

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

Том 7, № 1, 2024

# ПРАКТИЧНА ОНКОЛОГІЯ PRACTICAL ONCOLOGY

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ  
НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Том 7, № 1, 2024

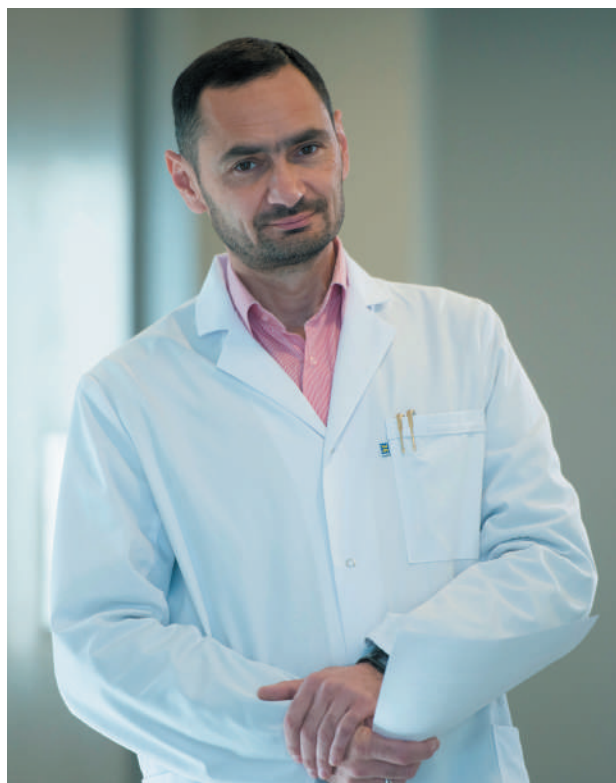


[www.mif-ua.com](http://www.mif-ua.com)

ПРАКТИЧНА ОНКОЛОГІЯ

1

## Шановні колеги!



У 1821 році в Берлінському драматичному театрі відбулась прем'єра опери Карла Вебера «Вільний стрілець». Герой опери отримує шляхом угоди з нечистим духом Замієлем 7 магічних куль, які завжди влучають у ціль. Опера набула великого успіху, і одного разу виставу відвідав німецький хімік і лікар Пауль Ерліх. Імовірно, саме її сюжет дозволив науковцю остаточно сформулювати квінтесенцію, яка займала його думки останніми роками. Ерліх запропонував ідею «чарівної кулі», яка знайде та уразить причину хвороби і не зашкодить пацієнтові. Керуючись цим принципом, Ерліх винайшов ліки від деяких інфекційних хвороб (зокрема, сифілісу), проте щодо пухлин його спітка-

ла невдача. За іронією долі, «чарівними кулями» в онкології згодом стали досягнення імунології — саме за відкриття у цій галузі Ерліх і отримав Нобелівську премію у 1908 році.

Таргетні засоби останніми десятиріччями, без перебільшення, здійснили революцію в онкофармакології. Завдяки їм сьогодні без прецизійної терапії неможливо уявити лікування багатьох злоякісних новоутворень. Саме цьому напрямку присвячені 3 публікації випуску.

Досить незвичним для лікарів «соматичної» медицини є уявлення, що пухлини головного мозку можуть маніфестувати психічними розладами, а інколи — проявлятися тільки ними, зберігатися і під час лікування. Це погіршує якість життя, інколи загрожує безпеці пацієнтів і їх оточення. Подробиці — в огляді.

Гастроінтестинальні стромальні пухлини — відносно рідкісна патологія, отже, публікація, що містить нові дані щодо GIST, буде корисною практичним лікарям.

Нарешті, широке впровадження реконструктивної та онкопластичної хірургії молочної залози призвело до виникнення станів і ускладнень, які раніше не зустрічалися. Одне з них — в описі клінічного випадку.

Із 7 чарівних куль, що отримав герой опери Вебера егер Макс, одну скеровував не він, а злий дух задля досягнення своїх чорних цілей. Отже, і таргетна терапія не у 100 % влучає в обрані лікарем цілі. Оперному персонажу вдалося уникнути диявольського задуму, віримо, удача спіткає і клінічних онкологів!

Сподіваємося, вміст номера буде цікавим і стане у пригоді клініцистам.

**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 7, № 1, 2024

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



mif.ua.com



Open Journal System

# ПРАКТИЧНА ОНКОЛОГІЯ PRACTICAL ONCOLOGY

Praktična onkologija

Спеціалізований рецензований  
науково-практичний журнал

**Том 7, № 1, 2024**

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

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

*Видано Міністерством юстиції України 22.06.2018 р.*

Українською та англійською мовами

Формат: 60×84/8. Ум. друк. арк. 5,23  
Зам. 2024-ро-15. Тираж 3 000 прим.

Адреса редакції:

E-mail: medredactor.vdz@gmail.com

(Тема: До редакції журналу «Практична онкологія»)

Тел.: +38 (067) 325-10-26

www.mif-ua.com

http://oncology.zaslavsky.com.ua

Видавець Заславський О.Ю.  
zaslavsky@i.ua

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., 2024

# ПРАКТИЧНА ОНКОЛОГІЯ PRACTICAL ONCOLOGY

Praktična onkologîâ

*Specialized reviewed  
practical scientific journal*

**Volume 7, № 1, 2024**

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

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

In Ukrainian and English

Folio 60x84/8. Printer's sheet 5,23  
Order 2024-pjs-15. Circulation 3 000 copies.

Editorial office address:  
E-mail: medredactor.vdz@gmail.com  
(Subject: Practical Oncology)  
Tel.: +38 (067) 325-10-26  
www.mif-ua.com  
http://oncology.zaslavsky.com.ua

Publisher Zaslavsky O.Yu.  
zaslavsky@i.ua  
Publishing entity certificate  
DK № 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., 2024

## Зміст

## Огляд

<i>Євтушенко Н.Ю., Зотов О.С.</i> Психічні розлади як маніфестні симптоми пухлин головного мозку (огляд літератури) ... 5	
<i>Колеснік О.П., Мальованна А.Ю.</i> Лікування ALK-позитивного недрібноклітинного раку легені (огляд літератури)..... 12	
<i>Мальованна А.Ю., Колеснік О.П., Звірич В.В., Трегуб Є.С.</i> Біологічні та молекулярні мішені для таргетної терапії колоректального раку (огляд літератури) ..... 18	
<i>Сулаєва О., Потоцька О., Козаков Д., Лівшун С., Панько М., Винниченко О., Москаленко Ю., Москаленко Р.</i> Молекулярні біомаркери в менеджменті пацієнтів з недрібноклітинним раком легень.....27	

## Лікарю, що практикує

<i>Чешук В.Є., Кропельницький В.О., Новохацька Л.В.</i> Випадок міграції силікону в аксиллярні лімфовузли після розриву імпланта молочної залози.....36	
<i>Сорокін Б.В., Литвиненко О.О., Дядик О.О., Самусєва А.А.</i> Гастроінтестинальні стромальні пухлини: сучасні особливості діагностики та лікування .....40	

## Contents

## Review

<i>N.Yu. Yevtushenko, O.S. Zotov</i> Mental disorders as symptoms of brain tumors (literature review) ..... 5	
<i>O.P. Kolesnik, A.Yu. Malovanna</i> Treatment of ALK-positive non-small cell lung cancer (literature review) ..... 12	
<i>A.Yu. Malovanna, O.P. Kolesnik, V.V. Zvirych, Ye.S. Trehub</i> Biological and molecular targets for targeted therapy in colorectal cancer (literature review) ..... 18	
<i>O. Sulaieva, O. Pototska, D. Kozakov, S. Livshun, M. Panko, O. Vynnychenko, Yu. Moskalenko, R. Moskalenko</i> Molecular biomarkers in the management of patients with non-small cell lung cancer ..... 27	

## Practicing Physician

<i>V.E. Cheshuk, V.O. Kropelnytskyi, L.V. Novokhatska</i> A case of silicone migration into the axillary lymph nodes after rupture of a breast implant ..... 36	
<i>B.V. Sorokin, O.O. Litvinenko, O.O. Dyadyk, A.A. Samusieva</i> Gastrointestinal stromal tumors: modern features of diagnosis and treatment ..... 40	

## Психічні розлади як маніфестні симптоми пухлин головного мозку (огляд літератури)

**Резюме.** Пухлини головного мозку здатні викликати різноманітну психіатричну симптоматику, яка може проявлятися у змінах афективної сфери, поведінки та когнітивних здібностей. Ці зміни називаються нейропсихіатричною симптоматикою, також відомі як нейроповедінкові симптоми. Найчастішими психіатричними проявами при пухлинах головного мозку є: депресивний епізод, тривожні розлади, панічні атаки, розлади особистості, психози, розлади мнестичної сфери, маніакальні стани, слухові та візуальні галюцинації, розлади харчової поведінки. За відсутності своєчасного лікування нейропсихіатричні розлади можуть мати глибокий вплив на якість життя та виживання пацієнтів. В окремих випадках це може призводити до ситуацій, коли пацієнт внаслідок змін поведінки здатен нести загрозу для себе та оточуючих. Однак своєчасний скринінг психіатричних розладів у пацієнтів з пухлинами мозку дозволяє вчасно розробити комплекс заходів щодо надання їм паліативної допомоги. У цьому огляді буде розглянуто прояви та зв'язок психічних розладів при пухлинах головного мозку.

**Ключові слова:** пухлини головного мозку; психіатрична симптоматика; розлади особистості; панічні атаки; депресія; тривожні розлади; психози; суїцидальність; нейрокогнітивне порушення

### Вступ

Психіатричні симптоми можуть бути ранніми проявами пухлин головного мозку, а в деяких випадках — єдиними проявами цих захворювань. Частота симптомів депресії у пацієнтів із пухлинами головного мозку реєструється у широкому діапазоні в різних дослідженнях, від менше ніж 10 до 50–80 % [1]. Надзвичайно важливо виявляти ознаки психічних розладів якомога раніше, оскільки пацієнти з пухлинами головного мозку мають високий ризик розвитку супутніх психіатричних захворювань у майбутньому.

Розкриття діагнозу пухлини головного мозку, сприйняття перспективи власної смерті та втрата близьких можуть призводити до значних емоційних і поведінкових змін. Пацієнти з пухлиною головного мозку та психічними розладами не лише стикаються з погіршенням якості життя, але й мають погіршення загального прогнозу виживання [2]. Багато пухлин головного мозку проявляються специфічними неврологічними симптомами та ознаками; вони можуть бути вогнищевими або масовими, викликаючи нудоту, блювання та найпоширеніший симптом — головний

біль. Психіатричні симптоми, пов'язані з ураженням мозку, які є єдиним клінічним проявом розвитку пухлини мозку, можуть маскувати наявність пухлини через повну відсутність неврологічного дефіциту, який може з'явитися пізніше, коли пухлина росте.

Серед пацієнтів із пухлинами спостерігається значний ризик суїциду, який, за даними досліджень, збільшується в чотири рази [20]. Психологічна реакція пацієнтів нерідко включає страх інвалідизації або смерті, страх бути покинутими друзями та рідними без необхідної підтримки, а також страх зміни стосунків з іншими, зміни своєї ролі в суспільстві та фінансових труднощів. Додатково пацієнти можуть відчувати заперечення, тривогу, гнів і провину.

Стандартна терапія пухлин головного мозку — це хірургічне видалення, за яким слідує комбінація хімотерапії та радіотерапії. Це може повністю нівелювати психіатричні симптоми, оскільки в більшості випадків невропатологія вважається основною їх причиною. Крім того, лікування гострих вогнищевих дефектів, як-от підвищений внутрішньочерепний тиск або гідроцефалія, може поліпшити когнітивну функцію та

зменшити психіатричні й поведінкові симптоми. Усунення невропатії зазвичай супроводжується помітним поліпшенням психіатричних симптомів. Однак у деяких випадках нейропсихіатричні та поведінкові симптоми залишаються або навіть погіршуються після хірургічного видалення пухлини. У цих обставинах вживаються психотерапевтичні заходи для поліпшення клінічного стану пацієнта та якості його життя.

## Поширеність психіатричної симптоматики при пухлинах мозку

Дослідження S. Madhusoodanan виявило наявність у 27 % пацієнтів із пухлинами мозку, зокрема з доброякісними, злоякісними та метапластичними, психіатричної симптоматики. Метааналіз, проведений 2010 року, показав, що найчастішою маніфестацією психіатричної симптоматики були зміни настрою, виявлені у 36 % випадків. Крім того, це дослідження демонструє, що найчастішою психіатричною симптоматикою були депресивні розлади, наявні у 26 % пацієнтів з пухлинами мозку, а також тривожний розлад та епізоди панічних атак у 8,5 % пацієнтів [3]. Більшість досліджень повідомляють, що жінки більш схильні до розвитку симптомів депресії, ніж чоловіки. Проте виявили, що більшість пацієнтів із супутніми психіатричними розладами перебували у віковій групі від 41 до 60 років з переважанням чоловіків. Симптоми депресії були більш поширені серед чоловіків, а панічні атаки — серед жінок. Однак ця різниця не була статистично значущою [4].

Найпоширенішими первинними пухлинами головного мозку є гліоми, які виникають з гліальної тканини і становлять 40–55 % усіх пухлин головного мозку [11–13]. За іншими даними, частота психіатричних симптомів, пов'язаних з пухлинами головного мозку, коливається від 50 до 78 %, і приблизно 80 % з них припадають на пухлини в лобовій ділянці та лімбічній системі [14].

Одне з досліджень, яке містить вибірку із 176 пацієнтів віком від 18 до 73 років з діагностованою пухлиною мозку, мало на меті встановити взаємозв'язок та частоту виявлення психіатричної симптоматики при цій онкологічній патології. У 47 із 176 пацієнтів (27 %) було встановлено наявність психіатричних розладів. Серед цих розладів було виявлено обсессії, депресивну симптоматику, маніакальні епізоди, тривожний розлад та панічні атаки, підвищення схильності до алкогольної залежності. Виявлення депресивної симптоматики найбільш асоційоване з наявністю пухлин мозку і представлене у 24 % пацієнтів. Тривожний розлад та панічні атаки були наявні у 8,5 % пацієнтів, за ними йдуть маніакальні епізоди з частотою виникнення 2,8 % [5].

Більшість пацієнтів (13,6 %) з психічними розладами були у віковій групі від 41 до 60 років. Симптоматика депресії (27,8 %) та панічні атаки (11,4 %) найчастіше маніфестували у пацієнтів вікової групи від 41 до 60 років. Приблизно 29 % чоловіків та 24 % жінок мали психіатричну симптоматику на фоні розвитку пухлин мозку. Депресивні розлади зустрічалися переважно у

чоловіків, тоді як тривожний розлад та панічні атаки частіше зустрічалися у жіночої статі. Однак вік і стать не проявили статистично значущого зв'язку із наявністю психіатричних розладів ( $p > 0,05$ ) [5].

Виявлено, що у 31 % пацієнтів із пухлинами розміром понад 4 см спостерігаються психіатричні розлади. У цієї групи пацієнтів депресивні симптоми спостерігалися у 24 %, а тривога — у 9,3 %. Проте статистично значущого зв'язку між розміром пухлини та наявністю психіатричних розладів не відзначено ( $p = 0,08$ ) [5].

## Латеральність локалізації пухлин щодо проявів психіатричної симптоматики

Різноманітні психіатричні розлади були рівномірно розподілені при пухлинах правої та лівої часток мозку. Статистично значущого зв'язку між латеральністю пухлин мозку та наявністю психіатричних розладів не виявлено ( $p > 0,05$ ) [5].

В іншому дослідженні було проаналізовано зв'язок між латеральним розташуванням пухлин у мозку та психіатричними розладами, і висновок полягав у тому, що пухлини лівої сторони мозку мали значно вищу кількість випадків депресивних розладів порівняно з правосторонніми [6]. З іншого боку, ще одне дослідження повідомило, що пацієнти з пухлинами правої півкулі мозку мали значно більше випадків тривожних розладів порівняно з тими, які мали пухлини у лівій півкулі [7].

## Анорексія при пухлинах мозку

Гіпоталамічні ураження частіше викликають анорексію, однак пухлини, розташовані в інших ділянках мозку, рідко пов'язані з анорексією. Наявні дані, що ураження задньої черепної ямки також можуть викликати втрату апетиту та виснаження, що свідчить про роль цієї ділянки у харчовій поведінці, почутті ситості та контролі за масою тіла [8].

Анорексія, один із типів харчового розладу, в основному виникає внаслідок психічних розладів, як-от страх перед набором ваги або порушення сприйняття власного тіла. Однак існують випадки анорексії, спричинені внутрішньочерепними пухлинами, травматичними ушкодженнями або епілептичними вогнищами. Довгий час вважалося, що за цей розлад відповідає гіпоталамус. Однак останні відкриття показують, що нейрошлях, який проходить від ядра самотнього шляху (nucleus tracti solitarii) в продовженні спинного мозку до правої лобової кори через гіпоталамус, бере участь у контролі апетиту, тому пухлини у цій ділянці здатні викликати симптоматику, характерну для розладів харчової поведінки [9].

Первинна лімфома центральної нервової системи (primary central nervous system lymphoma, PCNSL), відносно рідка пухлина мозку, є агресивним захворюванням, при якому середня тривалість життя від моменту діагностики становить менше ніж 60 місяців [10]. У деяких випадках PCNSL характерне обширне ураження мозку, і хоча це не завжди так, іноді воно охоплює продовження спинного мозку, при цьому викликаючи



симптоматику, яка характерна для анорексії, що може повернути до себе увагу спеціаліста та допомогти вчасно вжити відповідних заходів для поліпшення прогнозу та якості життя пацієнта.

Неврологічні симптоми уражень гіпоталамуса (зміни апетиту, надмірна спрага та пиття) або мозкового стовбура (безпричинна нудота, складнощі з ковтанням) нагадують симптоми харчових розладів, але їх можна відрізнити за клінічними проявами, оскільки специфічна психопатологія зазвичай відсутня. Пацієнти з виникненням порушення харчування в незвичайному віці, з історією травми голови або при появі епілепсії підлягають проведенню психоневрологічного огляду, включно з магнітно-резонансним скануванням мозку, для підтвердження або спростування розвитку пухлинного процесу у мозку.

### Шизофреноподібна та психотична симптоматика при пухлинах мозку

Пухлини головного мозку — це рідкісна, але важлива, серед всіх можливих, причина вторинного психозу. Також відомо, що у пацієнтів з психіатричними захворюваннями збільшується ризик внутрішньочерепних пухлин. Повноцінний та якісний анамнез і фізичне обстеження обов'язкові для виключення психіатричних симптомів, як-от зміни в особистості та настрої, тривога, анорексія, а також атипові або нові симптоми, які не піддаються лікуванню. Необхідно виключити пухлини головного мозку за допомогою нейродіагностичних приладів, особливо у пацієнтів з атиповими, новими або такими, що не реагують на лікування, симптомами.

Пухлини лобової ділянки часто пов'язані з аудиторними та візуальними галюцинаціями, манією, панічними атаками або амнезією [15]. Наприклад, пухлина лобової ділянки нерідко клінічно маніфестує синдромом лобової частки, що включає дезінгібіцію, апатію, абулію та порушення виконавчих функцій.

Пухлина дорсолатеральної передньої кори асоціюється з проблемами в індивідуальній організації та плануванні; пухлини орбітальної лобової ділянки викликають дезінгібіцію, а пухлини на площині середини лобової ділянки асоційовані з апатією та абулією [16]. Прикладом дезінгібіції може виступати агресія, яка відрізняється спрямованістю ззовні на інших, а також всередину, на самого пацієнта, у вигляді суїцидальних ідей, спроб та випадків самогубства. Крім того, деякі із застосовуваних методів лікування пухлин мозку пов'язані з побічними ефектами, що у подальшому підтримує зміни у поведінці, особливо щодо агресивності.

Варто зазначити, що пухлини мозочка також пов'язані з агресивною поведінкою та змінами особистості [17]. Крім того, повідомлялося, що менінгіоми задньої черепної ямки та шишкоподібної залози супроводжуються педункулярним галюцинозом, який є психосенсорним розладом, що складається з кількох короткочасних різнокольорових візуальних зображень, які виникають у темряві, причому пацієнт усвідомлює, що зображення не є реальними [18].

### Суїцидальність та зміни особистості

Зміни особистості є стійкими і відрізняються від попередніх моделей особистості. У пацієнта спостерігається нестабільний емоційний стан, втрата контролю над імпульсами, агресивна поведінка, апатія, параноя або комбінація цих симптомів. Ці зміни є характерною частиною синдрому лобової частки, який характеризується уповільненням процесу мислення, порушенням судження, зниженою цікавістю, відчуженням від соціуму та збільшеною агресією. Ці пацієнти здаються безініціативними, втрачають інтерес до навколишнього світу, але можуть раптово стати агресивними та почати здійснювати імпульсивні вчинки.

Дисфункція лобової ділянки характеризується як когнітивними, так і поведінковими порушеннями. Залежно від того, які частини лобової ділянки пошкоджені, можуть виникнути різні симптоми. Пошкодження передньої кори зазвичай асоціюється з поведінковими змінами; пошкодження дорсолатеральної ділянки призводить до когнітивних порушень. Серед загальних когнітивних порушень можуть виникати проблеми з пам'яттю, моторною функцією, орієнтацією у просторі, увагою, вербальною плавністю та концентрацією. Можливо, найбільш помітний поведінковий ефект дисфункції лобової ділянки — це зміна особистості [19].

Ризик суїциду зазвичай збільшується в чотири рази у пацієнтів з пухлинами [20]. Як вже йшлося вище, коли ці пацієнти усвідомлюють, що вони мають рак, їх психологічна реакція включає страх інвалідизації або смерті; страх бути покинутими друзями та рідними без допомоги або підтримки; страх зміни стосунків з іншими, зміни своєї ролі в суспільстві та фінансових труднощів; із запереченням, тривогою, гнівом і відчуттям провини. Хоча думки про суїцид поширені серед пацієнтів з раком, фактичні рівні суїциду трохи вищі порівняно із загальною популяцією.

