без побічних ефектів  $\geq$  3-го ступеня. Про віддалені онкологічні результати не повідомлялося.

Потенційну ефективність неоад'ювантних інгібіторів контрольних точок при локально поширеному колоректальному раку оцінювали в дослідженні NICHE, у якому брали участь 20 пацієнтів з dMMR та 15 пацієнтів з достатнім рівнем MMR (pMMR) [40]. Пацієнти отримували 2 дози ніволумабу кожні 2 тижні та 1 дозу іпіліумабу з подальшою хірургічною резекцією. Результати показали, що всі 20 пацієнтів із dMMR досягли патологічної відповіді, з них 12 досягли повної патологічної відповіді; тоді як лише 4 з 15 пацієнтів із pMMR досягли патологічної відповіді, і жоден не досяг повної патологічної відповіді. Дослідження підкреслило чутливість колоректальних пухлин з dMMR до інгібування PD-1.

## Обговорення

Відбір кандидатів для неоад'ювантної терапії залежить від точного передопераційного стадіювання, що включає МРТ органів малого таза та/або трансректальне ендоскопічне ультразвукове дослідження. Доцільним також є тестування на наявність dMMR, з огляду на нижчу чутливість даного варіанта пухлин до системної хіміотерапії, а також можливість розгляду проведення неоад'ювантної імунотерапії.

Неоад'ювантна терапія може включати короткотривалу променеву терапію, довготривалу хіміопроменеву терапію або тотальну неоад'ювантну терапію. ТНТ являє собою багатообіцяючу стратегію, яка пов'язана із підвищенням відповіді щодо хіміотерапевтичного лікування (через кращу переносимість у передопераційному періоді порівняно з післяопераційним), поліпшенням місцевого контролю та можливістю розглянути неоперативне лікування, якщо пацієнт відмовляється від операції.

Однак поки що недостатньо даних, які б допомогли визначити когорту пацієнтів, які можуть отримати найбільше переваг від використання ТНТ. Тож слід пам'ятати про загрозу надмірного лікування і непотрібної токсичності без доведеної користі. Також залишається нез'ясованим, чи забезпечує ТНТ довгострокове покращення загальної виживаності, та не виявлено переваг ТНТ у запобіганні віддаленим метастазам, які є основним видом рецидиву раку прямої кишки.

Пацієнти, які досягли повної клінічної відповіді після неоад'ювантної терапії без доказів залишкової пухлини при пальцевому ректальному дослідженні, ректальній МРТ і прямій ендоскопічній оцінці, можуть бути розглянуті для початкового безоперацій-

ного підходу з досвідченою мультидисциплінарною командою. Однак немає одностайної згоди щодо того, чи можна вважати неоперативні підходи стандартними на даний момент. Будь-яке рішення щодо безопераційного лікування повинно передбачати ретельне обговорення з пацієнтом щодо його толерантності до ризику. Для цих пацієнтів слід повторювати пальцеве ректальне дослідження, МРТ та ендоскопічне обстеження кожні три місяці протягом двох років, а потім кожні шість місяців, щоб завершити повні п'ять років спостереження.

Неоад'ювантна імунотерапія з подальшим неоперативним лікуванням при отриманні повної клінічної відповіді ще не може вважатися стандартним підходом до терапії раку прямої кишки з dMMR. Однак пацієнти з dMMR пухлинами, які надають велике значення уникненню тривалої захворюваності, пов'язаної з хірургічним втручанням і опроміненням малого таза, можуть обрати цей нестандартний підхід, якщо вони готові прийняти невизначеність довгострокових результатів, невеликий ризик летальних побічних ефектів від інгібіторів контрольних точок і потребу в дуже ретельному спостереженні (кожні чотири місяці МРТ органів малого таза, пальцеве ректальне дослідження, сигмоїдоскопія з біопсією).