Найвищий ризик суїциду виникає після оголошення діагнозу, тоді як дослідження показують, що 40 % суїцидів відбуваються протягом 1–5 років. У скандинавських країнах звітують про відносні ризики суїциду для пацієнтів з раком протягом від 1,55 до 2,5 року для чоловіків і від 1,35 до 2,9 року для жінок порівняно з рештою населення [21]. Психіатричні проблеми у пацієнтів з пухлинами головного мозку можуть збільшуватися через саме захворювання, яке спричиняє фокальні ураження; через радіотерапію і хіміотерапію, які призводять до більших пошкоджень; або через застосування кортикостероїдів для контролю клінічних симптомів, що може викликати нестабільний емоційний стан та зміни особистості [22]. Ці проблеми поглиблюються іншими психологічними проблемами, як-от реактивна депресія, втрата життєвих орієнтирів, фінансові труднощі та проблеми в шлюбі [23].

З цих причин необхідно застосовувати комплексний підхід до лікувальних заходів у пацієнтів з пухлинами головного мозку, включно як з куративним лікуванням самої пухлини, контролем над психіатричною симптоматикою, так і з поліпшенням якості життя пацієнта. Пацієнти, молодші за віком, можуть демонструвати ці симптоми у вигляді тривоги, фобії школи,

психомоторної ретардації та коливань настрою. Пацієнти з ураженням передньої частини вентральної кори або темпоропарієтальної кори повідомляли про значно гірший постопераційний настрій, ніж пацієнти з ураженням в інших місцях [24].

Злоякісні пухлини головного мозку зазвичай приносять страждання пацієнту та його родині і можуть призводити до смерті пацієнта протягом декількох років. Лікування пухлини часто проявляє нейротоксичні постефекти та болісно переноситься. Інколи в результаті терапії пухлини якість життя пацієнта погіршується. Краще розуміння емоційних труднощів, які переживають такі пацієнти, може привести до більш ефективного втручання, що дозволяє пацієнтам та їхнім родинам легше переносити хворобу і мати кращу якість життя [24].

Ретельне спостереження та контроль над вторинними змінами особистості повинні бути спрямовані на основне захворювання. Рекомендується використання препаратів літію, карбамазепіну та вальпроєвої кислоти для контролю нестабільного емоційного стану та імпульсивності. Агресію можна контролювати за допомогою препаратів літію, протиепілептичних препаратів або їх комбінації. Апатію можна поліпшити за допомогою психостимуляторів. Зазвичай когнітивні та вербальні функції пацієнтів зберігаються, що робить їх відмінними кандидатами для психотерапії, як-от когнітивна реабілітаційна терапія та проблемно-орієнтована терапія. Родина повинна брати участь у терапевтичному процесі, з фокусом на навчання та розуміння змін у поведінці пацієнта.

## Когнітивний дефіцит

Когнітивна функція охоплює ментальні процеси, як-от увага, сприйняття, мислення, міркування та пам'ять, що відомі як вищі церебральні функції. Збереження цієї функції важливе, оскільки вона дозволяє функціонувати самостійно в суспільстві. У пацієнтів з пухлиною головного мозку наявність такої пухлини прямо загрожує когнітивній функції.

Це характерно як для пацієнтів з первинними пухлинами головного мозку, як-от менінгіоми та злоякісні гліоми, так і для пацієнтів з метастазами в мозок, які є найпоширенішими формами пухлин головного мозку. Оскільки навіть легкі когнітивні відхилення можуть мати функціональні та психосоціальні наслідки, збереження та поліпшення когнітивної функції у цих пацієнтів є важливим для підтримання їхнього функціонування та благополуччя протягом перебігу хвороби.

Багато пацієнтів з пухлиною головного мозку демонструють порушення когнітивних функцій на якомусь етапі перебігу хвороби; когнітивні дефіцити вже присутні у понад 90 % пацієнтів з первинною пухлиною головного мозку та метастазами до початку лікування [25]. Характеристики пухлини, як-от розташування, розмір, гістологія та швидкість росту, а також характеристики пацієнта, зокрема вік, серцево-судинний ризик та когнітивний резерв, пов'язані з тяжкістю когнітивних порушень [26]. Крім того, досягнення в молекулярному профілюванні вказують на те, що генетичні

фактори спадковості та пухлини також пов'язані з когнітивною функцією у пацієнтів з пухлиною головного мозку як перед початком лікування, так і під час нього [27]. Крім місцевого ушкодження, пухлини головного мозку також спричиняють загальну когнітивну дисфункцію шляхом порушення когнітивних мереж, при цьому увага, пам'ять та виконавчі функції порушуються найчастіше [27].

Нейрокогнітивна функція має велике значення для пацієнтів з пухлинами головного мозку. Навіть у пацієнтів з добрим неврологічним станом може спостерігатися певне нейрокогнітивне порушення, що впливає на їх повсякденне життя. Когнітивний занепад є надійним показником прогресування пухлини головного мозку, навіть до того, як це стає очевидним за результатами інструментальних досліджень головного мозку. З цієї причини попередні та післялікувальні нейропсихологічні оцінки мають велике значення з клінічної точки зору. Попереднє нейропсихологічне обстеження також допомагає планувати реабілітацію та досягати соціальної адаптації. Тоді як успішність хірургічного лікування пухлини головного мозку традиційно вимірюється ступенем резекції пухлини та виживанням, нейрокогнітивне порушення визначається як важливий показник якості життя. Нейрокогнітивне тестування у пацієнтів з щойно діагностованими пухлинами головного мозку часто виявляє дефіцити в окремих когнітивних завданнях. Це може впливати на соціальне і професійне життя та, звичайно ж, на рішення щодо лікування. З цих причин усвідомлення когнітивних дефіцитів має велике значення для менеджменту пацієнта від самого початку його лікування.

## Психіатрична симптоматика при менінгіомах

Менінгіоми належать до найбільш частих пухлин центральної нервової системи, які зазвичай виявляються в середньому та пізньому дорослому віці. Приблизно 90 % менінгіом є доброякісними, тоді як решта є атиповими та злоякісними. Великий відсоток пацієнтів, у яких діагностується менінгіома, проходять хірургічне втручання з повною резекцією пухлини, що часто дає позитивний результат у лікуванні.

Менінгіоми зазвичай є повільно прогресуючими пухлинами з раптовою появою симптомів. Вони можуть проявлятися різними фокальними неврологічними симптомами або нейропсихологічними порушеннями залежно від місця їхнього розташування. Найбільш поширеними локалізаціями пухлини є основа черепа, а також локації відростків твердої оболонки мозку (серп та намет мозочка), діафрагма турецького сідла та серп мозку [28]. Менінгіоми передньої основи черепа часто вражають вентромедіальну префронтальну кору головного мозку, яка відповідає за різноманітні вищі когнітивні та поведінкові функції.

У дослідженні Taylor J. Abel та його колег було зафіксовано порушення адаптивних функцій і погіршення функції прийняття рішень у пацієнтів шляхом використання ігрового завдання Айова (Iowa Gambling Task, IGT), яке оцінює та статистично визначає порушення

прийняття рішень в умовах негайної та відкладеної винагороди та покарання. Більше того, дослідження показало значне зниження адаптивних функцій від доопераційного до післяопераційного періоду, виявивши зв'язок між IGT та адаптивною поведінкою; можливо, що принаймні частина порушень адаптивної функції виникає внаслідок саме порушення прийняття рішень [29].

У систематичному огляді Amir H. Zamanipoor Najafabadi та співавтори [30] дослідили якість життя, пов'язану зі станом здоров'я (Health-related quality of life, HRQoL) у пацієнтів з менінгіомою. Це поняття, вже досліджуване у 90-х роках G. H. Guyatt та його колегами, є багатовимірним, таким, що яке охоплює кілька аспектів життя пацієнта, включно з хворобою та лікуванням [31], і може бути розглянуте як латентний конструкт, який описує кілька сфер: фізичні, рольові функції, соціальні та психологічні аспекти благополуччя та функціонування. Крім того, на відміну від загального поняття якості життя, HRQoL може включати як об'єктивні, так і суб'єктивні перспективи в кожній сфері.

Загалом пацієнти з менінгіомами повідомляють про гірші рівні HRQoL порівняно зі здоровими особами до операції, хоча не всі дослідження однорідні. Глобальний рівень HRQoL значно поліпшувався після операції під час довгострокового спостереження (від 10 до 58 місяців). Це дослідження також порівнювало пацієнтів з менінгіомами та гліомами: перші звітували про кращий показник HRQoL для кількох аспектів, якот когнітивні, соціальні та фізичні функції. Фактори, що впливають на HRQoL, включають розмір пухлини, гістологічний клас та рецидив пухлини. Довгострокове спостереження показало постійне зниження HRQoL у пацієнтів з менінгіомами порівняно зі здоровими особами. Ці результати свідчать про порушення якості життя, пов'язаної зі станом здоров'я, навіть через кілька років після протипухлинного лікування.

## Психіатрична симптоматика при гліомах

Злоякісні гліоми є найпоширенішою первинною пухлиною центральної нервової системи. Гліоми можна поділити на низького ступеня злоякісності (повільно прогресуючі) та високого ступеня (швидко прогресуючі). Гліоми низького ступеня зазвичай проявляються симптомами при значному поширенні, оскільки симптоми розвиваються повільно та непомітно; гліомам високого ступеня притаманний несприятливий прогноз та виживаність.

Acevedo-Vergara та його колеги провели систематичний огляд щодо когнітивних порушень у пацієнтів з гліомою високого ступеня [32]. Швидко прогресування пухлин високого ступеня пов'язане зі зменшенням пластичності мозку [33]. Тому легко зрозуміти, що гліоми високого ступеня викликають дифузні когнітивні порушення, які впливають на виконавчі функції, пам'ять, увагу та мовлення залежно від місцезнаходження пухлини. Дефіцит у домені уваги зазвичай пов'язаний з гліомою у фронтальних ділянках, таламусі, передній поясній та парієтальній корі [34]; дефіцити у сфері пам'яті можуть виникнути у випадку появи

гліоми у дорсолатеральних ділянках лобної долі, темпоропарієтальних ділянках, базальних гангліях та гіпокампі.

Дефіцити мовлення зазвичай пов'язані з ділянками Брока, Верніке та медіальної лобової звивини. Гліоми, що інфільтрують специфічні волокна білої речовини (крючкоподібний та дугоподібний пучок), також можуть впливати на процеси мовлення. Погіршення виконавчих функцій зазвичай пов'язане з фронтальними ділянками, але інфільтруючі пухлини можуть впливати на волокна білої речовини та призводити до розвитку синдромів дизрегуляційних порушень.

Пухлини в мозочку, особливо розташовані в правій його півкулі, можуть бути причиною появи мозочкового когнітивно-афективного синдрому (МКАС) [35]. МКАС, вперше описаний J. D. Schmahmann та J. C. Sherman у 1998 році [36], характеризується порушеннями виконавчої функції, порушенням зорово-просторових навичок, зміною особистості та лінгвістичним дефіцитом, що призводить до загального порушення когнітивних функцій.

Як раніше зазначалося, G. H. Guyatt та його колеги виявили, що якість життя у пацієнтів з гліомами гірша, ніж у пацієнтів з менінгіомами. Емоційні порушення часто спостерігаються у пацієнтів з гліомами. Інший систематичний огляд, проведений Luke Mugge та його колегами, виявив складну взаємодію між депресією та гліобластою; автори підкреслюють, що складні супутні умови вимагають уваги при діагностиці та лікуванні [37]. Депресії та гліобластоми характеризуються складними мережами взаємозв'язку, і це слід мати на увазі при призначенні фармакотерапії. Крім того, з часом депресія може посилюватися навіть після лікування раку, впливаючи на якість життя пацієнта у довгостроковій перспективі.

Серед емоційно-поведінкових симптомів у пацієнтів з гліомами часто спостерігається втома. Ймовірно, втома пов'язана з втратою якості життя, що часто відчують пацієнти з гліомами, а також з депресивними симптомами та порушенням сну. Виснаження, пов'язане з раком (cancer-related fatigue, CRF), є одним з найчастіше повідомлених когнітивно-поведінкових симптомів у пацієнтів з гліомами. Це «тривале, суб'єктивне відчуття фізичної, емоційної та/або когнітивної втоми або виснаженості, пов'язаної з раком, яка не відповідає навантаженню щодо діяльності пацієнта і перешкоджає звичайному функціонуванню». Воно впливає на близько 96 % пацієнтів на різних етапах захворювання [38].

## Обговорення

Отже, систематичний аналіз психічного статусу є ключовим елементом у клінічній практиці та дослідженнях, спрямованих на поліпшення якості життя та прогнозу пацієнтів з пухлинами головного мозку. Детальне вивчення психічних аспектів захворювання може відкрити нові можливості для оптимізації та індивідуалізації лікувальних стратегій, що є важливим кроком у поліпшенні результатів лікування та реабілітації пацієнтів з цією складною патологією.

Важливість оцінки психічного стану у пацієнтів з пухлинами головного мозку особливо актуалізується через можливість маскування неврологічних симптомів психічними проявами, що ускладнює ранню діагностику та лікування. Також урахування психічних аспектів дозволяє вчасно виявляти ризик суїциду, який у пацієнтів з пухлинами головного мозку збільшується в чотири рази порівняно із загальною популяцією. Природа психічних реакцій та їх складність обумовлює необхідність індивідуалізованого підходу до кожного випадку. Крім того, урахування психічних аспектів у лікувальному процесі може позитивно вплинути на загальний прогноз виживання пацієнтів, зменшуючи ризик розвитку супутніх психіатричних захворювань у майбутньому.

Сім'я та близькі особи відіграють ключову роль у процесі підтримки та адаптації до нової життєвої ситуації, що виникає внаслідок діагностики та лікування пухлин головного мозку. Розгляд аспектів соціальної підтримки та взаємодії з близькими особами також має важливе значення у комплексному підході до лікування та реабілітації пацієнтів. Психічні симптоми можуть стати першими проявами патології, і їх виявлення сприятиме ранній діагностиці та ефективному лікуванню. Подальше уважне спостереження психічного статусу є критичним на всіх етапах лікування та реабілітації, оскільки воно дозволяє забезпечити адекватну якість життя пацієнтів.

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

## Список літератури

1. Madhusoodanan S, Ting MB, Farah T, Ugur U. Psychiatric aspects of brain tumors: a review. *World J Psychiatry*. 2015;5(03):273-285. doi: 10.5498/wjp.v5.i3.273.
2. Gibson AW, Graber JJ. Distinguishing and treating depression, anxiety, adjustment, and post-traumatic stress disorders in brain tumor patients. *Ann Palliat Med*. 2021;10(01):875-892. doi: 10.21037/apm-20-509.
3. Madhusoodanan S, Opler MG, Moise D. Brain tumor location and psychiatric symptoms: is there any association? A meta-analysis of published case studies. *Expert Rev Neurother*. 2010;10(10):1529-1536. doi: 10.1586/ern.10.94.
4. Fu X, Wu C, Han N. Depressive and anxiety disorders worsen the prognosis of glioblastoma. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(20):20095-20110. doi: 10.18632/aging.103593.
5. Sharma A, Das AK, Jain A, Purohit DK, Solanki RK, Gupta A. Study of Association of Various Psychiatric Disorders in Brain Tumors. *Asian J Neurosurg*. 2022 Oct 28;17(4):621-630. doi: 10.1055/s-0042-1757437. PMID: 36570750; PMCID: PMC9771634.
6. Srivastava S, Bhatia MS, Gaur A, Singh G. Psychiatric and cognitive correlates of quality of life among persons with primary brain tumors. *Ind Psychiatry J*. 2019;28(01):141-147. doi: 10.4103/ipj.ipj\_72\_19.
7. Mainio A, Hakko H, Niemelä A, Koivukangas J, Räsänen P. Somatization symptoms are related to right-hemispheric primary brain tumor: a population-based prospective study of tumor patients in northern Finland. *Psychosomatics*. 2009;50(04):331-335. doi: 10.1176/appi.psy.50.4.331.
8. Lustig RH. Hypothalamic obesity after craniopharyngioma: mechanisms, diagnosis, and treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2011 Nov 3;2:60. doi: 10.3389/fendo.2011.00060. PMID: 22654817; PMCID: PMC3356006.
9. Uher R, Treasure J. Brain lesions and eating disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Jun;76(6):852-7. doi: 10.1136/jnnp.2004.048819. PMID: 15897510; PMCID: PMC1739667.
10. Brain Tumor Registry of Japan (2005-2008). *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2017;57(Suppl 1):9-102. doi: 10.2176/nmc.sup.2017-0001. PMID: 28420810; PMCID: PMC6760096.
11. Lapointe S, Perry A, Butowski NA. Primary brain tumours in adults. *Lancet*. 2018 Aug 4;392(10145):432-446. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30990-5. Epub 2018 Jul 27. PMID: 30060998.
12. Ostrom QT, Patil N, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2013-2017. *Neuro Oncol*. 2020 Oct 30;22(12 Suppl 2):iv1-iv96. doi: 10.1093/neuonc/noaa200. Erratum in: *Neuro Oncol*. 2022 Jul 1;24(7):1214. PMID: 33123732; PMCID: PMC7596247.
13. Lin D, Wang M, Chen Y, Gong J, Chen L, Shi X, et al. Trends in Intracranial Glioma Incidence and Mortality in the United States, 1975-2018. *Front Oncol*. 2021 Nov 1;11:748061. doi: 10.3389/fonc.2021.748061. PMID: 34790574; PMCID: PMC8591029.
14. Bunevicius A, Deltuva VP, Deltuviene D, Tamasauskas A, Bunevicius R. Brain Lesions Manifesting as Psychiatric Disorders: Eight Cases. *CNS Spectrums*. 2008;13(11):950-958. doi: 10.1017/S1092852900014000.
15. Vernooij MW, Ikram MA, Tanghe HL, Vincent AJ, Hofman A, Krestin GP, et al. Incidental findings on brain MRI in the general population. *N Engl J Med*. 2007 Nov 1;357(18):1821-8. doi: 10.1056/NEJMoa070972. PMID: 17978290.
16. Lupton A, Abu-Suwa H, Bolton G. The implications of brain tumors on aggressive behavior and suicidality: a review. *Aggress Violent Behav*. 2020;54:101416.
17. Irle E, Peper M, Wowra B, Kunze S. Mood Changes After Surgery for Tumors of the Cerebral Cortex. *Arch Neurol*. 1994;51(2):164-174. doi: 10.1001/archneur.1994.00540140070017.
18. Arifin MZ, Yudoyono F, Setiawan C, Sidabutar R, Sutiono AB, Fariad A. Comprehensive management of frontal and cerebellar tumor patients with personality changes and suicidal tendencies. *Surg Neurol Int*. 2014 Dec 08;5:174. doi: 10.4103/2152-7806.146487.
19. Murphy P, Shallice T, Robinson G, MacPherson SE, Turner M, Woollett K, et al. Impairments in proverb interpretation following focal frontal lobe lesions. *Neuropsychologia*. 2013 Sep;51(11):2075-86. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2013.06.029. Epub 2013 Jul 11. PMID: 23850600; PMCID: PMC4020551.
20. Hem E, Loge JH, Haldorsen T, Ekeberg Ø. Suicide risk in cancer patients from 1960 to 1999. *J Clin Oncol*. 2004 Oct 15;22(20):4209-16. doi: 10.1200/JCO.2004.02.052. PMID: 15483032.
21. Recklitis CJ, Diller LR, Li X, Najita J, Robison LL, Zeltzer L. Suicide ideation in adult survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 2010 Feb 1;28(4):655-61. doi: 10.1200/JCO.2009.22.8635. Epub 2009 Oct 19. PMID: 19841325; PMCID: PMC2816000.
22. Brown ES, Chandler PA. Mood and Cognitive Changes During Systemic Corticosteroid Therapy. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2001 Feb;3(1):17-21. doi: 10.4088/pcc.v03n0104. PMID: 15014624; PMCID: PMC181154.

23. Arnold SD, Forman LM, Brigidi BD, Carter KE, Schweitzer HA, Quinn HE, et al. Evaluation and characterization of generalized anxiety and depression in patients with primary brain tumors. *Neuro Oncol.* 2008 Apr;10(2):171-81. doi: 10.1215/15228517-2007-057. Epub 2008 Feb 26. PMID: 18314416; PMCID: PMC2613819.
24. Pelletier G, Verhoef MJ, Khatri N, Hagen N. Quality of life in brain tumor patients: the relative contributions of depression, fatigue, emotional distress, and existential issues. *J Neurooncol.* 2002 Mar;57(1):41-9. doi: 10.1023/a:1015728825642. PMID: 12125966.
25. Meyers CA, Smith JA, Bezjak A, Mehta MP, Liebmann J, Ilidge T, et al. Neurocognitive function and progression in patients with brain metastases treated with whole-brain radiation and motexafin gadolinium: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2004 Jan 1;22(1):157-65. doi: 10.1200/JCO.2004.05.128. PMID: 14701778.
26. Taphoorn MJ, Klein M. Cognitive deficits in adult patients with brain tumours. *Lancet Neurol.* 2004 Mar;3(3):159-68. doi: 10.1016/S1474-4422(04)00680-5. PMID: 14980531.
27. Wefel JS, Noll KR, Scheurer ME. Neurocognitive functioning and genetic variation in patients with primary brain tumours. *Lancet Oncol.* 2016 Mar;17(3):e97-e108. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00380-0. Epub 2016 Mar 2. PMID: 26972863; PMCID: PMC5215729.
28. Whittle IR, Smith C, Navoo P, Collie D. Meningiomas. *Lancet.* 2004 May 8;363(9420):1535-43. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16153-9. PMID: 15135603.
29. Ahmadian N, van Baarsen K, van Zandvoort M, Robe PA. The Cerebellar Cognitive Affective Syndrome — a Meta-analysis. *Cerebellum.* 2019 Oct;18(5):941-950. doi: 10.1007/s12311-019-01060-2. PMID: 31392563; PMCID: PMC6761084.
30. Zamanipoor Najafabadi AH, Peeters MCM, Dirven L, Lobatto DJ, Groen JL, Broekman MLD, et al. Impaired health-related quality of life in meningioma patients — a systematic review. *Neuro Oncol.* 2017 Jul 1;19(7):897-907. doi: 10.1093/neuonc/now250. PMID: 28039363; PMCID: PMC5570251.
31. Guyatt GH, Feeny DH, Patrick DL. Measuring health-related quality of life. *Ann Intern Med.* 1993 Apr 15;118(8):622-9. doi: 10.7326/0003-4819-118-8-199304150-00009. PMID: 8452328.
32. Acevedo-Vergara K, Perez-Florez M, Ramirez A, Torres-Bayona S, Dau A, Salva S, et al. Cognitive deficits in adult patients with high-grade glioma: A systematic review. *Clin Neurol Neurosurg.* 2022 Aug;219:107296. doi: 10.1016/j.clineuro.2022.107296. Epub 2022 May 17. PMID: 35662053.
33. Yu Z, Tao L, Qian Z, Wu J, Liu H, Yu Y, et al. Altered brain anatomical networks and disturbed connection density in brain tumor patients revealed by diffusion tensor tractography. *Int J Comput Assist Radiol Surg.* 2016 Nov;11(11):2007-2019. doi: 10.1007/s11548-015-1330-y. Epub 2016 Feb 25. PMID: 26914530.
34. Habets EJJ, Hendriks EJ, Taphoorn MJB, Douw L, Zwinderman AH, Vandertop WP, et al. Association between tumor location and neurocognitive functioning using tumor localization maps. *J Neurooncol.* 2019 Sep;144(3):573-582. doi: 10.1007/s11060-019-03259-z. Epub 2019 Aug 13. PMID: 31410731.
35. Zacharia TT, Eslinger PJ. Functional MRI activation patterns of cerebellum in patients with epilepsy and brain tumors. *Clin Anat.* 2019 Nov;32(8):1053-1060. doi: 10.1002/ca.23439. Epub 2019 Aug 14. PMID: 31376291.
36. Schmahmann JD, Sherman JC. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain.* 1998 Apr;121 (Pt 4):561-79. doi: 10.1093/brain/121.4.561. PMID: 9577385.
37. Mugge L, Mansour TR, Crippen M, Alam Y, Schroeder J. Depression and glioblastoma, complicated concomitant diseases: a systemic review of published literature. *Neurosurg Rev.* 2020 Apr;43(2):497-511. doi: 10.1007/s10143-018-1017-2. Epub 2018 Aug 9. PMID: 30094499.
38. Coomans MB, Dirven L, Aaronson NK, Baumert BG, Van Den Bent M, Bottomley A, et al. Symptom clusters in newly diagnosed glioma patients: which symptom clusters are independently associated with functioning and global health status? *Neuro Oncol.* 2019 Nov 4;21(11):1447-1457. doi: 10.1093/neuonc/now118. PMID: 31682733; PMCID: PMC6827824.

Отримано/Received 04.02.2024

Рецензовано/Revised 15.02.2024

Прийнято до друку/Accepted 26.02.2024 ■

**Information about authors**

Nikita Yevtushenko, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: yevt.nikita@gmail.com

Oleksii Zotov, PhD, Associate Professor at the Department of Oncology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: zotov.phd@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-0730-9575

**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.

N.Yu. Yevtushenko, O.S. Zotov

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

**Mental disorders as symptoms of brain tumors  
(literature review)**

**Abstract.** Brain tumors can cause a variety of psychiatric symptoms, which can manifest in changes in the affective sphere, behavior, and cognitive abilities. These are called neuropsychiatric symptoms, also known as neurobehavioral symptoms. The most frequent psychiatric manifestations of brain tumors are depressive episodes, anxiety disorders, panic attacks, personality changes, psychotic episodes, memory deficiency, mania, auditory and visual hallucinations, eating disorders. If untreated timely, neuropsychiatric symptoms can have a significant impact on patients' quality of life and survival. In extreme cases, these changes can

lead to situations when the patient, due to changes in behavior, may pose a threat to himself and others. However, timely screening for psychiatric disorders in brain tumors allows for timely development of a set of measures to provide patients with palliative care. The purpose of this article is to review the association of psychiatric disorders in patients with brain tumors and to describe the way they can manifest.

**Keywords:** brain tumors; psychiatric symptoms; personality disorders; panic attacks; depression; anxiety disorders; psychosis; suicidality; neurocognitive impairment

УДК 616.006-615

DOI: <https://doi.org/10.22141/2663-3272.7.1.2024.95>Колеснік О.П.<sup>1</sup>, Мальованна А.Ю.<sup>2</sup><sup>1</sup>ННІ «Європейська медична школа», Міжнародний європейський університет, м. Київ, Україна<sup>2</sup>Медичний центр «Тор Clinic Denis» (ТОВ «Клініка Деніс»), м. Київ, Україна

## Лікування ALK-позитивного недрібноклітинного раку легені (огляд літератури)

**Резюме.** Цей огляд літератури досліджує сучасний стан стратегій лікування ALK-позитивного недрібноклітинного раку легень (НДКРЛ), підтипу, що характеризується перебудовами в гені анапластичної лімфомакінази (ALK). Поява ALK-інгібіторів революціонізувала лікування цього типу раку, пропонуючи цілеспрямовані терапевтичні варіанти, які значно поліпшують результати лікування для пацієнтів. Огляд надає всебічний аналіз клінічної ефективності та профілів безпеки інгібіторів ALK першого покоління, як-от кризотиніб, інгібіторів другого покоління, як-от алектиніб і церитиніб, та інгібіторів третього покоління, зокрема лорлатиніб. Також розглядаються механізми резистентності, що розвиваються під час лікування, та стратегії їх подолання, як-от використання комбінованої терапії та нових засобів, які перебувають на стадії дослідження. Огляд також висвітлює виклики та майбутні напрямки в лікуванні ALK-позитивного НДКРЛ, наголошуючи на необхідності підходу персоналізованої медицини та постійних досліджень для оптимізації та розширення переваг ALK-спрямованої терапії. Завдяки детальному аналізу сучасних досліджень і клінічних випробувань цей огляд має на меті надати уявлення про поліпшення лікування та прогнозу пацієнтів з ALK-позитивним НДКРЛ.

**Ключові слова:** недрібноклітинний рак легені; ALK-інгібітори; таргетна терапія

### Вступ

Рак легені займає друге місце серед усіх злоякісних новоутворень за частотою захворюваності та перше місце за частотою загибелі пацієнтів — 1,8 млн випадків смерті у світі за 2020 рік. Незважаючи на досягнення медицини та появу нових ліків, на кшталт таргетної та імунотерапії, п'ятирічна виживаність хворих на рак легені залишається низькою та становить 10–20 %.

Рак легені за гістологічною будовою можна поділити на недрібноклітинний — 85 % від усіх випадків захворювання, та дрібноклітинний, відповідно 15 %. Наразі у хворих на недрібноклітинний рак легені (НДКРЛ) для призначення оптимального лікування визначають такі мутації генів: EGFR (10–15 % серед хворих європейської раси та 40 % серед пацієнтів з Азії), KRAS (20–30 %), ALK (3–5 %) [1].

### Ген ALK та його роль у хворих на рак легені

Ген ALK знаходиться на короткому плечі 2-ї хромосоми (2p23) та кодує трансмембранний тирозинкіназний рецептор. На сьогодні ідентифіковано більше ніж 19 мутацій гена ALK у хворих на рак легені, включно з ELM4, KIF5B, KLC1, TPR та ін. Усі ці мутації умовно можна розділити на три групи — rearrangement (ALK-R), amplification (ALK-A) та point mutation [1].

Ген ALK було ідентифіковано у 1994 році у хворих на анапластичну крупноклітинну лімфому (звідси і назва — anaplastic large-cell lymphoma). Пізніше ALK rearrangement було знайдено у хворих з багатьма типами злоякісних новоутворень: В-клітинні лімфоми, НДКРЛ, рак стравоходу та молочної залози, колоректальний рак та ін. Ця мутація утворює онкогенну ALK тирозинкіназу, яка активує багато сигнальних шля-

© «Практична онкологія» / «Practical oncology» («Praktična onkologija»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Колеснік Олександр Петрович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри онкології, онкохірургії та радіології, ННІ «Європейська медична школа», Міжнародний європейський університет, просп. Академіка Глушкова, 42-В, м. Київ, 03187, Україна; e-mail: oleksiikolesnik@gmail.com

For correspondence: Oleksii Kolesnik, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Oncology, Oncosurgery and Radiology, Educational and Scientific Institute "European School of Medicine", International European University, Academician Hlushkov ave., 42-B, Kyiv, 03187, Ukraine; e-mail: oleksiikolesnik@gmail.com

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

хів (Ras/Raf/MEK/ERK1/2, JAK/STAT, PI3K/Akt та PLC- $\gamma$ ), що підвищують проліферативний потенціал клітини [1, 2].

ALK-мутація у хворих на рак легені була вперше описана в 2007 році, коли було знайдено перестановку EML4 з ALK, що призвело до злиття EML4-ALK. Для визначення мутації ALK застосовують наступні методи: флуоресцентна *in situ* гібридизація (FISH), імуногістохімічний (ІНС), зворотна транскриптаза-ПЛР (RT-PCR) та секвенування наступного покоління (NGS) [3, 4].

Найбільш частий варіант мутації — перший (рис. 1), зустрічається в 33 % хворих, коли екзон 13 гена EML4 зливається з екзоном 20 гена ALK (E13; A20), варіант 2 (10 %) та варіант 3a/b (29 %) зустрічаються, коли екзон 20 та екзони 6a або 6b гена EML4 зливаються з екзоном 20 гена ALK. Ідентифікація специфічного варіанта мутації може мати прогностичну та предиктивну роль. Так, у дослідженні Yoshida et al. (2016) показано, що хворі з мутацією 1-го типу мали кращу відповідь на лікування кризотинібом [5].

Окрім EML4, злиття може відбуватись з генами KIF5B, KLC1, TFG, TPR, HIP1, STRN, DCTN1, SQSTM1, NPM1, BCL11A та BIRC6 [1].

Найчастіше мутація ALK у хворих на рак легені зустрічається у молодих пацієнтів, які ніколи не палили або палили «легкі» цигарки, а також мають залозистий підтип пухлини. Хворі з ALK-мутацією мають високі ризики метастазування хвороби у головний мозок (приблизно 30 % пацієнтів мають метастази у головний мозок на момент встановлення діагнозу) [6].

До відкриття ALK-мутації єдиною опцією лікування хворих на метастатичний рак легені була хіміотерапія, а медіана загальної виживаності становила приблизно 12 місяців. Виявлення мутації ALK відкрило нові можливості в лікуванні цієї хвороби. Кризотиніб був першим ALK-інгібітором (перше покоління), який пройшов клінічні випробування та був схвалений для використання у хворих на рак легені у 2011 році [7]. Цей препарат є мультигитирозинкіназним інгібітором (TKI) і блокує рецептор при наявності мутації MET,

ALK, ROS1. Друге покоління ALK-ТКІ включає алектиніб, церитиніб, бригадиніб, енсартиніб. Третє покоління препаратів цієї групи — лорлатиніб (рис. 2).

## Ключові дослідження ALK-інгібіторів при НДКРЛ

У преклінічних дослідженнях на більше ніж 600 клітинних лініях показано, що ALK-інгібітори знижують проліферацію клітин, що мають альтерацію ALK. Першим етапом клінічного дослідження стало лікування хворих із солідними пухлинами, які вже були рефрактерними до будь-якого лікування. За один цикл лікування було прийнято 28 днів. Проводили ескалацію дози для досягнення максимальної ефективності при задовільній переносимості препарату (максимальна доза, при якій не буде тяжких негативних проявів) [3].

У дослідженні I фази (Profile 1001) проводили лікування кризотинібом у хворих на занедбаний НДКРЛ. Значний радіологічний регрес пухлини відмічено у двох пацієнтів, у яких згодом було виявлено перебудову гена ALK [8]. Пізніше вчені проаналізували близько 1500 зразків за допомогою методу FISH. 96 % ALK-перебудов відмічено у хворих з аденокарциномою легені. Також у цих пацієнтів жодного разу не визначено мутації EGFR та ампліфікації MET. Зі 143 хворих, що отримували кризотиніб, об'єктивна відповідь відмічена у 60,8 % з медіаною тривалості відповіді 49,1 тижня, причому 84 % хворих попередньо отримували лікування з приводу раку легені [9]. За результатами цього дослідження FDA схвалила використання кризотинібу у 2011 році.

Наступним було дослідження Profile 1005, результати якого були подані на конференції ASCO у 2011 році. У це дослідження було включено 93 % хворих, які вже отримали на момент скринінгу щонайменше 2 лінії лікування. На основі статистичного аналізу ефективності лікування 261 хворого було показано, що безрецидивна виживаність у них становила 8,5 місяця. До проведення цього дослідження вдалось досягнути результату безрецидивної виживаності лише в 2,7 місяця — за допомогою хіміопрепарату доцетакселу [10, 11]. У дослі-

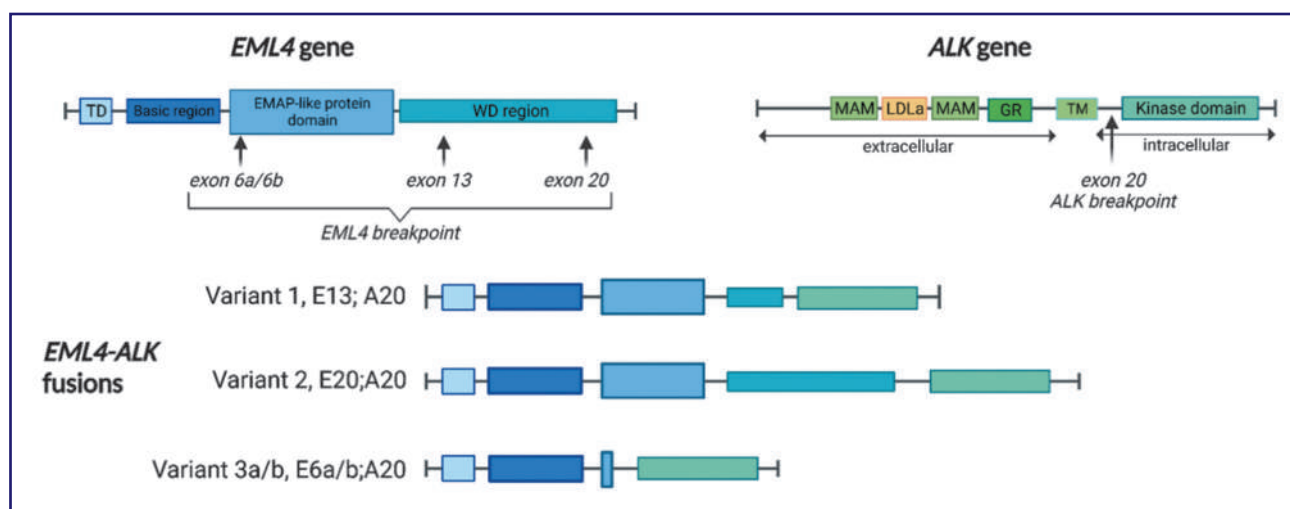


Рисунок 1. Варіанти мутацій у хворих на НДКРЛ [1, 5]

дженні 77 % хворих продовжували лікування протягом 25 тижнів і досягли медіани тривалості відповіді в 43 тижні. При цьому кількість відповідей на лікування становила 59,8 %, а тривалість відповіді — 43 тижні.

У дослідженні Profile 1007 порівнювали ефективність кризотинібу проти хіміотерапії у хворих на рак легені в 2-й лінії лікування. Безрецидивна виживаність у групі кризотинібу становила 7,7 місяця і 3,3 місяця в групі хіміотерапії [hazard ratio (HR) = 0,49, 95% CI: 0,37–0,64,  $p < 0,0001$ ]. Відмінності в загальній виживаності не відмічено — 20,3 місяця в групі кризотинібу проти 22,8 місяця в групі хіміотерапії. Кількість відповідей становила 65 %, медіана тривалості відповіді — 32,1 тижня проти 24,4 тижня в групі пацієнтів з хіміотерапією.

Перше клінічне дослідження, у якому було продемонстровано ефективність кризотинібу порівняно з хіміотерапією в першій лінії лікування хворих на рак легені — PROFILE 1014. Порівнювалась ефективність пеметрекседу в комбінації з препаратами платини проти кризотинібу. Медіана безрецидивної виживаності становила 10,9 місяця в групі кризотинібу та 7,0 місяця в групі хіміотерапії (HR: 0,45, 95% CI: 0,35–0,60,  $p < 0,001$ ), також відрізнялась загальна кількість об'єктивних відповідей (74 проти 45 % відповідно,  $p < 0,001$ ) [12]. Збільшення загальної виживаності в цьому клінічному дослідженні не відмічено. Можливо, через те, що після прогресування застосовувались наступні лінії лікування хворих.

На жаль, більшість хворих, що лікувались кризотинібом, через деякий час мали прогресування хвороби. Причому це прогресування часто проявляється метастазами у головний мозок. Одна з причин такого прогресування хвороби — кризотиніб не проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Саме тому були розроблені препарати наступного покоління, які вже могли впливати на розвиток метастазів у головному мозку. До таких препаратів належать церитиніб, алектиніб та бригатиніб. Рівень відповідей на лікування вказаними препаратами становив 50–55 %, а медіана безрецидивної виживаності — 6,9 для церитинібу, 8,9 для алектинібу та 15,6 місяця для бригатинібу.

Однак розберемо ці препарати послідовно. Після кризотинібу з'явився церитиніб, який був схвалений FDA у квітні 2014 року для лікування хворих, у яких захворювання прогресувало на лікуванні кризотинібом,

а у травні 2017 року був зареєстрований як препарат першої лінії лікування хворих з ALK-мутованим раком легені. Схвалення таких показань відбулось на основі дослідження ASCEND-1. У цьому дослідженні I фази взяли участь 255 хворих на ALK-позитивний рак легені, які отримували протягом дослідження 750 мг/добу церитинібу. У хворих, які не отримували попереднього лікування, показник об'єктивних відповідей становив 72,3 %, а медіана тривалості відповіді — 17 місяців. У хворих, які отримували попереднє лікування, відповідні показники становили 56,4 % та 8,3 місяця. У хворих, які не отримували попереднього лікування, медіана безрецидивної виживаності становила 18,4 місяця, тоді як у пацієнтів, які отримували попереднє лікування, — 6,9 місяця.

У дослідженні II фази ASCEND-2 взяли участь 140 хворих на ALK-позитивний рак легені, що отримували попереднє лікування у вигляді двох або більше ліній лікування, включно з кризотинібом. Показник об'єктивних відповідей становив 38,6 %, медіана тривалості відповіді — 9,7 місяця, медіана безрецидивної виживаності — 5,7 місяця.

У III фазі досліджень, ASCEND-4, пацієнти з ALK-позитивним раком легені приймали лікування церитинібом або хіміотерапією в першій лінії лікування. Медіана безрецидивної виживаності становила 16,6 місяця в групі, що лікувалась церитинібом, та 8,1 місяця в групі, що отримувала хіміотерапію. Медіана загальної виживаності не досягнена в групі церитинібу та становила 26,2 місяця в групі хіміотерапії. Показник об'єктивних відповідей становив 72,5 проти 26,7 % відповідно. На основі цього дослідження FDA схвалила використання церитинібу для лікування ALK-позитивних хворих на рак легені в першій лінії [13].

Клінічне дослідження ASCEND-5 вивчало ефективність церитинібу порівняно з хіміотерапією у хворих, які попередньо отримували хіміотерапію та кризотиніб. Медіана безрецидивної виживаності становила 5,4 місяця в групі церитинібу та 1,6 місяця в групі хворих, які отримували хіміотерапію. Показник об'єктивних відповідей становив 39,1 та 6,9 % відповідно. Однак медіана загальної виживаності істотно не відрізнялась в двох групах — 18,1 місяця в групі, що отримувала лікування церитинібом, та 20,1 місяця в групі, що отримувала хіміотерапію (HR: 1,0 (95% CI: 0,67–1,49),  $p = 0,50$ ).



Рисунок 2. Еволюція лікування ALK+ метастатичного НДКРЛ



У дослідження II фази ASCEND-9 були включені хворі, що попередньо отримували алектиніб ( $n = 20$ ). Показник об'єктивних відповідей становив 25 %, а медіана безрецидивної виживаності — 3,7 місяця. Хоча не існує клінічних досліджень, що напряду порівнюють церитиніб та кризотиніб, у непряму аналізі церитиніб має кращі показники безрецидивної виживаності порівняно з кризотинібом (25,2 проти 10,8 місяця) (HR: 0,64 (95% CI: 0,47–0,87)). Однак загальна виживаність хворих, що отримували лікування церитинібом та кризотинібом, значимо не відрізняється [14].

Ще одним препаратом для лікування ALK-позитивних хворих на рак легені є алектиніб. Алектиніб належить до другої генерації препаратів — інгібіторів тирозинкінази ALK. Алектиніб схвалений FDA у грудні 2015 року для хворих, у яких захворювання прогресувало на лікуванні кризотинібом. А у листопаді 2017 року схвалено його застосування як першої лінії лікування.

У дослідженні III фази ALEX взяли участь 303 пацієнти, які до цього не отримували спеціального лікування. Перша група ( $n = 152$ ) отримувала алектиніб по 600 мг щоденно, друга група ( $n = 151$ ) отримувала 250 мг кризотинібу двічі на добу. Показник об'єктивної відповіді становив 82,9 % у групі алектинібу та 75,5 % у групі кризотинібу. Показано значне поліпшення безрецидивної виживаності (медіана 34,8 проти 10,9 місяця, HR: 0,43, 95% CI: 0,32–0,58), а також загальної виживаності (5-річна загальна виживаність — 62,5 % при лікуванні алектинібом проти 45,5 % при лікуванні кризотинібом) [15].

Важливим компонентом лікування ALK-позитивних пацієнтів є інтракраніальна ефективність препаратів. Це має велике значення, оскільки 30 % хворих на рак легені мають прогресування захворювання, пов'язане з метастазами у головний мозок. У дослідженні ALEX інтракраніальна відповідь становила 85,7 % у групі алектинібу проти 71,4 % у групі кризотинібу при попередньому опроміненні головного мозку. За відсутності попереднього опромінення інтракраніальна активність препаратів становила відповідно 78,6 та 40 %.

У дослідження III фази ALESIA були включені тільки пацієнти з Азії. Перша група ( $n = 125$ ) отримувала 600 мг алектинібу, друга група ( $n = 62$ ) отримувала 250 мг кризотинібу двічі на добу. Медіана безрецидивної виживаності не досягнена в групі алектинібу та становила 11,1 місяця в групі кризотинібу (HR: 0,22 (95% CI: 0,13–0,38)). Показник загальної відповіді на лікування становив 91 % у першій групі та 77 % у другій групі лікування.