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

## Список літератури

1. Fedorenko Z., Michailovich Yu., Goulak L. et al. *Cancer in Ukraine 2020-2021. Incidence, mortality, prevalence and other relevant statistics. Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine. Vol. 23.*
2. Bosset J.-F., Calais G., Mineu L., Maingon P., Stojanovic-Rundic S., Bensadoun R.-J., EORTC Radiation Oncology Group. *Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study. The Lancet Oncology. 2014. 15(2). 184-190. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70599-0.*
3. Sainato A., Cernusco Luna Nunzia V., Valentini V., et al. *No benefit of adjuvant fluorouracil leucovorin chemotherapy after neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced cancer of the rectum (LARC): long term results of a randomized trial (I-CNR-RT). Radiother. Oncol. 2014. 113(2). 223-229. doi: 10.1016/j.radonc.2014.10.006.*
4. Ma B., Gao P., Wang H., Xu Q., Song Y., Huang X., Wang Z. *What has preoperative radio(chemo)therapy brought to localized rectal cancer patients in terms of perioperative and long-term outcomes over the past decades? A systematic review and meta-analysis based on 41,121 patients. International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer. 2017. 141(5). 1052-1065. doi: 10.1002/ijc.30805.*
5. Peeters K.C.M.J., Marijnen C.A.M., Nagtegaal I.D., Kranenburg E.K., Putter H., Wiggers T., van de Velde C.J.H. *The TME trial after a median follow-up of 6 years. Annals of Surgery. 2007. 246(5). 693-701. doi: 10.1097/01.sla.0000257358.56863.ce.*
6. Chan E., Wise P.E., Chakravarthy A.B. *Controversies in radiation for upper rectal cancers. J. Natl. Compr. Canc. Netw: JNCCN. 2012. 10(12). 1567-1572. doi: 10.6004/jnccn.2012.0159.*