До другої генерації ALK-інгібіторів належить ще такий препарат, як бригадиніб. У дослідженні II фази ALTA ефективність бригадинібу оцінена у 222 хворих, що попередньо отримували кризотиніб. Пацієнти були рандомізовані на дві групи: перша група отримувала бригадиніб у дозі 90 мг 1 раз на добу, друга — 180 мг 1 раз на добу. Загальна об'єктивна відповідь становила 46 % у першій групі та 56 % у другій групі. Медіана тривалості відповіді — 12,0 місяця (95% CI: 9,2–17,7)

та 13,8 місяця (95% CI: 10,2–19,3) відповідно. Медіана безрецидивної виживаності — 9,2 місяця (95% CI: 7,4–12,8) у першій групі та 16,7 місяця (95% CI: 11,6–21,4) у другій групі. Медіана загальної виживаності становила 29,5 місяця (95% CI: 18,2–NR) та 34,1 місяця (95% CI: 27,7–NR). За результатами цього дослідження бригадиніб схвалений FDA у квітні 2017 року як препарат другої лінії лікування хворих на метастатичний рак легені.

У дослідженні ALTA-1L показано ефективність бригадинібу порівняно з кризотинібом при лікуванні хворих на НДКРЛ у першій лінії. Загальна об'єктивна відповідь становила 74 % (95% CI: 66–81) в групі лікування бригадинібом та 62 % (95% CI: 53–70) в групі лікування кризотинібом. Тривалість відповіді не досягнена в групі бригадинібу та становила 13,8 місяця (95% CI: 9,3–20,8) в групі кризотинібу. Медіана безрецидивної виживаності становила 24,0 місяця (95% CI: 18,4–43,2) в групі бригадинібу та 11,1 місяця (95% CI: 9,1–13,0) в групі лікування кризотинібом (HR: 0,48 (95% CI: 0,35–0,66)) [16].

Водночас Ando et al. (2020) показали схожу ефективність алектинібу та бригадинібу як першої лінії лікування (безрецидивна виживаність: HR: 1,171, 95% CI: 0,702–1,841), так само як і в підгрупі хворих з метастазами у ЦНС (HR: 0,601, 95% CI: 0,212–1,362) [17]. На основі цього дослідження у травні 2020 року FDA схвалила використання бригадинібу як препарату першої лінії лікування хворих на метастатичний рак легені.

Важливим є «інтракраніальний» ефект бригадинібу. Так, у дослідженні ALTA-1L показано, що у хворих з наявними вимірюваними новоутвореннями головного мозку інтракраніальна об'єктивна відповідь на лікування бригадинібом становила 78 % (14/18) (95% CI: 52–94) та 26 % (6/23) (95% CI: 10–48) в групі лікування кризотинібом. Медіана тривалості «інтракраніальної» відповіді становила 27,9 місяця (95% CI: 5,7–NE) на бригадинібі та 9,2 місяця (95% CI: 3,9–NE) в групі кризотинібу. Трирічна безрецидивна виживаність становила 31 % (95% CI: 17–47) в групі бригадинібу та 9 % (95% CI: 2–25) в групі кризотинібу (HR: 0,29, 95% CI: 0,17–0,51). Аналогічні 4-річні показники становили 22 % (95% CI: 9–39 %) в групі бригадинібу, у групі пацієнтів, що проходили лікування кризотинібом, цей показник оцінити неможливо [16–19].

Енсартиніб є ще одним препаратом другої генерації ALK-інгібіторів. Ефективність енсартинібу була вивчена у дослідженні I/II фази. Ескалація дози відбувалась з 25 до 250 мг. Об'єктивна загальна відповідь відмічена у 60 % (95% CI: 47,4–71,4) хворих, а медіана безрецидивної виживаності становила 9,2 місяця (95% CI: 5,6–11,7) [20].

Вивчення ефективності енсартинібу проведено у дослідженні III фази EXALT-3. У дослідження включено 290 хворих, яким проводили першу лінію лікування раку легені. Пацієнти першої групи ( $n = 143$ ) отримували енсартиніб, пацієнти другої групи ( $n = 147$ ) — кризотиніб. Показано збільшення медіани безрецидивної виживаності з 12,8 місяця (95% CI: 0,03–44,0) до 25,8 місяця (HR: 0,51; 95% CI: 0,35–0,72; log-rank

$P < 0,001$ )). Об'єктивна відповідь становила 74 % в групі енсартинібу та 67 % в групі кризотинібу. При цьому медіана тривалості відповіді в групі енсартинібу не досягнена, а в групі кризотинібу становила 27,3 місяця (95% CI: 12,9–NR) [21]. Наразі препарат схвалено для лікування хворих на НДКРЛ в Китаї.

Третє покоління інгібіторів ALK включає препарат лорлатиніб. Лорлатиніб схвалений у листопаді 2018 року FDA для лікування хворих на НДКРЛ, у яких захворювання прогресувало після лікування кризотинібом або щонайменше одним ALK-інгібітором [22]. У дослідженні CROWN лорлатиніб порівнювали з кризотинібом як першу лінію лікування хворих на НДКРЛ з ALK-мутацією. Рандомізовано 296 хворих, у групу лорлатинібу 149 та у групу кризотинібу — 147. Однорічна безрецидивна виживаність у групі лорлатинібу становила 80 %, а в групі кризотинібу — 35 % (hazard ratio 0,21; 95% CI: 0,14–0,31). Об'єктивна відповідь у групі лорлатинібу спостерігалась у 76 % хворих, а в групі кризотинібу — у 20 %. Також повна інтракраніальна відповідь відмічена у 61 % пацієнтів у групі лорлатинібу та 15 % — у групі кризотинібу.

Наступними шляхами поліпшення ефективності лікування хворих на НДКРЛ з наявністю ALK-мутації стало додавання до терапії інгібіторами тирозинкінази блокаторів ангиогенезу. Так, у 2021 році освітлено дослідження Huang et al., у якому кризотиніб поєднували з бевацизумабом [20]. Пацієнти у дослідженні отримували кризотиніб (250 мг двічі на добу) та бевацизумаб (7,5 мг/кг кожні три тижні) до прогресування захворювання або нестерпних негативних проявів. Медіана безрецидивної виживаності становила 13,9 місяця, а медіана тривалості відповіді — 14,8 місяця. Трирічна виживаність становила 79,5 %. Інші дослідження тривають.

Також наступним напрямком, що активно вивчається, є комбіноване застосування інгібіторів імунних контрольних точок (ІКТ), що блокують programmed cell death-1 (PD-1), programmed cell death ligand-1 (PD-L1), CTLA-4, та інгібіторів тирозинкінази ALK. Однак наразі є дані про недостатню ефективність ІКТ у хворих з наявними мутаціями ALK та EGFR. Так, у дослідженні Mazieres\_2019 не вдалось досягти відповіді на лікування у жодного хворого з мутаціями ALK, хто отримував ІКТ [23].

CheckMate 057 [24] та KEYNOTE-010 [25] також не показали ефективності такого лікування. Тож необхідні подальші дослідження цієї комбінації.

## Висновки

Лікування хворих на метастатичний НДКРЛ є складним завданням сучасної медицини. Використання інгібіторів тирозинкінази ALK дозволило істотно збільшити як безрецидивну, так і загальну виживаність хворих, зокрема завдяки інтракраніальному ефекту препаратів. Наразі продовжуються дослідження з вивчення ефективності нових ALK-інгібіторів, а також комбінацій ALK-інгібіторів з іншими таргетними препаратами, інгібіторами імунних контрольних точок, хіміотерапією.

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

## Список літератури

1. Cognigni V. et al. *The Landscape of ALK-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer: A Comprehensive Review of Clinicopathologic, Genomic Characteristics, and Therapeutic Perspectives.* *Cancers.* Oct. 01, 2022. Vol. 14, no. 19. MDPI. doi: 10.3390/cancers14194765.
2. Stephan W. Morris et al. *Fusion of a Kinase Gene, ALK, to a Nucleolar Protein Gene, NPM, in Non-Hodgkin's Lymphoma.* *Science* (1979). Mar 1994. Vol. 263. P. 1281-1284.
3. Soda M. et al. *A mouse model for EML4-ALK-positive lung cancer, 2008.* [Online]. Available: [www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0805381105](http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0805381105).
4. Soda M. et al. *Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer.* *Nature.* Aug. 2007. Vol. 448, no. 7153. P. 561-566. doi: 10.1038/nature05945.
5. Yoshida T. et al. *Differential crizotinib response duration among ALK fusion variants in ALK-positive non-small-cell lung cancer.* *Journal of Clinical Oncology.* Oct. 2016. Vol. 34, no. 28. P. 3383-3389. doi: 10.1200/JCO.2015.65.8732.
6. Frank Griesinger J.R.C.P.K.C.W.W.E.E. *Brain metastases in ALK-positive NSCLC — time to adjust current treatment algorithms.* *Oncotarget.* Oct. 2018. Vol. 9, no. 80. P. 35181-35194.
7. Solomon B. *First-line treatment options for ALK-rearranged lung cancer.* *The Lancet.* Mar. 04, 2017. Vol. 389, no. 10072. P. 884-886. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30124-1.
8. Kwak E.L. et al. *Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibition in Non-Small-Cell Lung Cancer Abstract.* 2010. [Online]. Available: <http://ctep.cancer.gov>.
9. Camidge D.R. et al. *Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: Updated results from a phase I study.* *Lancet Oncol.* Oct. 2012. Vol. 13, no. 10. P. 1011-1019. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70344-3.
10. Kim D. et al. *Updated Results of a Global Phase II Study with Crizotinib in Advanced Alk-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC).* *Annals of Oncology.* Sep. 2012. Vol. 23. P. ix402. doi: 10.1016/S0923-7534(20)33871-0.
11. Frances A. Shepherd et al. *Prospective Randomized Trial of Docetaxel Versus Best Supportive Care in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated with Platinum-Based Chemotherapy.* *Journal of Clinical Oncology.* 2000. Vol. 18, no. 10. P. 2095-2103.
12. Solomon B.J. et al. *First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-Positive Lung Cancer.* *New England Journal of Medicine.* Dec. 2014. Vol. 371, no. 23. P. 2167-2177. doi: 10.1056/nejmoa1408440.
13. Soria J.C. et al. *First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study.* *The Lancet.* Mar. 2017. Vol. 389, no. 10072. P. 917-929, doi: 10.1016/S0140-6736(17)30123-X.
14. Li J., Knoll S., Bocharova I., Tang W., Signorovitch J. *Comparative efficacy of first-line ceritinib and crizotinib in advanced or metastatic anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer: an adjusted indirect comparison with external controls.* *Curr Med Res Opin.* Jan. 2019. Vol. 35, no. 1. P. 105-111. doi: 10.1080/03007995.2018.1541443.

15. Peters S. et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. Aug. 2017. Vol. 377, no. 9. P. 829-838. doi: 10.1056/nejmoa1704795.
16. Camidge D.R. et al. Brigatinib Versus Crizotinib in ALK Inhibitor-Naive Advanced ALK-Positive NSCLC: Final Results of Phase 3 ALTA-1L Trial. *Journal of Thoracic Oncology*. Dec. 2021. Vol. 16, no. 12. P. 2091-2108. doi: 10.1016/j.jtho.2021.07.035.
17. Ando K. et al. Brigatinib and alectinib for ALK rearrangement-positive advanced non-small cell lung cancer with or without central nervous system metastasis: A systematic review and network meta-analysis. *Cancers*. Apr. 01, 2020. Vol. 12, no. 4. MDPI AG. doi: 10.3390/cancers12040942.
18. Camidge D.R. et al. Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. Nov. 2018. Vol. 379, no. 21. P. 2027-2039. doi: 10.1056/nejmoa1810171.
19. Camidge D.R. et al. Brigatinib Versus Crizotinib in Advanced ALK Inhibitor-Naive ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Second Interim Analysis of the Phase III ALTA-1L Trial. *J Clin Oncol*. 2020. Vol. 38. P. 3592-3603. doi: 10.1200/JCO.20.
20. Ma Y. et al. Ensartinib in advanced ALK-positive non-small cell lung cancer: a multicenter, open-label, two-staged, phase 1 trial. *J Thorac Dis*. Dec. 2022. Vol. 14, no. 12. P. 4751-4762. doi: 10.21037/jtd-22-1606.
21. Horn L. et al. Ensartinib vs Crizotinib for Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. Nov. 2021. Vol. 7, no. 11. P. 1617-1625. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.3523.
22. Syed Y.Y. Lorlatinib: First Global Approval. *Drugs*. Jan. 2019. Vol. 79, no. 1. P. 93-98. doi: 10.1007/s40265-018-1041-0.
23. Mazieres J. et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: Results from the IMMUNOTARGET registry. *Annals of Oncology*. Aug. 2019. Vol. 30, no. 8. P. 1321-1328. doi: 10.1093/annonc/mdz167.
24. Borghaei H. et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. Oct. 2015. Vol. 373, no. 17. P. 1627-1639. doi: 10.1056/nejmoa1507643.
25. Herbst R.S. et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): A randomised controlled trial. *The Lancet*. Apr. 2016. Vol. 387, no. 10027. P. 1540-1550. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01281-7.

Отримано/Received 05.03.2024

Рецензовано/Revised 16.03.2024

Прийнято до друку/Accepted 27.03.2024 ■

**Information about authors**

Oleksii Kolesnik, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Oncology, Oncosurgery and Radiology, Educational and Scientific Institute "European School of Medicine", International European University, Kyiv, Ukraine; e-mail: oleksiikolesnik@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7084-6720>

Anna Malovanna, Oncologist, Oncosurgeon, Medical Centre "Top Clinic Denis" (Denis Clinic LLC), Kyiv, Ukraine; e-mail: anna.malyovannaya@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0006-0213-2359>

**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.

O.P. Kolesnik<sup>1</sup>, A.Yu. Malovanna<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Educational and Scientific Institute "European School of Medicine", International European University, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Medical Centre "Top Clinic Denis" (Denis Clinic LLC), Kyiv, Ukraine

### Treatment of ALK-positive non-small cell lung cancer (literature review)

**Abstract.** This literature review explores the current landscape of treatment strategies for ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC), a subtype characterized by rearrangements in the anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene. The appearance of ALK inhibitors has revolutionized the management of this cancer, offering targeted therapeutic options that significantly improve patient outcomes. This review provides a comprehensive analysis of the clinical efficacy and safety profiles of first-generation ALK inhibitors, such as crizotinib, second-generation inhibitors like alectinib and ceritinib, and third-generation inhibitors including lorlatinib. It also delves into the mechanisms of resistance that develop during

treatment and the strategies to overcome them, such as the use of combination therapies and novel agents under investigation. Furthermore, the review addresses the challenges and future directions in the treatment of ALK-positive NSCLC, emphasizing the need for personalized medicine approaches and continuous research to optimize and extend the benefits of ALK-targeted therapies. Through an in-depth analysis of current studies and clinical trials, this review aims to provide insights into improving the management and prognosis of patients with ALK-positive NSCLC.

**Keywords:** non-small cell lung cancer; ALK inhibitors; target therapy

УДК 616.345-006

DOI: <https://doi.org/10.22141/2663-3272.7.1.2024.96>Мальованна А.Ю.<sup>1</sup>, Колеснік О.П.<sup>2</sup>, Звірич В.В.<sup>3</sup>, Трегуб Є.С.<sup>4</sup><sup>1</sup>Медичний центр «Top Clinic Denis» (ТОВ «Клініка Деніс»), м. Київ, Україна<sup>2</sup>ННІ «Європейська медична школа», Міжнародний європейський університет, м. Київ, Україна<sup>3</sup>Національний інститут раку, м. Київ, Україна<sup>4</sup>Клінічна лікарня «Феофанія» ДУС, м. Київ, Україна

## Біологічні та молекулярні мішені для таргетної терапії колоректального раку (огляд літератури)

**Резюме.** Рак ободової та прямої кишки часто групують разом і загалом класифікують як колоректальний рак (КРР), незважаючи на їх різну клінічну поведінку та специфіку лікування. КРР становить приблизно 10 % усіх онкологічних захворювань і є другою за поширеністю причиною смерті від раку. Клінічні прояви метастатичного КРР (мКРР) виникають приблизно у 20 % пацієнтів. У близько 50 % пацієнтів з локалізованим захворюванням з часом розвинуться метастази. Було докладено чималих зусиль, щоб розкрити та дослідити мутаційний ландшафт метастатичного колоректального раку. Вплив розташування пухлини на виживаність пацієнтів і відповідь на терапію було показано у великих клінічних дослідженнях; розуміння того, що права половина ободової кишки має інше ембріологічне походження та кровопостачання, ніж ліва половина та пряма кишка, стало одним з ключових у виборі підходу до діагностики та лікувальної тактики двох принципово різних захворювань одного органа. Однак і основна біологія пухлини, що пояснює ці відмінності, була також систематично досліджена. Результатом цього стала ідентифікація чотирьох підтипів — консенсусних молекулярних підтипів (CMS), в основі яких лежить анатомічне розташування та виділення молекулярних маркерів, що можуть виступати як потенційні мішені та бути використані для розробки індивідуальних методів лікування для кожного пацієнта. Насправді молекулярна стратифікація, на якій базується поточний алгоритм лікування метастатичного колоректального раку, є значним кроком для більш широкого клінічного розуміння генетичного профілювання з метою впровадження більш ефективних терапевтичних підходів. Це призвело до значущого підвищення контролю метастатичного колоректального раку та виживання пацієнтів. У цьому огляді ми намагаємось систематизувати дані та підсумовуємо фактичні знання про клінічні й молекулярні відмінності, які спостерігаються між раком правої та лівої половин ободової кишки, що дозволяють удосконалити терапію метастатичного колоректального раку в еру прецизійної медицини.

**Ключові слова:** метастатичний колоректальний рак; права половина ободової кишки; ліва половина ободової кишки; консенсусні молекулярні підтипи; шлях EGFR; мутація в гені KRAS; BRAF-мутація; інгібітори VEGF

### Вступ

Рак ободової та прямої кишки часто групують разом і загалом класифікують як колоректальний рак (КРР), незважаючи на їх різну клінічну поведінку та специфіку лікування.

КРР є третім за поширеністю раком у світі. За рік реєструється близько 1,1 мільйона нових випадків КРР, що є другою основною причиною смерті від раку [1].

КРР зустрічається частіше в країнах із середнім і високим рівнем доходу. Це підвищення може бути пов'язане з відомими факторами ризику, включно зі споживанням алкоголю, вживанням тютюну, ожирінням, малорухомим способом життя та особливостями харчування (дієти з низьким вмістом фруктів, овочів і нерафінованої рослинної їжі, високим вмістом червоного м'яса, оброблених харчових продуктів і жиру) [1, 2].

© «Практична онкологія» / «Practical oncology» («Praktična onkologija»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Колеснік Олександр Петрович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри онкології, онкохірургії та радіології, ННІ «Європейська медична школа», Міжнародний європейський університет, просп. Академіка Глушкова, 42-В, м. Київ, 03187, Україна; e-mail: oleksiikolesnik@gmail.com

For correspondence: Oleksii Kolesnik, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Oncology, Oncosurgery and Radiology, Educational and Scientific Institute "European School of Medicine", International European University, Academician Hlushkov ave., 42-B, Kyiv, 03187, Ukraine; e-mail: oleksiikolesnik@gmail.com

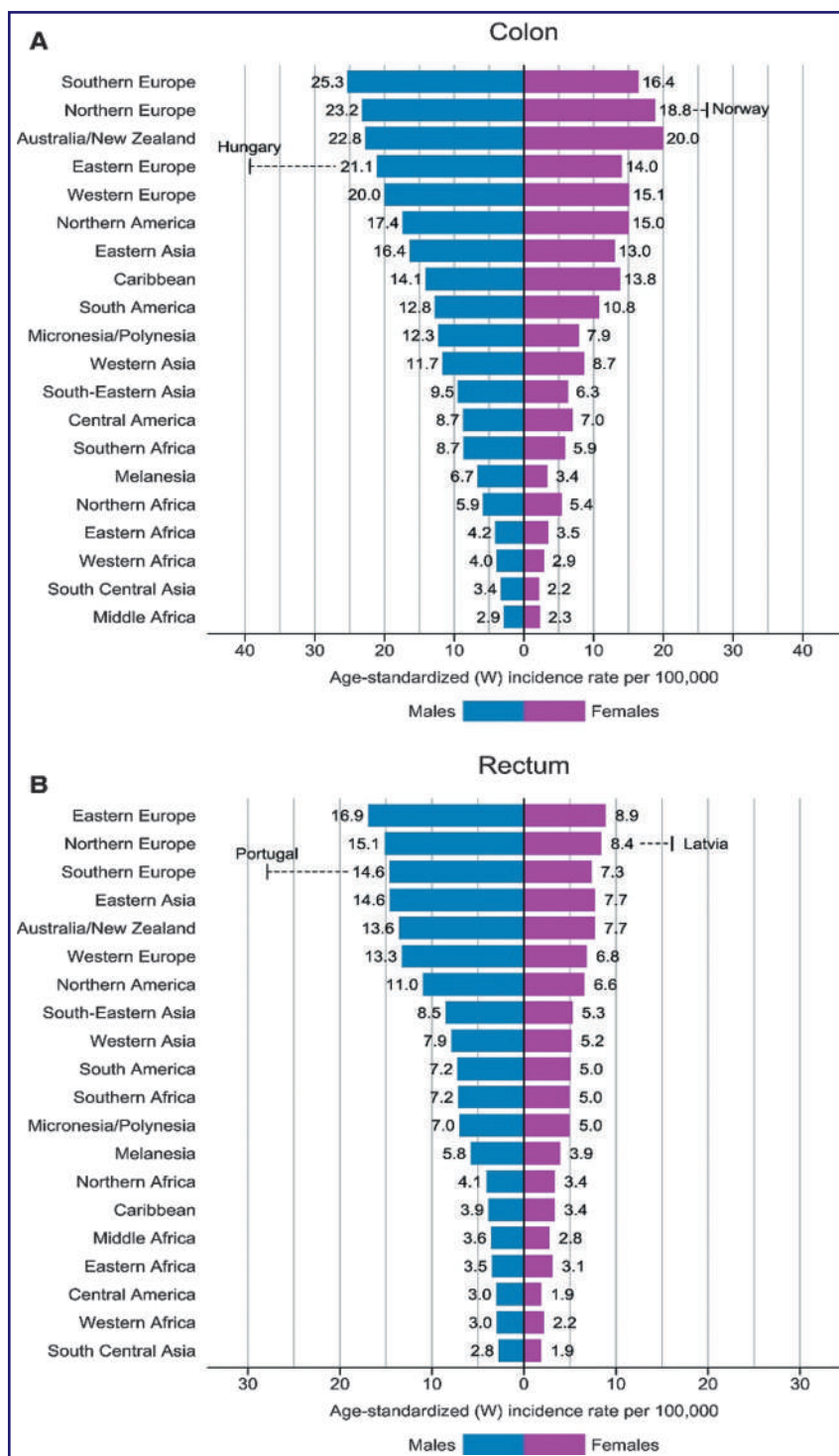
Full list of authors information is available at the end of the article.