7. Nissan A., Stojadinovic A., Shia J., Hoos A., Guillem J.G., Klimstra D., Wong W.D. Predictors of recurrence in patients with T2 and early T3, N0 adenocarcinoma of the rectum treated by surgery alone. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006. 24(25). 4078-4084. doi: 10.1200/jco.2006.06.2968.
8. Ruppert R., Kube R., Strassburg J., Lewin A., Baral J., Maurer C.A., other members of the OCUM Group. Avoidance of overtreatment of rectal cancer by selective chemoradiotherapy: Results of the optimized surgery and MRI-based multimodal therapy trial. *Journal of the American College of Surgeons*. 2020. 231(4). 413-425.e2. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2020.06.023.
9. Guillem J.G., Diaz-González J.A., Minsky B.D., Valentini V., Jeong S.-Y., Rodriguez-Bigas M.A., Pucciarelli S. CT3N0 rectal cancer: Potential overtreatment with preoperative chemoradiotherapy is warranted. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008. 26(3). 368-373. doi: 10.1200/jco.2007.13.5434.
10. Glynne-Jones R., Wyrwicz L., Turet E., Brown G., Rödel C., Cervantes A., Arnold D. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2017. 28. iv22-iv40. doi: 10.1093/annonc/mdx224.
11. Quirke P., Dixon M.F., Durdey P., Williams N.S. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. *Lancet*. 1986. 328(8514). 996-999. doi: 10.1016/s0140-6736(86)92612-7.
12. Tan J.J., Carten R.V., Babiker A., Abulafi M., Lord A.C., Brown G. Prognostic importance of MRI-detected extramural venous invasion in rectal cancer: A literature review and systematic meta-analysis. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2021. 111(2). 385-394. doi: 10.1016/j.ijrobp.2021.05.136.
13. Rouleau Fournier F., Motamedi M.A.K., Brown C.J., Phang T., Raval M.J., Hague C.J., Karimuddin A.A. Oncologic outcomes associated with MRI-detected extramural venous invasion (mrEMVI) in rectal cancer. *Annals of Surgery*. 2022. 275(2). 303-314. doi: 10.1097/sla.0000000000004636.
14. Massucco P., Fontana A.P., Balbo Mussetto A., Desana B., Ricotti A., Gonella F., Ferrero A. MRI-detected extramural vascular invasion (mrEMVI) as the best predictive factor to identify candidates to total neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer. *Journal of Surgical Oncology*. 2022. 125(6). 1024-1031. doi: 10.1002/jso.26818.
15. Evans J., Patel U., Brown G. Rectal cancer: Primary staging and assessment after chemoradiotherapy. *Seminars in Radiation Oncology*. 2011. 21(3). 169-177. doi: 10.1016/j.semradonc.2011.02.002.
16. Kasi A., Abbasi S., Handa S., Al-Rajabi R., Saeed A., Baranda J., Sun W. Total neoadjuvant therapy vs standard therapy in locally advanced rectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Network Open*. 2020. 3(12). e2030097. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.30097.
17. Liu S., Jiang T., Xiao L., Yang S., Liu Q., Gao Y., et al. Total neoadjuvant therapy (TNT) versus standard neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *The Oncologist*. 2021. 26(9). e1555-e1566. doi: 10.1002/onco.13824.
18. Kong J.C., Soucisse M., Michael M., Tie J., Ngan S.Y., Leong T., et al. Total neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: A systematic review and metaanalysis of oncological and operative outcomes. *Annals of Surgical Oncology*. 2021. 28(12). 7476-7486. doi: 10.1245/s10434-021-09837-8.
19. Cercek A., Roxburgh C.S.D., Strombom P., Smith J.J., Temple L.K.F., Nash G.M., Weiser M.R. Adoption of total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer. *JAMA Oncology*. 2018. 4(6). e180071. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.0071.
20. Conroy T., Bosset J.-F., Etienne P.-L., Rio E., François É., Mesgouez-Nebout N., Unicancer Gastrointestinal Group and Partenariat de Recherche en Oncologie Digestive (PRODIGE) Group. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2021. 22(5). 702-715. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00079-6.
21. Bujko K., Wyrwicz L., Rutkowski A., Malinowska M., Pietrzak L., Kryński J., Zygulski I. Long-course oxaliplatin-based preoperative chemoradiation versus 5 × 5 Gy and consolidation chemotherapy for cT4 or fixed cT3 rectal cancer: results of a randomized phase III study. *Annals of Oncology*. 2016. 27(5). 834-842. doi: 10.1093/annonc/mdw062.
22. Cisel B., Pietrzak L., Michalski W., Wyrwicz L., Rutkowski A., Kosakowska E., Polish Colorectal Study Group. Long-course preoperative chemoradiation versus 5 × 5 Gy and consolidation chemotherapy for clinical T4 and fixed clinical T3 rectal cancer: long-term results of the randomized Polish II study. *Annals of Oncology*. 2019. 30(8). 1298-1303. doi: 10.1093/annonc/mdz186.
23. van der Valk M.J.M., Marijnen C.A.M., van Etten B., Dijkstra E.A., Hilling D.E., Kranenbarg E.M.-K., Collaborative investigators. Compliance and tolerability of short-course radiotherapy followed by preoperative chemotherapy and surgery for high-risk rectal cancer — Results of the international randomized RAPIDO-trial. *Radiation Therapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2020. 147. 75-83. doi: 10.1016/j.radonc.2020.03.011.
24. Dijkstra E.A., Hospers G.A.P., Kranenbarg E.M.-K., Fleeer J., Roodvoets A.G.H., Bahadoer R.R., Marijnen C.A.M. Quality of life and late toxicity after short-course radiotherapy followed by chemotherapy or chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer — The RAPIDO trial. *Radiation Therapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2022. 171. 69-76. doi: 10.1016/j.radonc.2022.04.013.
25. Jin J., Tang Y., Hu C., Jiang L.-M., Jiang J., Li N., et al. Multicenter, randomized, phase III trial of short-term radiotherapy plus chemotherapy versus long-term chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer (STELLAR). *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2022. 40(15). 1681-1692. doi: 10.1200/JCO.21.01667.
26. Fokas E., Allgäuer M., Polat B., Klautke G., Grabenbauer G.G., Fietkau R., on behalf of the German Rectal Cancer Study Group. Randomized phase II trial of chemoradiotherapy plus induction or consolidation chemotherapy as total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer: CAO/ARO/AIO-12. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2019. 37(34). 3212-3222. doi: 10.1200/jco.19.00308.
27. Fokas E., Schlenska-Lange A., Polat B., Klautke G., Grabenbauer G.G., Fietkau R., German Rectal Cancer Study Group. Chemoradiotherapy Plus Induction or Consolidation Chemotherapy as Total Neoadjuvant Therapy for patients with Locally Advanced Rectal Cancer: Long-term results of the CAO/ARO/AIO-12 randomized clinical trial. *JAMA Oncology*. 2022. 8(1). e215445. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.5445.