У Європі в 2018 році КРР став другим за кількістю смертей від раку. Однак з 2012 року смертність знизилася. У країнах із середнім і високим рівнем доходу причиною цього є програми скринінгу та раннього виявлення, кращі терапевтичні підходи (системна терапія, інтеграція біологічних препаратів, керована біомаркерами, резекція метастазів і місцева абляційна терапія), що дає можливість більшій кількості пацієнтів тривало контролювати захворювання і навіть досягти одужання при дисемінованому захворюванні. Захворюваність у регіонах і динаміка наведені на рис. 1, 2.

Приблизно у 15–30 % пацієнтів є метастази на момент маніфестації захворювання, а у 20–50 % пацієнтів з початковими локалізованими стадіями метастази з'являються після радикального лікування. Найбільш частою локалізацією метастазів КРР є печінка, легені, очеревина і віддалені лімфатичні вузли.

Було докладено чималих зусиль, щоб розкрити та дослідити мутаційний ландшафт метастатичного колоректального раку. Вплив розташування пухлини на виживаність пацієнтів і відповідь на терапію було показано у великих клінічних дослідженнях; розуміння того, що права половина ободової кишки має інше ембріологічне походження та кровопостачання, ніж ліва половина та пряма кишка, стало одним з ключових у виборі підходу до діагностики та лікувальної тактики двох принципів різних захворювань одного органа. Однак і основна біологія пухлини, що пояснює ці відмінності, була також систематично досліджена. Результатом цього стала ідентифікація чотирьох підтипів — консенсусних молекулярних підтипів (CMS), в основі яких лежить анатомічне розташування та виділення молекулярних маркерів, що можуть виступати як потенційні мішені та бути використані для розробки індивідуальних методів лікування для кожного пацієнта. Насправді молекулярна стратифікація, на якій базується поточний алгоритм лікування метастатичного колоректального раку, є значним кроком для більш широкого клінічного розуміння генетичного профілювання з метою впровадження більш ефективних терапевтичних підходів. Це призвело

до значущого підвищення контролю метастатичного колоректального раку та виживання пацієнтів. У цьому огляді ми намагаємось систематизувати дані та підсумовуємо фактичні знання про клінічні й молекулярні відмінності, які спостерігаються між раком правої та



**Рисунок 1. Регіональна захворюваність. Стандартизовані за статтю показники захворюваності на рак (А) товстої кишки та (В) прямої кишки (включно із заднім проходом) у 2020 році. Показники наведено в порядку зниження світового (W) стандартизованого за віком показника серед чоловіків; вказані найвищі національні показники серед чоловіків і жінок**

лівої половини ободової кишки, що дозволяють удосконалити терапію метастатичного колоректального раку в еру прецизійної медицини.

### Біологія «правого» та «лівого» КРР. Консенсусна класифікація молекулярних підтипів (CMS)

Вплив розташування пухлини на виживаність пацієнтів і відповідь на терапію було показано у великих клінічних дослідженнях; однак і основна біологія пухлини, що пояснює ці відмінності, також була систематично досліджена. Насправді рак ободової та прямої кишки часто групують разом і загалом класифікують як КРР, незважаючи на їх різну клінічну поведінку та специфіку лікування. Права половина ободової кишки має інше ембріологічне походження та кровопостачання, ніж ліва половина та пряма кишка. Верхня брижова артерія постачає структури ембріональної «середньої» кишки від середини дванадцятипалої кишки до дистальної третини поперечної ободової кишки, тоді як нижня брижова артерія постачає структури «задньої» кишки від дистальної третини поперечно-ободової кишки до прямої кишки [3]. КРР нещодавно було розділено на чотири консенсусних молекулярних підтипи (CMS): мікросателітно нестабільний імунний (CMS1),

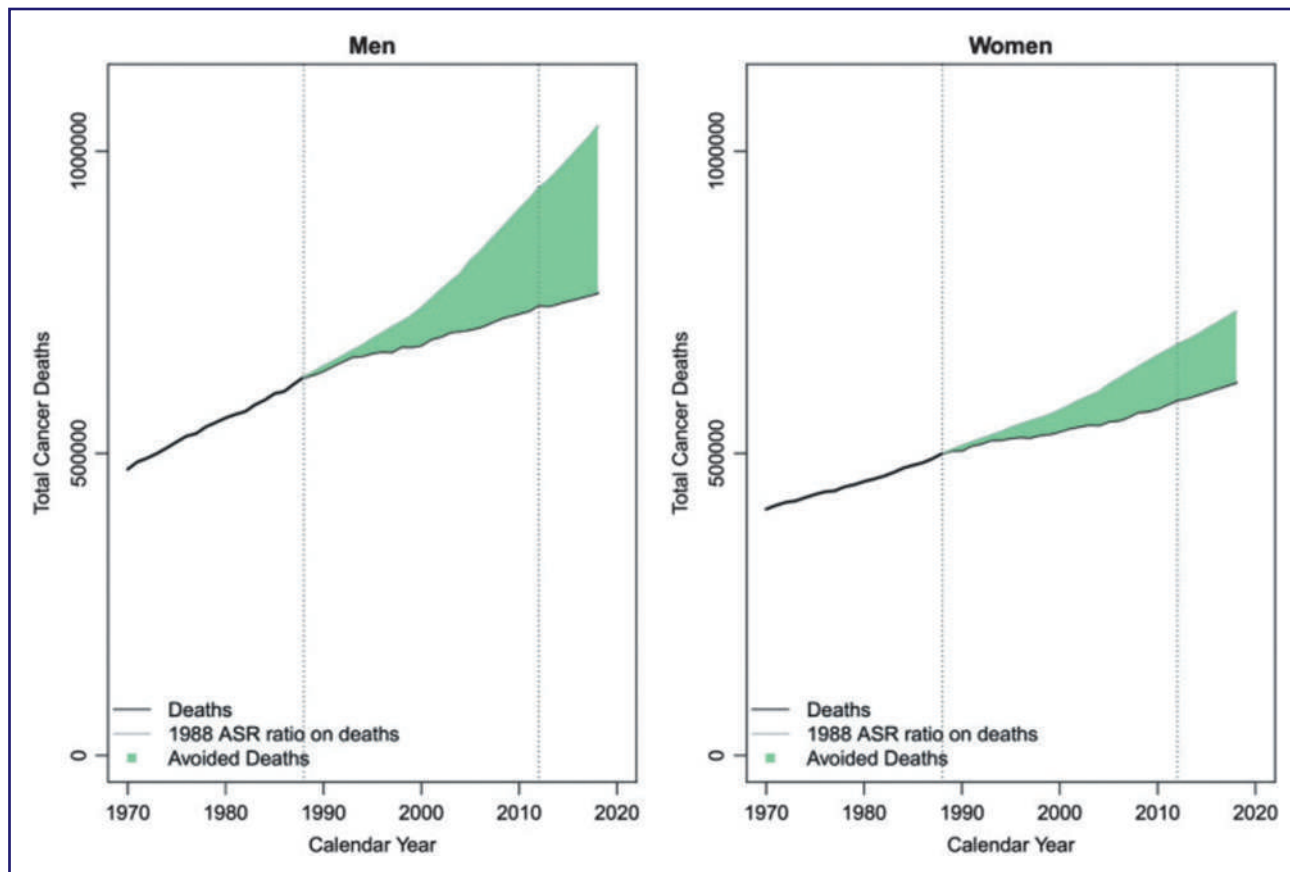
канонічний (CMS2), метаболічний (CMS3) і мезенхімальний (CMS4) [4]. Підтипи мають відмінні механізми канцерогенезу, драйверні мутації та клінічний перебіг і прогноз (табл. 1).

Диференціальний розподіл чотирьох класів у різних анатомічних ділянках свідчить про біологічні відмінності пухлин правої половини ободової кишки, лівої половини ободової та прямої кишки.

Так, проксимальні пухлини частіше муцинозні, пов'язані із запальною реакцією, з dMMR/MSI-H та гіпермутовані, з більшою частотою мутацій KRAS і BRAF. Навпаки, дистальні пухлини товстої кишки частіше мають хромосомні аберації, ампліфікацію EGFR і HER2, а також передачу сигналів EGFR. При метастатичному КРР (мКРР) пацієнти з пухлинами проксимального відділу товстої кишки мають гірший прогноз, незалежно від застосованого лікування [5] (рис. 3).

### Мутаційний ландшафт метастатичного колоректального раку

Було докладено великих зусиль для кращого розуміння геномного ландшафту КРР та виявлення мутацій, які можуть бути мішенями для медикаментозного впливу, з метою розробки персоналізованого лікуван-



**Рисунок 2.** Загальна кількість уникнутих смертей від раку серед чоловіків і жінок ЄС між найвищими показниками у 1988 та 2018 роках (світло-сіра зона, зелена зона); спостережувана кількість смертей від раку з 1970 по 2012 рік і прогнозована кількість смертей від раку з 2013 по 2018 рік (чорна лінія); оцінка загальної кількості смертей від раку із застосуванням пікового рівня смертності за віком 1988 року (темно-сіра лінія). За 31-річний період вдалося уникнути 4 930 000 смертей від раку (з 288 000 у чоловіків і 1 642 000 у жінок)

ня для кожного пацієнта [6]. Ефективний розвиток прецизійної онкології для пацієнтів з мКРР виявився більш складним, ніж очікувалося [7–9]. Це можна пояснити генетичною гетерогенністю цих пухлин, недостатньою кількістю терапевтичних мішеней і складною взаємодією між різними сигнальними шляхами, які можуть дозволити раковим клітинам уникнути інгібування однієї мішені.

Після більше ніж 20 років клінічних досліджень вплив на сімейство рецепторів епідермального фактора росту (EGFR) і його внутрішньоклітинні сигнальні шляхи все ще є наріжним каменем для таргетного лікування мКРР.

Було виявлено численні специфічні ліганди, які активують передачу сигналів EGFR, зокрема епідермальний фактор росту (EGF), трансформуючий фактор росту  $\alpha$  (TGF- $\alpha$ ), амфірегулін та епірегулін.

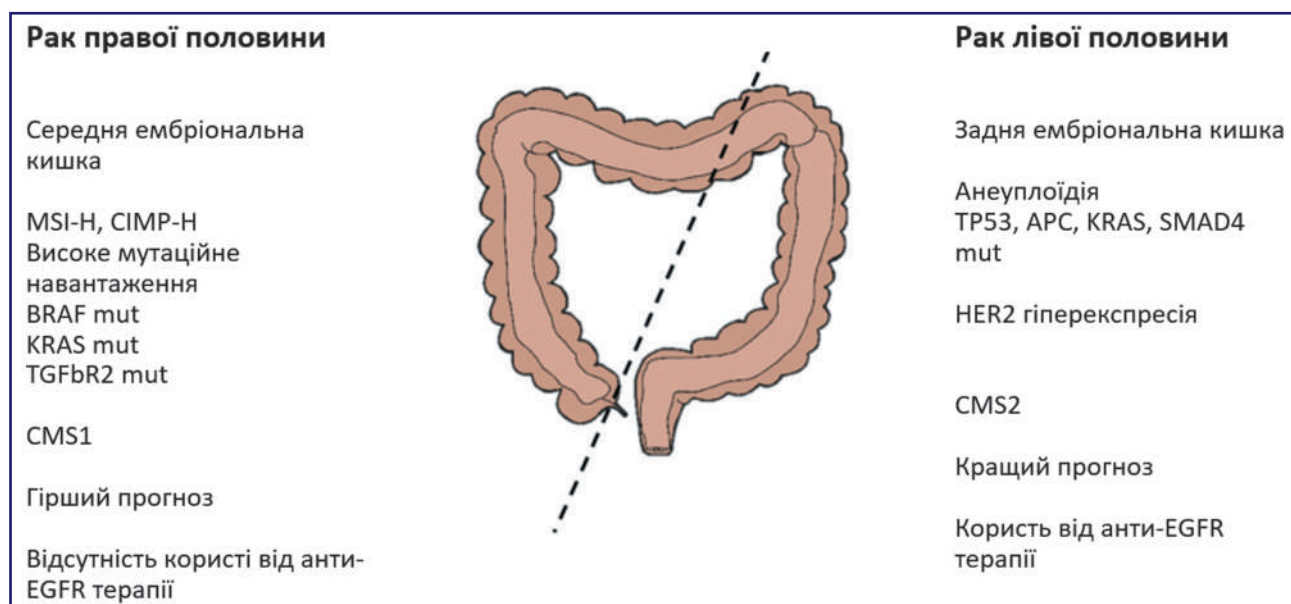
Зв'язування ліганду з позаклітинним доменом EGFR індукуює тривимірні конформаційні зміни рецептора, що дозволяє гомодимеризувати або гетеродимеризувати рецептор (з одним із інших 3 рецепторів, пов'язаних з EGFR), що, у свою чергу, запускає фосфорилування специфічних залишків тирозину у внутрішньоклітинному домені EGFR. Це активує складний внутрішньоклітинний сигнальний каскад, включно зі шляхами RAS-RAF-MEK-МАРК і PTEN-PI3K-АКТ-mTOR, які регулюють проліферацію ракових клітин, виживання, інвазивність, метастазування й індукований пухлиною антигенез [12] (рис. 4).

Сімейство RAS включає 3 різні гени, які кодують 4 білки: HRAS, NRAS, KRAS4A та KRAS4B (останні 2 є ізоформами, які виробляються шляхом різного сплайсингу) [13]. Оскільки KRAS4B є переважаючим варіантом зрощування, його також називають

**Таблиця 1. Консенсусна класифікація молекулярних підтипів (CMS)**

	<b>CMS1 (імунний)</b>	<b>CMS2 (канонічний)</b>	<b>CMS3 (метаболический)</b>	<b>CMS4 (мезенхімальний)</b>
Частка від загальної кількості пухлин, %	14	37	13	23
Потенційний передраковий стан	Зубчата аденома	Тубулярна аденома	Тубулярна аденома	Зубчата аденома
Молекулярні особливості	MSI+ CIMP+ BRAF V600E	CIN+	KRAS mut CIMP low	CIN+
Мікрооточення	Інфільтрація імунними клітинами (наприклад, цитотоксичними Т-лімфоцитами)			Велика кількість стромальних клітин (наприклад, канцерасоційованих фібробластів)
Особливості клінічного перебігу	Добрий прогноз; поганий прогноз після рецидиву	Проміжний прогноз	Проміжний прогноз	Поганий прогноз

**Примітки:** MSI — *Microsatellite instability*, CIMP — *CpG island methylator phenotype*, CIN — *Chromosomal instability*.



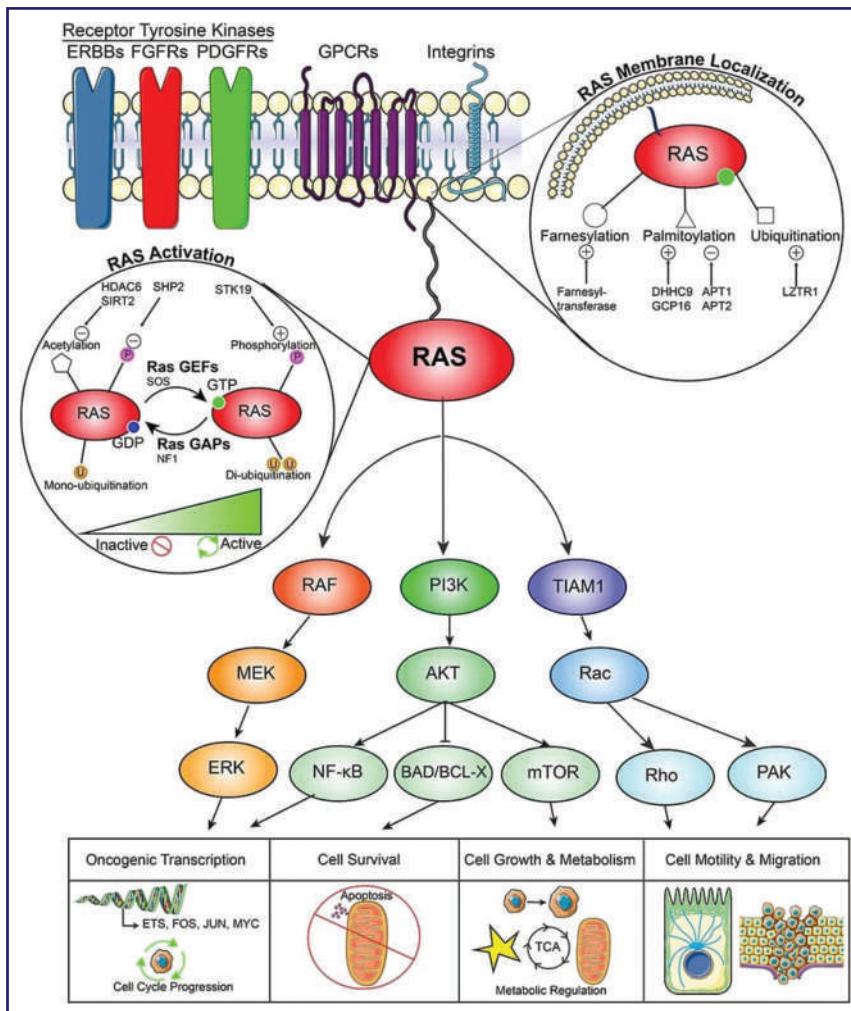
**Рисунок 3. Молекулярні та прогностичні відмінності між раком правої та лівої половини ободової кишки**

просто KRAS. У фізіологічних умовах RAS (KRAS і NRAS) постійно змінюється між активним зв'язаним гуанозинтрифосфатом (GTP) і неактивним зв'язаним гуанозиндифосфатом (GDP) станом залежно від клітинного контексту та сигнальних стимулів. Перехід від стабільної неактивної GDP-зв'язаної форми до активної GTP-зв'язаної форми стимулюється факторами обміну гуанінових нуклеотидів (GEF), тоді як перехід до зворотного процесу опосередковується GTPase-активуючими білками (GAP). Мутації, що визначають конститутивну активацію RAS у GTP-зв'язаному стані, сприяють канцерогенезу та модулюють мікрооточення пухлини, індукуючи імунну втечу та прогресування раку [14]. Наявність мутацій, що активують KRAS, була першим прогностично негативним біомаркером, виявленим для лікування мКРП за допомогою анти-EGFR [15]. Різні дослідження продемонстрували, що мутації екзону 2 KRAS призводять до конститутивної активації передачі сигналу MAPK, минаючи блокаду EGFR «згори» за допомогою те-

рапевтичних моноклональних антитіл цетуксимабу або панітумумабу [16–18]. Подальші дослідження показали, що не лише мутація в екзоні 2 KRAS, але й інші KRAS- та NRAS-мутації надають стійкість до лікування анти-EGFR [19, 20]. Понад 40 % мКРП мають мутації KRAS, які найчастіше зустрічаються в екзоні 2 і в кодонах 12 (приблизно 80 % усіх мутацій KRAS) і 13 та менш поширені в екзонах 3 (кодони 59 і 61) і 4 (кодони 117 і 146) [21]. Мутація NRAS рідкісна (5–10 % мКРП) і зустрічається переважно в екзонах 3 (кодон 61) і 2 (кодони 12 і 13) [22]. Мутації RAS зазвичай пов'язані з поганим прогнозом і погіршенням відповіді на протипухлинну терапію. Однак не всі мутації RAS однаково впливають на клінічний перебіг захворювання. KRAS-заміщення гліцину на цистеїну у кодоні 12 (G12C) спостерігається приблизно у 3–4 % мКРП і корелює зі значною агресивністю та гіршим результатом [23, 24].

Мутації BRAF спостерігаються у 10–15 % мКРП [25, 26]. Заміна валіну глутаматом у кодоні 600 (V600E)

є найчастішою зміною BRAF. Ця мутація майже виключає мутації KRAS і NRAS. BRAF викликає конститутивну активацію сигнального шляху MAPK, забезпечує високу клінічну агресивність і резистентність до лікування моноклональними антитілами проти EGFR і пов'язаний із поганою виживаністю [27]. BRAF V600E-мутантний мКРП може мати фенотип CIMP1 у 10–20 % випадків, також є MSI-H [28, 29]. BRAFV600E-мутантний мКРП частіше корелює зі старшим віком, жіночою статтю, проксимальним відділом товстої кишки (розташування з правого боку), поширенням метастазів по очеревині та в печінку, муцинозною або низькодиференційованою гістологією [30]. Цікаво, що мутований BRAF V600E мКРП не є однотипним захворюванням і може надавати різні відповіді на молекулярну таргетну терапію [31]. Було ідентифіковано два підтипи мутантів BRAF V600E: BM1 і BM2, які відрізняються різними профілями експресії генів [32]. Підтип BM1 зустрічається в одній третині випадків; він характеризується активацією шляхів KRAS і AKT і сильним імунним інфільтратом, посиленням ангіогенезу, дисрегуляцією TGF- $\beta$  і епітеліально-мезенхімальним переходом. Група BM2 представляє дві третини BRAF V600E мКРП; він збагачений активованими метаболічними шляхами та має високий рівень CDK1 і низький рівень цикліну-D1. Слід зазначити, що в



**Рисунок 4. Шляхи EGFR та HER2 при метастатичному колоректальному раку. EGFR (рецептор епідермального фактора росту) належить до сімейства ErbB (онкоген еритробластозу B)/HER (рецептор епідермального фактора росту людини), яке складається з чотирьох членів: ErbB1 (EGFR/HER1), ErbB2 (Neu/HER2), ErbB3 (HER3) і ErbB4 (HER4) [10, 11]**



підтипу BM1 BRAF V600E спостерігалася тенденція до нижчої виживаності порівняно з підтипом BM2. Не-V600E BRAF-мутантний мКРР зустрічається рідко, приблизно у 2 % випадків [33]. Велике багатоцентрове ретроспективне дослідження нещодавно показало, що загальна виживаність є значно довшою у пацієнтів, які мають не-V600E BRAF-мутантний мКРР порівняно з тими, хто має або BRAF V600E-мутант, або BRAF дикого типу (WT) мКРР [33].

Регуляторні органи, зокрема Управління з контролю за продуктами й ліками США (FDA) та Європейське агентство з медицини, вимагають обов'язкового аналізу мутаційного статусу KRAS, NRAS та BRAF перед вибором лікування для пацієнтів із мКРР. Насправді використання моноклональних антитіл до EGFR (цетуксимаб або панітумумаб) обмежується пухлинами RAS WT, оскільки інгібування EGFR має терапевтичну ефективність лише при мКРР, у якому керований EGFR внутрішньоклітинний механізм передачі сигналів складається з нормальних немутованих білків [34, 35]. Оцінку мутаційного статусу KRAS, NRAS та BRAF можна провести за допомогою полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі або секвенування наступного покоління (NGS) на ДНК, виділеній або з первинної пухлини, або з метастатичного вогнища [36]. Останні дослідження також підтверджують використання підходів на основі рідинної біопсії для виявлення наявності циркулюючої пухлинної ДНК (ctDNA) у плазмі пацієнтів з мКРР [37]. Повідомлялося про відносно хорошу конкордацію у виявленні мутацій RAS і BRAF у пухлинних тканинах порівняно з плазмою [38]. Потенційною перевагою рідинної біопсії є можливість повторення цієї процедури для оцінки динамічних змін мутації пухлини під селективним тиском терапії для кращого вибору таргетних препаратів [39]. Крім того, оцінка ctDNA дозволяє комплексно виявляти різні мутовані ракові

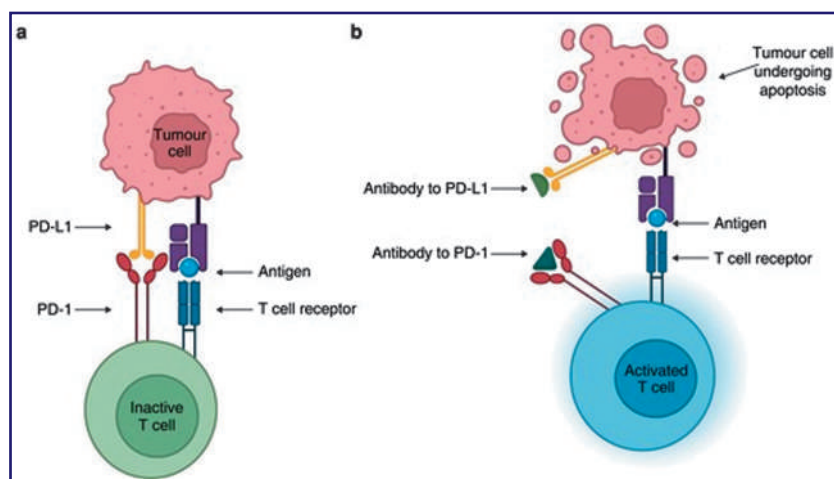
клони, які можуть виникати в різних метастатичних вогнищах [40]. У цьому відношенні наразі доступно кілька розширених панелей генів NGS для аналізу рідинної біопсії.

Зміни гена HER2 відносно рідкісні при мКРР. Надмірна експресія білка HER2 внаслідок ампліфікації гена HER2 була зареєстрована приблизно у 3 % мКРР, переважно у пацієнтів з пухлинами RAS/BRAF WT [41]. Як показують ретроспективні дослідження, надмірна експресія HER2 зазвичай викликає первинну резистентність до анти-EGFR-терапії [42–44].

Інші рідкісні зміни генів включають злиття генів рецепторної тирозинкінази (RTK), як-от ALK, ROS1 і NTRK, які зустрічаються в 0,2–2,4 % мКРР [45]. Слід зазначити, що ці перебудови гена RTK частіше зустрічаються у пацієнтів з правобічним первинним КРР, пухлинами RAS/BRAF WT і пухлинами MSI-H. У ретроспективному дослідженні нижчу виживаність спостерігали у пацієнтів, які мали мКРР з перебудовами генів ALK, ROS1 або NTRK. У цих випадках також припускали первинну резистентність до анти-EGFR-терапії.

Наявність MSI-H або dMMR була виявлена приблизно в 15 % КРР, з деякими відмінностями залежно від стадії пухлини. Частота вища при локалізованому КРР порівняно з мКРР: приблизно 20 % у пухлинах II стадії, 12 % у пухлинах III стадії та 5 % у пухлинах IV стадії [46]. Приблизно 3 % пухлин MSI-H пов'язані зі спадковим синдромом Лінча, тоді як інші 12 % спричинені спорадичним набутим гіперметилуванням промотора гена MLH1, яке відбувається в пухлинах із фенотипом CIMP. У будь-якому випадку наявність порушеної функції репарації викликає накопичення помилок реплікації ДНК, полегшує вставки або делеції та призводить до генерації величезної кількості неоантигенів [47]. Деякі з цих неоантигенів будуть оброблені, представлені на головному комплексі гістосумісності

(МНС) і розпізнані Т-клітинами як чужорідні молекули. Це визначить високі рівні лімфоцитів, що інфільтрують пухлину (TIL) у MSI-H/dMMR мКРР. Однак у цих випадках надмірна експресія молекул інгібіторних імунних контрольних точок може пригнічувати активацію імунної системи [48]. Таким чином, усунення гальма за допомогою моноклональних антитіл проти запрограмованої смерті 1 (анти-PD-1)/ліганду запрограмованої смерті 1 (PD-L1) може активувати імунну відповідь із сильною протипухлинною активністю [49] (рис. 5). Тож, оскільки імунотерапія інгібіторами імунних контрольних точок може бути високоефективною у цих пацієнтів, оцінка мікросателітного статусу пухлини наполегливо рекомендується для кожного пацієнта з мКРР [40]. Діагностика MSI-H/dMMR може бути виконана за допомогою різних



**Рисунок 5:** а) взаємодія між лігандом програмованої смерті 1 (PD-L1) на поверхні пухлинної клітини та білком програмованої смерті клітини 1 (PD-1) на поверхні Т-клітин призводить до інгібування активації імунних клітин; б) антитіла до PD-L1 і PD-1 порушують взаємодію між двома білками клітинної поверхні, що дозволяє реактивувати Т-клітини з посиленою імунною відповіддю проти ракових клітин

методів, включно з аналізом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі, імуногістохімією або NGS, з відносно хорошим рівнем комплаєнтності [49].

## Висновок

Значний розвиток молекулярної біології дозволив виділити основні генетичні закономірності розвитку і перебігу колоректального раку, що лягло в основу нової класифікації консенсусних молекулярних підтипів. Рак лівої і правої половини товстої кишки має різні домінуючі механізми канцерогенезу і, відповідно, різний клінічний перебіг й підхід до терапії. Певні молекулярні механізми стали мішенями для прецизійного впливу, тоді як інші є перспективними для подальших досліджень.

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

## Список літератури

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL et al. *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*. *CA Cancer J Clin*. 2021/02/04; 2021; 71: 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
- Malvezzi M, Carioli G, Bertuccio P, Boffetta P, Levi F, La Vecchia C, Negri E. *European cancer mortality predictions for the year 2018 with focus on colorectal cancer*. *Ann Oncol*. 2018 Apr 1; 29(4): 1016-1022. doi: 10.1093/annonc/mdy033. PMID: 29562308.
- Carmichael JC, Mills S. *Anatomy and Embryology of the Colon, Rectum, and Anus. The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery, 2016*. 3-26. doi: 10.1007/978-3-319-25970-3\_1 ([https://doi.org/10.1007/978-3-319-25970-3\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-319-25970-3_1)).
- Guinney J, Dienstmann R, Wang X, de Reyniès A, Schlicker A, Soneson C et al. *The consensus molecular subtypes of colorectal cancer*. *Nature Medicine*. 2015; 21(11): 1350-1356. doi: 10.1038/nm.3967 (<https://doi.org/10.1038/nm.3967>).
- Puccini A, Marshall JL, Salem ME. *Molecular Variances Between Right- and Left-sided Colon Cancers*. *Current Colorectal Cancer Reports*. 2018. doi: 10.1007/s11888-018-0411-z (<https://doi.org/10.1007/s11888-018-0411-z>).
- Brodsky FM. *Pharmaceutical Research*. 1988; 05(1): 1-9. doi: 10.1023/a:1015860525341 (<https://doi.org/10.1023/a:1015860525341>).
- Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al. *Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors*. *N Engl J Med*. 2002; 347: 472-480. doi: 10.1056/NEJMoa020461.
- Herbst R, Morgensztern D, Boshoff C. *The biology and management of non-small cell lung cancer*. *Nature*. 2018; 553: 446-454. doi: 10.1038/nature2518.
- Holderfield M, Deuker M, McCormick F, et al. *Targeting RAF kinases for cancer therapy: BRAF-mutated melanoma and beyond*. *Nat Rev Cancer*. 2014; 14: 455-467. doi: 10.1038/nrc3760.
- Arteaga CL, Engelman JA. *ERBB Receptors: From Oncogene Discovery to Basic Science to Mechanism-Based Cancer Therapeutics*. *Cancer Cell*. 2014; 25(3): 282-303. doi: 10.1016/j.ccr.2014.02.025 (<https://doi.org/10.1016/j.ccr.2014.02.025>).
- Tebbutt N, Pedersen MW, Johns TG. *Targeting the ERBB family in cancer: couples therapy*. *Nature Reviews Cancer*. 2013; 13(9): 663-673. doi: 10.1038/nrc3559 (<https://doi.org/10.1038/nrc3559>).
- Normanno N, Tejpar S, Morgillo F, De Luca A, Van Cutsem E, Ciardiello F. *Implications for KRAS status and EGFR-targeted therapies in metastatic CRC*. *Nat Rev Clin Oncol*. 2009; 6: 519-527. doi: 10.1038/nrclinonc.2009.111.
- Simanshu DK, Nissley DV, McCormick F. *RAS proteins and their regulators in human disease*. *Cell*. 2017; 170: 17-33. doi: 10.1016/j.cell.2017.06.009.
- Dias Carvalho P, Guimaraes CF, Cardoso AP, et al. *KRAS oncogenic signaling extends beyond cancer cells to orchestrate the microenvironment*. *Cancer Res*. 2018; 78: 7-14. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-17-2084.
- Lievre A, Bachet JB, Le Corre D, et al. *KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer*. *Cancer Res*. 2006; 66: 3992-3995. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-0191.
- Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al. *Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer*. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 1626-1634. doi: 10.1200/JCO.2007.14.7116.
- Benvenuti S, Sartore-Bianchi A, Di Nicolantonio F, et al. *Oncogenic activation of the RAS/RAF signaling pathway impairs the response of metastatic colorectal cancers to anti-epidermal growth factor receptor antibody therapies*. *Cancer Res*. 2007; 67: 2643-2648. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-4158.
- Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, et al. *K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer*. *N Engl J Med*. 2008; 359: 1757-1765. doi: 10.1056/NEJMoa0804385.
- Van Cutsem E, Lenz HJ, Kohne CH, et al. *Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer*. *J Clin Oncol*. 2015; 33: 692-700. doi: 10.1200/JCO.2014.59.4812.
- Ciardiello F, Normanno N, Maiello E, et al. *Clinical activity of FOLFIRI plus cetuximab according to extended gene mutation status by next-generation sequencing: findings from the CAPRI-GOIM trial*. *Ann Oncol*. 2014; 25: 1756-1761. doi: 10.1093/annonc/mdl230.
- Ros J, Baraibar I, Martini G, et al. *The evolving role of consensus molecular subtypes: a step beyond inpatient selection for treatment of colorectal cancer*. *Curr Treat Options Oncol*. 2021; 22: 113. doi: 10.1007/s11864-021-00913-5.
- Irahara N, Baba Y, Noshio K, et al. *NRAS mutations are rare in colorectal cancer*. *Diagn Mol Pathol*. 2010; 19: 157-163. doi: 10.1097/PDM.0b013e3181c93fd1.
- Nassar AH, Adib E, Kwiatkowski DJ. *Distribution of KRASG12C somatic mutations across race, sex, and cancer type*. *N Engl J Med*. 2021; 384: 185-187. doi: 10.1056/NEJMc2030638.
- Schirripa M, Nappo F, Cremolini C, et al. *KRAS G12C metastatic colorectal cancer: specific features of a new emerging target population*. *Clin Colorectal Cancer*. 2020; 19: 219-225. doi: 10.1016/j.clcc.2020.04.009.
- Töl J, Nagtegaal ID, Punt CJ. *BRAF mutation in metastatic colorectal cancer [erratum in: N Engl J Med. 2011; 365: 869]*. *N Engl J Med*. 2009; 361: 98-99. doi: 10.1056/NEJMc0904160.
- Roth AD, Tejpar S, Delorenzi M, et al. *Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial*. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 466-474. doi: 10.1200/JCO.2009.23.3452.

27. Cohen R, Liu H, Fiskum J, et al. BRAF V600E mutation in first-line metastatic colorectal cancer: an analysis of individual patient data from the ARCAD database. *J Natl Cancer Inst.* 2021; 113: 1386-1395. doi: 10.1093/jnci/djab042.
28. Seppala TT, Bohm JP, Friman M, et al. Combination of microsatellite instability and BRAF mutation status for subtyping colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2015; 112: 1966-1975. doi: 10.1038/bjc.2015.160.
29. Lochhead P, Kuchiba A, Imamura Y, et al. Microsatellite instability and BRAF mutation testing in colorectal cancer prognostication. *J Natl Cancer Inst.* 2013; 105: 1151-1156. doi: 10.1093/jnci/djt173.
30. Fanelli GN, Dal Pozzo CA, Depetris I, et al. The heterogeneous clinical and pathological landscapes of metastatic BRAF-mutated colorectal cancer. *Cancer Cell Int.* 2020; 20: 30. doi: 10.1186/s12935-020-1117-2.
31. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, et al. Encorafenib, binimetinib, and cetuximab in BRAF V600E-mutated colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2019; 381: 1632-1643. doi: 10.1056/NEJMoa1908075.
32. Barras D, Missiaglia E, Wirapati P, et al. BRAF V600E mutant colorectal cancer subtypes based on gene expression. *Clin Cancer Res.* 2017; 23: 104-115. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0140.
33. Jones JC, Renfro LA, Al-Shamsi HO, et al. Non-V600 BRAF mutations define a clinically distinct molecular subtype of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2017; 35: 2624-2630. doi: 10.1200/JCO.2016.71.4394.
34. Sepulveda AR, Hamilton SR, Allegra CJ, et al. Molecular biomarkers for the evaluation of colorectal cancer: guideline from the American Society for Clinical Pathology, College of American Pathologists, Association for Molecular Pathology, and the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol.* 2017; 35: 1453-1486. doi: 10.1200/JCO.2016.71.980.
35. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2016; 27: 1386-1422. doi: 10.1093/annonc/mdw235.
36. Mosele F, Remon J, Mateo J, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol.* 2020; 31: 1491-1505. doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.014.
37. Russo A, Inorvaia L, Del Re M, et al. The molecular profiling of solid tumors by liquid biopsy: a position paper of the AIOM-SIAPEC-IAP-SIBioC-SIC-SIF Italian Scientific Societies. *ESMO Open.* 2021; 6: 100164. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100164.
38. Normanno N, Esposito Abate R, Lambiase M, et al. RAS testing of liquid biopsy correlates with the outcome of metastatic colorectal cancer patients treated with first-line FOLFIRI plus cetuximab in the CAPRI-GOIM trial. *Ann Oncol.* 2018; 29: 112-118. doi: 10.1093/annonc/mdx417.
39. Khan KH, Cunningham D, Werner B, et al. Longitudinal liquid biopsy and mathematical modeling of clonal evolution forecast time to treatment failure in the PROSPECT-C phase II colorectal cancer clinical trial. *Cancer Discov.* 2018; 8: 1270-1285. doi: 10.1158/2159-8290.CD-17-0891.
40. Patelli G, Vaghi C, Tosi F, et al. Liquid biopsy for prognosis and treatment in metastatic colorectal cancer: circulating tumor cells vs circulating tumor DNA [erratum in: *Target Oncol.* 2021; 16: 413]. *Target Oncol.* 2021; 16: 309-324. doi: 10.1007/s11523-021-00795-5.
41. Ross JS, Fakhri M, Ali SM, et al. Targeting HER2 in colorectal cancer: the landscape of amplification and short variant mutations in ERBB2 and ERBB3. *Cancer.* 2018; 124: 1358-1373. doi: 10.1002/cncr.31125.
42. Bertotti A, Migliardi G, Galimi F, et al. A molecularly annotated platform of patient-derived xenografts ("xenopatient") identifies HER2 as an effective therapeutic target in cetuximab-resistant colorectal cancer. *Cancer Discov.* 2011; 1: 508-523. doi: 10.1158/2159-8290.CD-11-0109.
43. Raghav K, Loree JM, Morris JS, et al. Validation of HER2 amplification as a predictive biomarker for anti-epidermal growth factor receptor antibody therapy in metastatic colorectal cancer. *JCO Precis Oncol.* 2019; 3: 1-13. doi: 10.1200/PO.18.00226.
44. Sartore-Bianchi A, Amatu A, Porcu L, et al. HER2 positivity predicts unresponsiveness to EGFR-targeted treatment in metastatic colorectal cancer. *Oncologist.* 2019; 24: 1395-1402. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0785.
45. Pietrantonio F, Di Nicolantonio F, Schrock AB, et al. ALK, ROS1, and NTRK rearrangements in metastatic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2017; 109: dx089. doi: 10.1093/jnci/djx089.
46. Boland CR, Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2010; 138: 2073-2087.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2009.12.064.
47. Xiao Y, Freeman GJ. The microsatellite instable subset of colorectal cancer is a particularly good candidate for checkpoint blockade immunotherapy. *Cancer Discov.* 2015; 5: 16-18. doi: 10.1158/2159-8290.CD-14-1397.
48. Llosa NJ, Cruise M, Tam A, et al. The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints. *Cancer Discov.* 2015; 5: 43-51. doi: 10.1158/2159-8290.CD-14-0863.
49. Ciardiello D, Vitiello PP, Cardone C, et al. Immunotherapy of colorectal cancer: challenges for therapeutic efficacy. *Cancer Treat Rev.* 2019; 76: 22-32. doi: 10.1016/j.ctrv.2019.04.003.

Отримано/Received 06.03.2024

Рецензовано/Revised 17.03.2024

Прийнято до друку/Accepted 28.03.2024 ■

**Information about authors**

Anna Malovanna, Oncologist, Oncosurgeon, Medical Centre "Top Clinic Denis" (Denis Clinic LLC), Kyiv, Ukraine; e-mail: anna.malyovannaya@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0006-0213-2359>  
 Oleksii Kolesnik, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Oncology, Oncosurgery and Radiology, Educational and Scientific Institute "European School of Medicine", International European University, Kyiv, Ukraine; e-mail: oleksiikolesnik@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7084-6720>  
 Vitalii Zvirych, PhD in Medicine, Head of the Department of Oncocoloproctology, National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine, e-mail: zvirvit@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-3502-1886>  
 Yevhenii Trehub, Oncologist Surgeon, Center for Innovative Surgery and Oncology Surgery, Feofaniya Clinical Hospital of the State Management of Affairs, Kyiv, Ukraine; e-mail: yev.trehub@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3897-5220>

**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. Malovanna<sup>1</sup>, O.P. Kolesnik<sup>2</sup>, V.V. Zvirych<sup>3</sup>, Ye.S. Trehub<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Medical Centre "Top Clinic Denis" (Denis Clinic LLC), Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Educational and Scientific Institute "European School of Medicine", International European University, Kyiv, Ukraine

<sup>3</sup>National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine

<sup>4</sup>Feofaniya Clinical Hospital of the State Management of Affairs, Kyiv, Ukraine

### **Biological and molecular targets for targeted therapy in colorectal cancer (literature review)**

**Abstract.** Colon and rectal cancer are often grouped together and generally classified as colorectal cancer (CRC), despite their different clinical behaviors and treatment needs. CRC accounts for approximately 10 % of all cancers and is the second cause of cancer death. Clinical manifestations of metastatic CRC occur in approximately 20 % of patients. About 50 % of patients with localized disease will eventually develop metastases. Considerable effort has been made to uncover and investigate the mutational landscape of metastatic colorectal cancer. The effect of tumor location on patient survival and response to therapy has been shown in large clinical trials; understanding that the right colon has a different embryological origin and blood supply than the left colon and the rectum became one of the key factors in choosing an approach to diagnosis and treatment of two fundamentally different diseases of the same organ. However, the underlying tumor biology that explains these differences has also been systematically investigated. As a result,

four consensus molecular subtypes were identified, which are based on the anatomical location and selection of molecular markers that can act as potential targets and be used to develop individual treatment methods for each patient. In fact, the molecular stratification on which the current treatment algorithm for metastatic colorectal cancer is based is a significant step for a broader clinical understanding of genetic profiling in order to implement more effective therapeutic approaches. This resulted in a significant improvement of metastatic colorectal cancer control and patient survival. In this review, we attempt to systematize the data and summarize current knowledge about clinical and molecular differences between right- and left-sided colon cancer, which improve the therapy for metastatic colorectal cancer in the era of precision medicine.