28. Garcia-Aguilar J., Patil S., Gollub M.J., Kim J.K., Yaval J.B., Thompson H.M., Saltz L.B. Organ preservation in patients with rectal adenocarcinoma treated with total neoadjuvant therapy. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2022. 40(23). 2546-2556. doi: 10.1200/JCO.22.00032.
29. Martin S.T., Heneghan H.M., Winter D.C. Systematic review and meta-analysis of outcomes following pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *The British Journal of Surgery*. 2012. 99(7). 918-928. doi: 10.1002/bjs.8702.
30. Bahadoer R.R., Dijkstra E.A., van Etten B., Marijnen C.A.M., Putter H., Kranenbarg E.M.-K., Silveira M.L. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2021. 22(1). 29-42. doi: 10.1016/s1470-2045(20)30555-6.
31. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology. Available at: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls) (Accessed on May 18, 2022).
32. You Y.N., Hardiman K.M., Bafford A., Poylin V., Francione T.D., Davis K., Feingold D.L. The American society of colon and rectal surgeons clinical practice guidelines for the management of rectal cancer. *Diseases of the Colon and Rectum*. 2020. 63(9). 1191-1222. doi: 10.1097/der.0000000000001762.
33. Dossa F., Chesney T.R., Acuna S.A., Baxter N.N. A watch-and-wait approach for locally advanced rectal cancer after a clinical complete response following neoadjuvant chemoradiation: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Gastroenterology & Hepatology*. 2017. 2(7). 501-513. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30074-2.
34. van der Valk M.J.M., Hilling D.E., Bastiaannet E., Meerhoek-Klein Kranenbarg E., Beets G.L., Figueiredo N.L., IWWD Consortium. Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWWD): an international multicentre registry study. *Lancet*. 2018. 391(10139). 2537-2545. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31078-X.
35. Smith J.J., Strombom P., Chow O.S., Roxburgh C.S., Lynn P., Eaton A., Paty P.B. Assessment of a watch-and-wait strategy for rectal cancer in patients with a complete response after neoadjuvant therapy. *JAMA Oncology*. 2019. 5(4). e185896. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.5896.
36. Cercek A., Dos Santos Fernandes G., Roxburgh C.S., Ganesh K., Ng S., Sanchez-Vega F., Stadler Z.K. Mismatch repair-deficient rectal cancer and resistance to neoadjuvant chemotherapy. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*. 2020. 26(13). 3271-3279. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3728.
37. Ludford K., Cohen R., Svrcek M., Foo W.C., Colle R., Parc Y., et al. Pathological tumor response following immune checkpoint blockade for deficient mismatch repair advanced colorectal cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2021. 113(2). 208-211. doi: 10.1093/jnci/djaa052.
38. Krishnamoorthy M., Lenehan J.G., Maleki Vareki S. Neoadjuvant immunotherapy for high-risk, resectable malignancies: Scientific rationale and clinical challenges. *Journal of the National Cancer Institute*. 2021. 113(7). 823-832. doi: 10.1093/jnci/djaa216.
39. Cercek A., Lumish M., Sinopoli J., Weiss J., Shia J., Lamendola-Essel M., et al. PD-1 blockade in mismatch repair-deficient, locally advanced rectal cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2022. 386(25). 2363-2376. doi: 10.1056/NEJMoa2201445.
40. Chalabi M., Fanchi L.F., Dijkstra K.K., Van den Berg J.G., Aalbers A.G., Sikorska K., Haanen J.B. Neoadjuvant immunotherapy leads to pathological responses in MMR-proficient and MMR-deficient early-stage colon cancers. *Nature Medicine*. 2020. 26(4). 566-576. doi: 10.1038/s41591-020-0805-8.

Отримано/Received 07.01.2023

Рецензовано/Revised 15.01.2023

Прийнято до друку/Accepted 26.01.2023 ■

**Information about author**Anastasiia Hannotska, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: nastasyagannotskaya@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4899-6703>**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.

A.Yu. Hannotska

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

**Modern approaches to neoadjuvant therapy of rectal adenocarcinoma (literature review)**

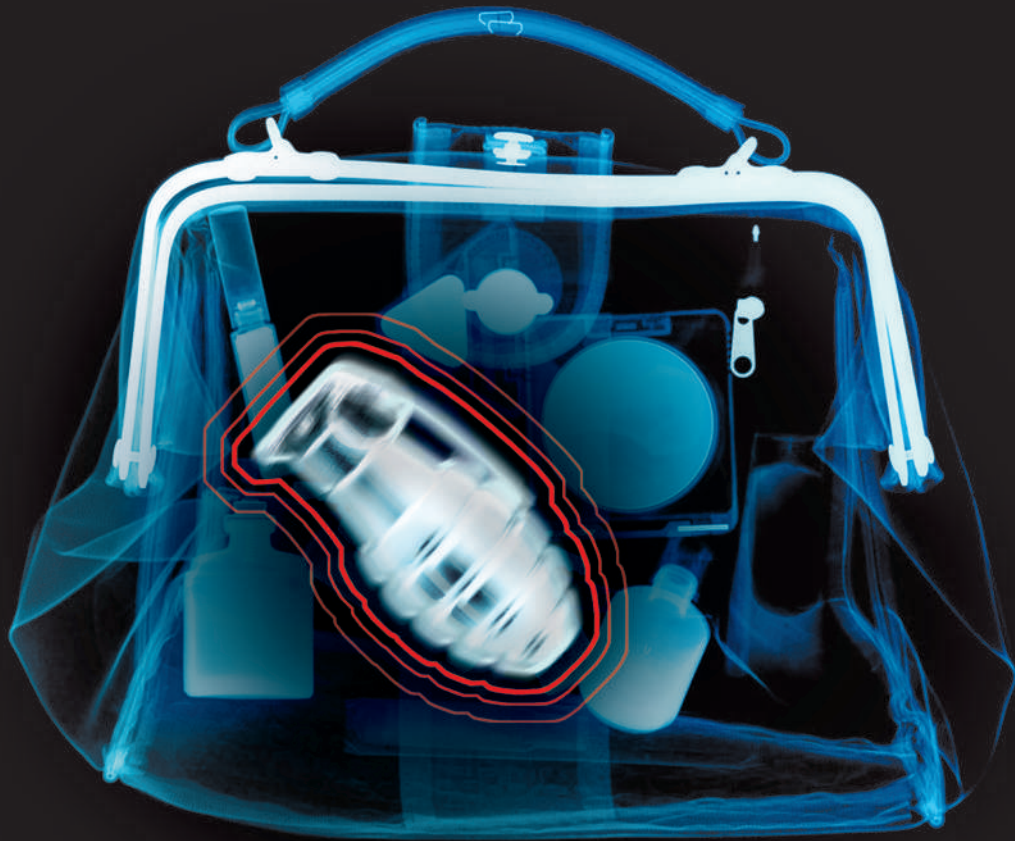
**Abstract.** Colorectal cancer is the second most common cancer localization among both men and women in Ukraine. The main way of recurrence of rectal cancer is distant metastasis. In addition, surgical treatment sometimes involves a permanent colostomy and is also accompanied by a certain incidence of sexual and urinary dysfunction. These factors encourage searching for better treatment strategies and one of them may be the intensification of preoperative therapy. The review presents the results of total neoadjuvant therapy, which is a combination of oxaliplatin-based chemotherapy with long-course chemoradiation or short-course ra-

diotherapy. The success of preoperative treatment methods has led to the possibility of considering non-operative treatment as one of the options for further management of patients. At the same time, neoadjuvant immunotherapy is becoming relevant as a possible way to achieve a stronger immune response. Although this approach isn't yet considered standard, the early results of studies in this area are promising.

**Keywords:** total neoadjuvant therapy; induction chemotherapy; consolidation chemotherapy; watch-and-wait strategy; neoadjuvant immunotherapy

# 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 –  $\alpha$ -дефенсини і  $\beta$ -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](http://www.immunologs.com.ua)

**IGP  
pharm**