**Keywords:** metastatic colorectal cancer; right colon; left colon; consensus molecular subtypes; EGFR pathway; KRAS mutation; BRAF mutation; VEGF inhibitors

УДК 616-006.04:616.24-006-089

DOI: <https://doi.org/10.22141/2663-3272.7.1.2024.97>Сулаєва О.<sup>1,2</sup>, Потоцька О.<sup>3</sup>, Козаков Д.<sup>1</sup>, Лівшун С.<sup>1</sup>, Панько М.<sup>1</sup>, Винниченко О.<sup>4</sup>, Москаленко Ю.<sup>5</sup>, Москаленко Р.<sup>5</sup><sup>1</sup>Медична лабораторія CSD LAB, м. Київ, Україна<sup>2</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна<sup>3</sup>Університет Калгарі, Медична школа Каммінга, м. Калгарі, Альберта, Канада<sup>4</sup>Сумський обласний клінічний онкологічний центр, м. Суми, Україна<sup>5</sup>Медичний інститут Сумського державного університету, м. Суми, Україна

## Молекулярні біомаркери в менеджменті пацієнтів з недрібноклітинним раком легень

**Резюме.** Недрібноклітинний рак легень (НДКРЛ) є одною з провідних причин смертності в онкології. Упровадження в клінічну практику таргетної терапії та імунотерапії дозволило досягти суттєвого прогресу в поліпшенні результатів лікування хворих на НДКРЛ. Вибір стратегії лікування ґрунтується на результатах мультигенного тестування НДКРЛ з оцінкою відповідного спектра клінічно значущих біомаркерів. У цьому огляді автори систематизували дані щодо молекулярного профілю НДКРЛ різних гістологічних типів і впливу генетичних альтерацій на чутливість до різних варіантів терапії, навели аналіз поточних настанов і рекомендацій щодо молекулярного тестування пацієнтів з НДКРЛ, сформулювали вимоги щодо вибору оптимальних зразків біоматеріалу і методів тестування НДКРЛ. З огляду на широкий спектр клінічно значущих мутацій при НДКРЛ оптимальним методом генетичного тестування є NGS. При неможливості проведення NGS частина клінічно значущих генетичних альтерацій може бути визначена за допомогою полімеразної ланцюгової реакції, FISH або імуногістохімії. У разі неможливості отримання зразку пухлинної тканини мультигенне тестування НДКРЛ III–IV стадії рекомендовано проводити методом рідкої біопсії з використанням плазми крові, яка містить циркулюючу пухлинну ДНК. Дослідження циркулюючої пухлинної ДНК у крові дозволяє визначити мінімальну залишкову хворобу, визначити ефективність проведеної терапії, оцінити ризик рецидиву і прогноз.

**Ключові слова:** недрібноклітинний рак легень; драйверні мутації; таргетна терапія; імунотерапія; NGS; полімеразна ланцюгова реакція; FISH

### Вступ

Рак легень є одним з найбільш поширених видів онкологічних захворювань. У країнах Європи та США рак легень посідає друге місце серед усіх злоякісних новоутворень за рівнем захворюваності та перше місце за смертністю [1, 2]. За даними Національного канцер-реєстру України, станом на 2021 рік рак легень є провідною причиною смертності в чоловіків і входить у десятку найбільш поширених раків і причин смерті у жінок [3]. Варто зауважити, що рак легень представлений гетерогенною групою пухлин, серед яких розрізняють недрібноклітинний рак легень (НДКРЛ;

85 % випадків) і дрібноклітинний рак легень (15 %) [4]. На жаль, лише 20 % НДКРЛ діагностується на ранніх стадіях (I–II стадії). Натомість у більшості пацієнтів НДКРЛ діагностують на пізніх (III–IV) стадіях, коли рак поширюється на регіонарні лімфатичні вузли і/або інші органи, що суттєво впливає на виживаність [5]. За даними Національного інституту раку США, 5-річна виживаність пацієнтів з поширеним НДКРЛ становить близько 8,2 %, натомість при діагностиці локалізованих форм НДКРЛ цей показник значно вищий і дорівнює 62,8 % [6]. Клінічна значущість раку легень визначила активну розробку сучасних методів лікування, зокре-

© «Практична онкологія» / «Practical oncology» («Praktična onkologija»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Сулаєва Оксана Миколаївна, доктор медичних наук, професор, медичний директор, Медична лабораторія CSD LAB, вул. Васильківська, 45, м. Київ, 03022, Україна; e-mail: o.sulaieva@csd.com.ua; професор кафедри сучасних технологій медичної діагностики та лікування, Інститут післядипломної освіти, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Тараса Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна

For correspondence: Oksana Sulaieva, MD, DSc, PhD, Professor, Medical Director, Medical Laboratory "CSD LAB", Vasylykivska st., 45, Kyiv, 03022, Ukraine; e-mail: o.sulaieva@csd.com.ua; Professor at the Department of Modern Technologies of Medical Diagnostics and Treatment, Postgraduate Education Institute, Bogomolets National Medical University, Taras Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine

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

ма таргетної терапії та імунотерапії НДКРЛ [7–9]. Тож тривожна статистика захворюваності й смертності від НДКРЛ певною мірою компенсується обнадійливою динамікою зростання частки пацієнтів з показаннями до таргетної терапії та поліпшенням загальної відповіді на неї.

Варто зауважити, що точкою відліку в індивідуалізації менеджменту пацієнтів з раком легень є визначення гістологічного типу карцином відповідно до оновленої у 2021 році класифікації ВООЗ [10]. Проте ключову роль у персоналізації лікування пацієнтів з НДКРЛ відіграє молекулярно-генетична діагностика, що дозволяє визначити драйверні мутації, які в більшості випадків є мішенями подальшого лікування [4, 5, 10]. У 2010 році Колегія американських патологів (CAP), Міжнародна асоціація з вивчення раку легень (IASLC) і Асоціація молекулярної патології (AMP) сформували робочу групу для систематичної оцінки доказів, що підтверджують клінічну користь молекулярного аналізу зразків раку легень, і вже у 2013 році ця робоча група опублікувала засноване на доказах керівництво для стандартної клінічної практики, останнє оновлення якого було опубліковане у 2018 р. [11]. Аналогічно Європейське товариство медичних онкологів (ESMO) і Національна комплексна онкологічна мережа в США (NCCN) регулярно оновлюють настанови щодо менеджменту пацієнтів з НДКРЛ з деталізацією щодо застосування предиктивних біомаркерів [12–14]. Ключові питання, що потрапляють в алгоритми молекулярної діагностики при раку легень, такі: 1) які біомаркери є пріоритетними для генетичного тестування при різних гістологічних типах НДКРЛ; 2) які зразки можуть бути використані для молекулярно-генетичної діагностики; 3) які методи тестування є оптимальними і в яких умовах вони мають бути виконані.

**Метою** цього огляду є аналіз сучасних даних і міжнародних настанов щодо молекулярних біомаркерів і методів їх оцінки для персоналізації менеджменту пацієнтів з НДКРЛ.

## Стратегія пошуку літератури

Літературний пошук проводився у наукових базах PubMed, SCOPUS і Web of Science за такими пошуковими термінами: «рак легень», «предиктивні біомаркери», «прогностичні біомаркери», «аденокарцинома легень», «генетичні порушення», «молекулярний ландшафт», «циркулююча пухлинна ДНК», «рідка біопсія», «таргетна терапія» тощо. Порівняння та аналіз молекулярно-генетичних методів, рекомендованих до застосування при НДКРЛ, виконували з використанням керівництв CAP/IASLC/AMP, NCCN та ESMO.

## Молекулярний ландшафт НДКРЛ різних гістологічних типів

Для НДКРЛ характерна висока частота і широкий спектр драйверних мутацій, які виявляються у 70 % випадків ранніх стадій НДКРЛ і більше ніж у 90 % метастатичних форм [4, 10, 15]. Спектр генетичних порушень при НДКРЛ включає різноманітні соматичні мутації, хромосомні перебудови та зміни кількості

копій генів, що визначають активацію онкогенів і порушення механізмів регуляції клітинного циклу, апоптозу, міграції клітин, сприяючи канцерогенезу [7, 16, 17]. Проте частота і варіанти генетичних альтерацій варіюють залежно від гістологічного типу та стадії пухлинного процесу [4, 15]. Найбільш частими варіантами НДКРЛ є аденокарцинома (40 %) і плоскоклітинний рак (20–30 %). Рідше зустрічаються аденосквамозна карцинома, великоклітинна карцинома (ВКК) та інші гістологічні підтипи НДКРЛ [10].

**Аденокарцинома легень (АК)** є найбільш поширеним варіантом НДКРЛ і характеризується численними соматичними мутаціями та певними варіантами реаранжувань генів при відносно низькому рівні варіацій кількості копій порівняно з плоскоклітинними карциномами (ПКК) [5, 7, 17, 18]. Більшість соматичних мутацій при АК зачіпають роботу сигнальних каскадів *RAS-MEK-ERK* і *PIK3CA-mTOR* [16, 19]. Доволі поширеними для всіх типів НДКРЛ є також мутації в генах *TP53* і *LRP1B*, проте АК демонструють більш високу частоту соматичних мутацій у генах *KRAS*, *EGFR*, *KEAP1*, *STK11*, *MET*, *BRAF*, *RBM10*, *KEAP1*, *RAF1*, *RIT1* порівняно з ПКК [18, 20, 21]. Для генів *ALK*, *ROS1*, *RET* і *NTRK* характерним є залучення до реаранжувань [8, 18, 19].

При НДКРЛ описані також численні варіанти хромосомних порушень, проте їх частота при АК нижча за аналогічний показник при ПКК (10 % при АК порівняно з 30–40 % при ПКК) [5, 16]. Типовими варіантами хромосомних аберацій є делеції хромосоми 9p21.3, яка містить гени *CDKN2A* і *CDKN2B* (що кодують інгібітори циклін-залежних кіназ), що призводить до порушення контролю клітинного циклу [18, 20]. Серед широкого спектра різних варіантів соматичних мутацій і реаранжувань, ідентифікованих при АК, клінічно значущими є альтерації в генах *EGFR*, *KRAS*, *ALK*, *ROS1*, *BRAF*, *HER2*, *RET*, *MET* і *NTRK* [6, 10, 13].

**Плоскоклітинний рак легень**, незважаючи на наявність спільних ознак з АК, має певні специфічні молекулярні ознаки. За даними проекту TCGA, для ПКК легень характерні численні рецидивуючі соматичні мутації, головним чином у генах *TP53*, *LRP1B*, *CDKN2A*, *PTEN*, *PIK3CA*, *KEAP1*, *MLL2*, *HLA-A*, *NFE2L2*, *NOTCH1*, *RB1* і *PDYN* [4, 7, 19]. Проте, на відміну від АК, ПКК легень має суттєво нижчу частоту драйверних мутацій у клінічно значущих онкогенах [22]. Хоча при цьому варто згадати мутації *DDR2* та ампліфікацію *FGFR1* при ПКК, які потенційно можуть стати мішенями терапевтичної інтервенції [23]. Для ПКК характерний значно нижчий рівень генних перебудов, але при цьому суттєво вища частота ампліфікацій, особливо в ділянці хромосоми 3q26-3q29. Гени в цій ділянці — *SOX2*, *PIK3CA*, *TP63*, *MAP3K13* і *KLH6*, залучені в контроль клітинного циклу й диференціювання клітин, часто зазнають ампліфікації [4, 24, 25]. Аналогічно ПКК легень характеризується вищим рівнем втрати кількості копій у хромосомі 9p21.3, що містить гени *CDKN2A* і *CDKN2B*, порівняно з АК легень (27 % проти 11 %) [19, 25]. Також при ПКК визначено часті зміни кількості копій у генах, що беруть участь у відпо-

віді на окиснювальний стрес (мутації *KEAP1* і *NFE2L2*) і плоскоклітинній диференціації (*SOX2*, *TP63*) [4, 26]. Як і при АК, сигнальний шлях РІЗК-*mTOR* може зазнавати різноманітних змін, включаючи мутації в генах *PTEN* і *PIK3CA*, а також зміну кількості копій генів, що супроводжується дизрегуляцією вказаних сигнальних каскадів у 70 % випадків ПКК [27, 28]. Незважаючи на різноманіття генетичних мутацій у ПКК легень, цільові драйверні мутації є рідкісними, і лікування цього підтипу пухлини на сьогодні зорієнтовано в основному на хімотерапію або імунотерапію [11–14, 27, 29, 30].

**Аденосквамозна карцинома легень (АСК)** — рідкісний тип НДКРЛ (4 %), що містить не менше за 10 % компонентів аденокарциноми й плоскоклітинного раку [10]. Молекулярний ландшафт АСК складається з багатьох мутацій, також описаних при АК і ПКК легень, включно з мутаціями в генах *TP53*, *CDKN2A*, *PIK3CA*, *RBI*, *PTEN* і *EGFR*, причому мутації *EGFR* є найпоширенішими [31]. Інші рідкісні підтипи НДКРЛ включають великоклітинну карциному і саркоматоїдну карциному [10]. ВКК є третім найпоширенішим підтипом, на який припадає 3–9 % НДКРЛ [30]. Більшість ВКК експресують імуногістохімічні маркери АК або ПКК. Значна кількість пухлин, які раніше діагностували як ВКК, на сьогодні пере класифіковані у ВКК-АК або ВКК-ПКК [10]. Така рекласифікація підтримується і схожістю мутаційного профілю з АК або ПКК. Проте є певні суперечливі дані стосовно ВКК-NULL (великоклітинні карциноми з нечіткою експресією адено- або плоскоклітинних маркерів або без неї). Існує думка, що ВКК-NULL можуть бути низькодиференційованим TTF-1 негативним варіантом АК [8, 30], проте деякі дослідження виявили мутації плоскоклітинного походження в ВКК-NULL [32]. Крім того, значна частка ВКК-NULL не має будь-яких специфічних генетичних особливостей, хоча при цьому має мутації в генах, залучених у контроль клітинного циклу, мутації в генах сигнального шляху WNT і специфічні профілі експресії мікро-РНК, які можна спостерігати при АК або ПКК, що свідчить на користь їх ідентифікації як низькодиференційованих варіантів НДКРЛ, які демонструють лише ізольовані генетичні зміни [4, 33]. У разі виявлення у ВКК драйверних мутацій (наприклад, у гені *EGFR*) пухлина може відповідати на таргетну терапію [32].

Отже, враховуючи широкий спектр клінічно значущих порушень, пацієнтам з аденокарциномами легень рекомендовано проведення мультигенного молекулярного дослідження для вибору варіантів таргетного лікування. Беручи до уваги обмежену кількість генетичних порушень в онкогенах, що є мішенями для таргетного лікування при ПКК легень, при локальних формах перевага віддається тестуванню на PD-L1, що дозволяє оцінити доцільність проведення імунотерапії.

Важливо, що при поширеному й метастатичному НДКРЛ кількість генетичних альтерацій зростає [33–35]. Відповідно визначення стратегій лікування поширених форм НДКРЛ сьогодні ґрунтується на визначенні двох ключових категорій метастатичного НДКРЛ: онкоген-індукований та онкоген-незалежний варіант

НДКРЛ [13, 14]. Відповідно до визначеної форми менеджмент пацієнтів передбачає вибір таргетної терапії відповідно до виявленої генетичної альтерації [36] або фокус на хіміо- та імунотерапії при онкоген-незалежному НДКРЛ [9, 14]. Попри відсутність генетичних альтерацій в онкогенах онкоген-незалежний НДКРЛ має значну кількість генетичних порушень і, як правило, є носієм мутацій в генах-онкосупресорах, включно з *NF1*, *RASA1* і *PTEN*, інактивація яких може сприяти прогресуванню карцерогенезу [28].

### Клінічно значущі генетичні порушення і вибір таргетної терапії

Як було згадано вище, для НДКРЛ характерна висока частота і широкий спектр драйверних мутацій: інсерції/делеції (індели), одонуклеотидні варіанти, варіації числа копій, злиття генів, альтернативний сплайсинг або пропуск екзонів [7, 24, 34]. Проте перелік клінічно значущих генетичних альтерацій значно вужчий і включає *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *BRAF*, *MET*, *ERBB2*, *HER2*, *KRAS*, *RET* [12, 37, 38].

Ген *EGFR* кодує білок рецептора епідермального фактора росту (EGFR), який є членом сімейства рецепторних тирозинкіназ і залучений у численні сигнальні каскади і *RAS-MEK-ERK* [38]. У європейській популяції частота *EGFR*-мутацій при НДКР становить від 11 до 27 % залежно від стадії, тоді як в азіатській популяції показник може сягати 62 % [34, 39]. Мутації *EGFR* більш притаманні АК у жінок і некурців [40]. Активуючі (або сенсibiliзуючі) мутації *EGFR* викликають конститутивну активацію рецептора, що призводить до неконтрольованого поділу клітин, сприяючи розвитку пухлини [41, 42]. Двома найпоширенішими типами сенсibiliзуючих мутацій *EGFR* є делеції в екзоні 19 (45–50 % усіх мутацій *EGFR*) і заміни в екзоні 21 (серед них превалюючим варіантом є L858R) (35–45 % усіх мутацій *EGFR*) [37]. Хоча ці мутації частіше зустрічаються при АК, вони також виявляються при ПКК легень, але значно рідше (3,3 % у західних і 4,6 % в азіатських популяціях) [17]. Натомість заміни в екзоні 20 (наприклад, T790M) або інсерції в екзоні 20 визначають механізми резистентності до ТКІ [29, 43]. У значної частки пацієнтів з *EGFR*-мтованими АК спостерігаються комутації (до 55 %). При цьому найчастіше паралельні комутації визначаються в генах *TP53* (34 %), *CTNNB1* (7,5 %), *PIK3CA* (5,7 %), а також у генах *NRAS*, *MET*, *PTEN*, *AKT*, *SMAD4*, *RET*, *DDR2*, *FGFR3* [43]. Проте наявність комутацій з *TP53* не впливала на загальну виживаність пацієнтів і відповідь на таргетну терапію [44]. Цікаво, що комутації частіше виявлялися в пацієнтів з делеціями в екзоні 19 *EGFR*, ніж у хворих з мутацією L858R в екзоні 21, хоча це не впливало на експресію PD-L1 [42]. Важливо, що мутації *EGFR*, як правило, є взаємовиключними з мутаціями *KRAS* і деякими іншими драйверними змінами, хоча описані варіанти комутацій *EGFR* і *KRAS* в окремих клонах пухлинних клітин, що визначає резистентність до інгібіторів тирозинкіназ (ТКІ) [4, 44].

Мутації гена *KRAS* є достатньо поширеними різновидами генетичних альтерацій, що визначаються у 25–

35 % пацієнтів, особливо в курців [37]. У більшості випадків визначення мутацій у гені *KRAS* спрямоване на виключення механізмів резистентності до анти-EGFR-терапії, проте виявлення активуючої мутації G12C у гені *KRAS* визначає чутливість до нового класу селективних інгібіторів — соторазибу й адагразибу, затверджених для використання при локально поширеному й метастатичному *KRAS* G12C-мутованому НДКРЛ [4, 46]. Дослідження ролі комутацій визначило негативний ефект мутацій у генах *KEAP1* і *STK11* при *KRAS*-мутованому НДКРЛ на прогноз пацієнтів [47]. Вивчення *KRAS* G12C-інгібіторів як окремих діючих агентів або в комбінації з іншими препаратами продовжується в численних клінічних дослідженнях [25].

Ген *ALK* (кіназа анапластичної лімфоми) кодує фермент ALK-тирозинкіназний рецептор, або CD246 [41, 48]. Порушення в гені *ALK* визначаються у 2–7 % пацієнтів з NSCLC і включають реаранжування, ампліфікації та точкові мутації [7, 17]. Ці порушення викликають стійку активацію ALK зі стимуляцією сигнальних каскадів PI3K/АКТ, RAS/MAPK і JAK/STAT, що визначає формування онкогенного фенотипу і стимуляцію канцерогенезу [48]. Найбільш типовим варіантом реаранжувань є злиття з геном *EML4*, що веде до формування химерного білка EML4-ALK [49]. Крім того, описані варіанти реаранжувань *ALK* з іншими генами-партнерами, включно з *KIF5B*, *KLC1*, *TFG*, *TPR*, *HIP1*, *STRN*, *DCTN1*, *SQSTM1*, *NPM1*, *BCL11A* і *BIRC6* [50]. Реаранжування *ALK* більш характерні для пацієнтів молодшого віку (медіана 55 років) і некурців [26]. У більшості випадків реаранжування *ALK* взаємовиключні з мутаціями *EGFR* і *KRAS* [52]. Одним з перших затверджених препаратів для реаранжувань *ALK* став кризотиніб, що є інгібітором ALK і ROS1 [52]. Проте на фоні лікування може розвиватися резистентність за рахунок точкових мутацій *ALK* (як, наприклад, L1196M) або активації сигнальних шляхів *EGFR* чи *KRAS* [53]. Це стимулювало до розробки нових препаратів, у тому числі церитинібу, алектинібу, бригатинібу і лорлатинібу [9, 50].

*ROS1* — рецепторна тирозинкіназа, залучена в контроль клітинної проліферації та диференціювання [52]. Хоча експресія даного рецептора превалює в ембріональному періоді, у дорослих в деяких органах, включно з легень, зберігається експресія *ROS1*. При АК легень реаранжування гена *ROS1* визначаються в 1–3 % пацієнтів [55]. Такі зміни асоційовані з конститутивною активацією гена *ROS1*, що посилює поділ, виживання та міграцію клітин [11]. Більшість партнерів при злитті з *ROS1* вже ідентифіковані. Найбільш частим є *CD74-ROS1* [4]. Як і *ALK*, реаранжування *ROS1* частіше виявляють у молодих пацієнтів з АК легень, які ніколи не палили й мають схожі механізми розвитку резистентності до лікування [7].

*BRAF* — ген, що кодує цитоплазматичний фермент — серин-треонінову протеїнкіназу B-Raf [55]. *BRAF*-мутації виявляються у 2–5 % пацієнтів з НДКРЛ [41] — значно рідше, ніж, наприклад, при папілярному раку щитоподібної залози (до 40–50 %) [56]. *BRAF* V600E мутація є превалюючим варіантом мутацій даного гену і частіше визначається у некурців, жінок і

при агресивних гістологічних типах АК (мікропапілярний тип) [49, 56]. *BRAF*-мутації, як правило, є взаємовиключними з іншими генетичними альтераціями, хоча описані варіанти паралельної детекції мутацій у генах *KRAS* і *PIK3CA* [58, 59]. При НДКРЛ також може визначатися злиття гена *BRAF* з різними партнерами, серед яких превалює *AGK* [58]. Проте частота таких подій нижча за 1 % [58]. Усі НДКРЛ зі злиттям *BRAF* мають фенотип аденокарциноми [59].

Генетичні порушення в *MET* (рецепторна тирозинкіназа мезенхімо-епітеліального переходу) є відносно рідкісними при НДКРЛ, проте можуть бути причиною резистентності до різних варіантів таргетної терапії [8, 24]. Після зв'язування з лігандом *MET* опосередковує активацію кількох сигнальних шляхів, включно з PI3CA-mTOR, STAT3, SRC/FAK і RAS-MEK-ERK [17, 61]. Серед відомих на сьогодні варіантів порушень *MET* при НДКРЛ описані ампліфікації, порушення сплайсингу, що спричиняють пропуск екзона 14 гена і мутації в кіназному домені [61]. Пацієнти з НДКРЛ, які мають генетичні порушення, що призводять до гіперекспресії *MET*, демонструють кращу відповідь на кризотиніб і тивантиніб, а також капматиніб і тепотиніб [9, 63].

Злиття *RET* виявляється в 1–2 % НДКРЛ, переважно при АК [19]. Найчастішим партнером *RET* при злитті генів є *KIF5B*, що спричиняє димеризацію RET, провокуючи конститутивну активацію RET кінази і активацію низхідних сигнальних каскадів [64], у тому числі RAS-MEK-ERK, PI3CA-mTOR і JNK. За результатами клінічних досліджень доведена ефективність лікування RET-реаранжованого НДКРЛ кабозантинібом і вандетанібом, селперкатинібом і пралестинібом [14, 64].

Нейротрофічні рецепторні тирозинкінази (NTRK) залучені в регуляцію росту, диференціювання, апоптозу нейронів у центральній і периферичній нервовій системі [23]. При зв'язуванні з лігандами NTRK активують різні сигнальні шляхи, у тому числі RAS-MEK-ERK, PI3CA-mTOR і PLC $\gamma$ /PKC каскади [65]. В 1–3 % АК легень визначаються злиття генів за участі *NTRK1* (*MPRIP-NTRK1* і *CD74-NTRK1*), а також *TRIM24-NTRK2* [24]. Для лікування солідних пухлин із злиттям генів *NTRK* FDA затверджено застосування ларотректинібу (пан-NTRK-інгібітору). Крім того, етректиніб затверджено для лікування *ROS1*-позитивних і *NTRK*-позитивних солідних пухлин [12].

Рецептор епідермального фактора росту людини 2 (*HER2/ERBB2*) є членом сімейства рецепторів епідермального фактора росту (ERBB), який залучений до активації PI3CA-mTOR і RAS-MEK-ERK сигнальних шляхів, що стимулюють проліферацію клітин [66]. *HER2* активується при димеризації з іншими членами сімейства ERBB, ліганд-активованим *EGFR* і *HER* [17, 66]. Це призводить до зростання проліферації та посилення клітинного циклу [27]. При НДКРЛ виявляються ампліфікації та мутації гена *HER2*, що призводять до гіперекспресії *HER2* у 2–38 % АК легень і 1–16 % ПКК [66]. Проте мутації в гені *HER2* виявляються значно рідше — приблизно в 2 % НДКРЛ, більшість з них —



інсерції в екзоні 20 *HER2* [23]. Ці мутації найчастіше виявляються в жінок, некурців, натомість частота ампліфікації *HER2* становить 10–20 % при АК легень [4].

Нейрегулін-1 (*NRG1*) є фактором росту і лігандом до білків *ERBB2/3/4* з родини рецепторних тирозинкіназ [23]. Попри важливу фізіологічну роль цього білка при нейрогенезі під час розвитку периферичної нервової системи *NRG1* може також бути залучений до розвитку кількох типів раку, включно з НДКРЛ [67]. Злиття *NRG1* найчастіше відбувається з геном *CD74*, що веде до формування комплексу *CD74-NRG1*. За даними різних авторів, частота злиття *NRG1* дорівнює 0,3 % [68], хоча даний варіант генетичного порушення зустрічається відносно нечасто, афатиніб, інгібітор *ERBB* рецепторів, є опцією при виборі лікування НДКРЛ зі злиттям *NRG1* [7].

Рецептор фактора росту фібробластів 1 (*FGFR1*) — рецепторна тирозинкіназа, залучена в регуляцію проліферації, диференціювання, міграції та виживання клітин [18, 69]. Ампліфікації, мутації та реаранжування гена *FGFR1* можуть викликати конститутивну активацію цього рецептора та стимулювати ріст пухлини [69]. Ампліфікація *FGFR1*, визначена у 9–20 % ПМК і 15 % АК легень, виявляється частіше в пацієнтів чоловічої статі з історією паління [7]. Аберантна експресія *FGF* або *FGFR* знижує чутливість мезенхімоподібних клітин у НДКРЛ до інгібіторів *EGFR* [45]. Поки що спроби пригнічення експресії *FGFR* за допомогою селективних інгібіторів не дали результату, більшість з них мають обмежену протипухлинну активність, проте генетичні зміни в *FGFR* можуть мати предиктивне значення [25].

Рецептор домену дискоїдину 2 (*DDR2*) є тирозинкіназою, залученою до розвитку молочних залоз, кісток, а також до патогенезу численних захворювань, у тому числі артриту, атеросклерозу і раку [71]. Мутації або зміна експресії *DDR2* можуть спричинити ріст пухлини і сприяти міграції та інвазії клітин [17]. Мутації в гені *DDR2* спостерігаються в 2–4 % ПМК легень [19]. Крім того, у 30 % випадків ПМК має місце підвищення експресії білка *DDR2* [37]. На сьогодні проводиться клінічна оцінка ефективності мультікіназного інгібітору *MGCD516* при різних раках, у тому числі при НДКРЛ і раку голови та шиї з мутаціями *DDR2* і/або іншими активуючими мутаціями в генах *MET*, *NTRK2*, *NTRK3* або перебудовами в генах *MET*, *RET*, *AXL*, *NTRK1* або *NTRK3* [72].

Окрім оцінки чутливості до таргетної терапії, генетичні порушення можуть впливати на чутливість до імунотерапії [32]. Наприклад, мутації та комутації в генах *KRAS*, *KRAS+TP53*, *EPHA* (особливо *EPHA5*), *ZFH3*, *ZFH3+TP53*, *NOTCH*, *BRAF* і *LRP1B+FAT3* мають потенціал щодо предикції чутливості до імунотерапії [73]. Мутації та комутації в генах *ZFH3*, *ZFH3+TP53*, *STK11/LKB1+KEAP1+SMARCA4+PBRM1* при АК легень є позитивними предикторами відповіді на імунотерапію [73]. Натомість мутації та комутації в генах *EGFR*, *KEAP1*, *STK11/LKB1+KRAS*, *EML4-ALK*, *MET* (пропуск екзона 14), *PBRM1*, *STK11/LKB1+KEAP1+SMARCA4+PBRM1*, *ERBB2*, *PIK3CA* і *RET* часто асоційовані з відсутністю користі від імунотерапії [16].

## Вибір оптимальних зразків і методів визначення генетичних порушень

Молекулярна діагностика стала невід'ємним інструментом у прийнятті рішень при лікуванні НДКРЛ. Ключове питання, яке постає при цьому, — які зразки можуть бути використані для проведення молекулярної діагностики. На даний момент гістологічний матеріал пухлинної тканини вважається оптимальним типом біологічного зразка для проведення молекулярних досліджень. Проте даний підхід має певні обмеження з огляду на технічні складності отримання зразка при певних локалізаціях пухлинного процесу або неадекватності гістологічного зразка для молекулярного тестування, що потребує проведення нової біопсії. Для подолання цих перешкод на сьогодні прийнятною вважається практика застосування альтернативних варіантів біологічних зразків для виявлення генетичних альтерацій у пухлині.

Відповідно до настанов *CAP/IASLC/AMP* і *NCCN* [11, 12] на сьогодні рекомендовано розглядати такі альтернативні типи зразків:

1. Будь-який цитологічний зразок з належним вмістом клітин. Спочатку для молекулярної діагностики було рекомендовано використовувати виключно цитоблоки. Проте, за даними систематичного огляду, численні дослідження демонструють високу ефективність використання цитологічних препаратів для молекулярних досліджень.

2. Рідка біопсія, що передбачає забір та аналіз біологічних рідин, насамперед крові. Попередньо використання цієї методики для первинного визначення предиктивних молекулярних змін в пухлині не було рекомендованим і застосовувалось у виняткових випадках. Проте згідно із сучасними міжнародними рекомендаціями допускається використання рідкої біопсії для первинної молекулярної діагностики за таких умов [75]:

а) за умови неможливості проведення молекулярного дослідження безпосередньо на матеріалі пухлини через недостатню якість/кількість генетичного матеріалу або неможливість проведення операції;

б) за умови забору матеріалу під час активної фази захворювання при прогресуванні на попередньому режимі терапії або при первинному виявленні метастатичної хвороби.

Не менш важливим є питання, який метод є оптимальним для оцінки молекулярних порушень і визначення оптимального варіанта лікування. З огляду на широкий спектр генетичних порушень при НДКРЛ пріоритет при виборі методу молекулярного тестування віддають *NGS* (*Next Generation Sequencing* — секвенування наступного покоління) [7, 11–15, 19]. Цей метод дозволяє провести паралельну оцінку багатьох генів на мінімальному об'ємі матеріалу. З 2018 *IASLC*, *NCCN* та *ESMO* рекомендують застосовувати *NGS* для молекулярної діагностики при аденокарциномах легень [11–14, 74]. Хоча при цьому обговорюються також варіанти застосування інших методів, варто зауважити, що кожен з них має свої обмеження.

Відповідно до рекомендацій *NCCN* можуть бути використані кілька стратегій молекулярного тесту-

вання [12]. Пріоритетним варіантом є використання мультигенного тестування методом NGS. При цьому важливо знати, які гени і які види генетичних змін передбачені використовуваною тест-системою. На сьогодні рекомендується по змозі застосовувати широкі панелі для NGS-тестування. Це дозволяє оптимально використовувати невеликі зразки біопсійного матеріалу. Для максимізації виявлення всіх видів генетичних альтерацій NCCN рекомендує орієнтуватися на використання NGS на основі секвенування РНК, особливо в некурців [12]. В інтересах зменшення проміжку часу між первинним виявленням пухлини й початком лікування рекомендується тестувати всі поширені варіанти генетичних змін в НДКРЛ, насамперед мутацій в гені *EGFR* і реаранжувань генів *ALK* і *ROS1* разом з додатковими генами (*RET*, *MET*, *ERBB2*, *KRAS* і *BRAF*). Також, незважаючи на відносно низьку частку клінічно значущих генетичних змін серед драйверних мутацій у ПКК, рекомендується тестувати молодих пацієнтів (< 50 років) із цим діагнозом, а також пацієнтів-некурців щодо всіх предиктивних молекулярних маркерів, які відповідають за чутливість/нечутливість пухлини до таргетної терапії. Окрім NGS, у багатьох діагностичних алгоритмах також зустрічається інший метод секвенування ДНК за Сенгером, проте він є менш ефективним для одночасного аналізу багатьох генів, тому майже не застосовується в клінічній практиці. За неможливості проведення NGS досліджень алгоритм тестування пацієнтів передбачає застосування інших методів, включно з ПЛР, імуногістохімією і FISH.

Окрім рекомендацій щодо можливостей використання альтернатив гістологічному матеріалу пухлини, надважливими критеріями в застосуванні різних підходів до визначення молекулярних порушень є здатність методу виявляти мутації попри ризики високого рівня гетерогенності пухлини. Аналітичні методи повинні бути здатними виявляти мутацію в зразку з вмістом злоякісних клітин 20 % або більше. Причому для методів рідкої біопсії ліміт детекції пухлинної позаклітинної ДНК має бути валідованим щодо здатності детектувати генетичні зміни в суміші пухлинної та непухлинної позаклітинної ДНК у плазмі крові в діапазоні від 0,1 до 5 %.

Отже, з огляду на широкий спектр генетичних порушень у пацієнтів з НДКРЛ оптимальним методом визначення мішеней для таргетної терапії є NGS, що забезпечує можливість одночасної оцінки мутацій, змін кількості копій і реаранжування генів. Проведення мультигенного тестування методом NGS дає можливість визначити чутливість до широкого спектра таргетних препаратів. За умов відсутності/недоступності/неможливості отримання зразка пухлинної тканини при III–IV стадії НДКРЛ альтернативним варіантом біологічного матеріалу є периферична кров, що використовується для визначення мутаційного профілю пухлини на основі аналізу циркулюючої пухлинної ДНК (рідка біопсія). Мультигенне тестування пухлини до початку лікування і подальша кількісна оцінка циркулюючої пухлинної ДНК у динаміці дають змогу точно відстежити наявність мінімального залишково-

го захворювання, визначити ефективність проведеної терапії, оцінити загрозу рецидиву і прогноз захворювання.

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

**Інформація про фінансування.** Дослідження виконано за фінансової підтримки грантів інструменту зовнішньої допомоги Європейського Союзу на виконання зобов'язань України в межах Рамкової програми Європейського Союзу з наукових досліджень та інновацій «Горизонт 2020» № РН/11 — 2023. «Роль системи репарації ДНК у патогенезі та імуногенності раку легень».

## Список літератури

1. *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2020;71(3):209-249.*
2. *Cancer statistics. Cancer statistics. May 23; 2023. <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/statistics>.*
3. *Fedorenko Z, Michailovich Yu, Goulak L. Cancer in Ukraine, 2021–2022. Incidence, mortality, prevalence and other relevant statistics. Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine. 2023;24. <http://www.ncru.inf.ua/publications/B>.*
4. *Suster DI, Mino-Kenudson M. Molecular Pathology of Primary Non-small Cell Lung Cancer. Arch Med Res. 2020;51(8):784-798.*
5. *Rodak O, Peris-Diaz MD, Olbromski M, Podhorska-Okolów M, Dzięgiel P. Current Landscape of Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Histological Classification, Targeted Therapies, and Immunotherapy. Cancers (Basel). 2021;13(18):4705.*
6. *National Cancer Institute (NIH), Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER) Cancer stat facts: lung and bronchus cancer, statistics at a glance. NIH SEER Web site. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>.*
7. *Genova C. The Long Run towards Personalized Therapy in Non-Small-Cell Lung Cancer: Current State and Future Directions. Int J Mol Sci. 2023;24(9):8212.*
8. *Restrepo JC, Dueñas D, Corredor Z, Liscano Y. Advances in Genomic Data and Biomarkers: Revolutionizing NSCLC Diagnosis and Treatment. Cancers (Basel). 2023;15(13):3474.*
9. *Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, et al. Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the CAP, IACLC and AMP. J Mol Diagn. 2018;20(2):129-159.*
10. *The World Health Organisation Classification of Thoracic Tumours 5th ed. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Vol. 5. Lyon: IARC Press, 2021.*
11. *National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Non-small cell lung cancer, version 4.2023. <https://www.nccn.org/>.*
12. *Remon J, Soria J-C and Peters S, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Early and locally advanced non-small cell lung cancer: An update of the ESMO Clinical Practice Guideline focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. Ann Oncol. 2021;32(12):1637-1642.*
13. *Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, et al. Oncogene-addicted metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Prac-*

- Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023;34(4):339-357.
14. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, et al. Non-oncogene-addicted metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023;34(4):358-376.
  15. Šutić M, Vukić A, Baranašić J, Försti A, Džubur F, Samaržija M et al. Diagnostic, Predictive, and Prognostic Biomarkers in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Management. *J Pers Med.* 2021;11(11):1102.
  16. Sulaieva O, Falalyeyeva T, Kobyljak N, Pellicano R, Dudin O. Precision oncology: ethical challenges and justification. *Minerva Med.* 2022 Aug;113(4):603-605. doi: 10.23736/S0026-4806.22.08063-6.
  17. Chalela R, Curull V, Enriquez C, Pijuan L, Bellosillo B, Gea J. Lung adenocarcinoma: from molecular basis to genome-guided therapy and immunotherapy. *J Thorac Dis.* 2017;9(7):2142-2158.
  18. Xu JY, Zhang C, Wang X. Integrative Proteomic Characterization of Human Lung Adenocarcinoma. *Cell.* 2020;182(1):245-261.e17.
  19. Kerr KM, Bibeau F, Thunnissen E, Botling J, Ryška A, Wolf J, et al. The evolving landscape of biomarker testing for non-small cell lung cancer in Europe. *Lung Cancer.* 2021;154:161-175.
  20. Campbell JD, Alexandrov A, Kim J, Wala J, Berger AH, Pedamallu CS, et al. Distinct patterns of somatic genome alterations in lung adenocarcinomas and squamous cell carcinomas. *Nat Genet.* 2018;48(6):607-16.
  21. Ortega MA, Pekarek L, Navarro F, Fraile-Martinez O, Garcia-Montero C, Álvarez-Mon MÁ, et al. Updated Views in Targeted Therapy in the Patient with Non-Small Cell Lung Cancer. *J Pers Med.* 2023;13(2):167.
  22. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. *Nature.* 2014;511(7511):543-50.
  23. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers. *Nature.* 2012;489(7417):519-25.
  24. Morgensztern D, Devarakonda S, Govindan R. Genomic landscape of squamous cell carcinoma of the lung. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2013;33(1):348-353.
  25. Hamouz M, Hammouz RY, Bajwa MA, Alsayed AW, Orzechowska M, Bednarek AK. Functional Genomics Review of Non-Small-Cell Lung Cancer in Never Smokers. *Int J Mol Sci.* 2023;24(17):13314.
  26. Testa U, Castelli G, Pelosi E. Lung Cancers: Molecular Characterization, Clonal Heterogeneity and Evolution, and Cancer Stem Cells. *Cancers (Basel).* 2018;10(8):248.
  27. Padda SK, Harvey RD. Navigating the Landscape of Molecular Testing and Targeted Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer. *J Adv Pract Oncol.* 2016;7(3):299-301.
  28. Arbour KC, Riely GJ. Systemic Therapy for Locally Advanced and Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Review. *JAMA.* 2019;322(8):764-774.
  29. Jeong Y, Hoang NT, Lovejoy A, Stehr H, Newman AM, Gentles AJ, et al. Role of KEAP1/NRF2 and TP53 Mutations in Lung Squamous Cell Carcinoma Development and Radiation Resistance. *Cancer Discov.* 2017;7(1):86-101.
  30. Niu Z, Jin R, Zhang Y, Li H. Signaling pathways and targeted therapies in lung squamous cell carcinoma: mechanisms and clinical trials. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1):353.
  31. Vassella E, Langsch S, Dettmer MS, Schlup C, Neuenchwander M, Frattini M, Gugger M, Schäfer SC. Molecular profiling of lung adenocarcinoma: hybrid or genuine type? *Oncotarget.* 2015;6(27):23905-16.
  32. Rekhman N, Tafe LJ, Chaff JE, Wang L, Arcila ME, Colanta A, et al. Distinct profile of driver mutations and clinical features in immunomarker-defined subsets of pulmonary large-cell carcinoma. *Mod Pathol.* 2013;26(4):511-22.
  33. Harms A, Endris V, Winter H, Kriegsmann M, Stenzinger A, Schirmacher P, et al. Molecular dissection of large cell carcinomas of the lung with null immunophenotype. *Pathology.* 2018;50(5):530-535.
  34. Pelosi G, Fabbri A, Papotti M, Rossi G, Cavazza A, Righi L, et al. Dissecting Pulmonary Large-Cell Carcinoma by Targeted Next Generation Sequencing of Several Cancer Genes Pushes Genotypic-Phenotypic Correlations to Emerge. *J Thorac Oncol.* 2015;10(11):1560-1569.
  35. Li D, Huang Y, Cai L, Wu M, Bao H, Xu Y, et al. Genomic landscape of metastatic lung adenocarcinomas from large-scale clinical sequencing. *Neoplasia.* 2021;23(12):1204-1212.
  36. Yousefi M, Andrejka L, Szamecz M, Winslow MM, Petrov DA, Boross G. Fully accessible fitness landscape of oncogene-negative lung adenocarcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2023;120(38):e2303224120.
  37. Tan AC, Tan DSW. Targeted Therapies for Lung Cancer Patients With Oncogenic Driver Molecular Alterations. *J Clin Oncol.* 2022;40(6):611-625.
  38. Dolly SO, Collins DC, Sundar R, Popat S, Yap TA. Advances in the Development of Molecularly Targeted Agents in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Drugs.* 2017;77(8):813-827.
  39. Scaltriti M, Baselga J. The epidermal growth factor receptor pathway: a model for targeted therapy. *Clin Cancer Res.* 2006;12(18):5268-5272.
  40. Offin M, Rizvi H, Tenet M, Ni A, Sanchez-Vega F, et al. Tumor Mutation Burden and Efficacy of EGFR-Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients with EGFR-Mutant Lung Cancers. *Clin Cancer Res.* 2019;25(3):1063-1069.
  41. Govindan R, Ding L, Griffith M, Subramanian J, Dees ND, Kanchi KL, et al. Genomic landscape of non-small cell lung cancer in smokers and never-smokers. *Cell.* 2012;150(6):1121-34.
  42. Bironzo P, Di Maio M. A review of guidelines for lung cancer. *J Thorac Dis.* 2018;10:S1556-S1563.
  43. Yang X, Zhong J, Yu Z. Genetic and treatment profiles of patients with concurrent Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) and Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) mutations. *BMC Cancer.* 2021;21:1107.
  44. Skoulidis F, Heymach JV. Co-occurring genomic alterations in non-small-cell lung cancer biology and therapy. *Nature Reviews Cancer.* 2019;19:495-509.
  45. Gini B, Thomas N, Blakely CM. Impact of concurrent genomic alterations in epidermal growth factor receptor (EGFR)-mutated lung cancer. *J Thorac Dis.* 2020;12:2883e2895.
  46. Lu RL, Hu CP, Yang HP, et al. Biological characteristics and epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors efficacy of EGFR mutation and its subtypes in lung adenocarcinoma. *Pathol Oncol Res.* 2014;20:445e451.
  47. Yang H, Liang SQ, Schmid RA, Peng RW. New Horizons in KRAS-Mutant Lung Cancer: Dawn After Darkness. *Front Oncol.* 2019;9:953.
  48. West HJ, McClelland M, Cappuzzo F, Reck M, Mok TS, Jotte RM, et al. Clinical efficacy of atezolizumab plus bevacizumab

and chemotherapy in KRAS-mutated non-small cell lung cancer with STK11, KEAP1, or TP53 comutations: subgroup results from the phase III IMPower150 trial. *J Immunother Cancer*. 2022;10(2):e003027.

49. Laffert M, Warth A, Penzel R, Schirmacher P, Jonigk D, Kreipe H, et al. Anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene rearrangement in non-small cell lung cancer (NSCLC): results of a multi-centre ALK-testing. *Lung Cancer*. 2013;81(2):200-206.

50. Gridelli C, Rossi A, Carbone DP, Guarize J, Karachaliou N, Mok T, et al. Non-small-cell lung cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15009.

51. Du X, Shao Y, Qin HF, Tai YH, Gao HJ. ALK-rearrangement in non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Thorac Cancer*. 2018;9(4):423-430.

52. Rothschild SI, Gautschi O. Crizotinib in the treatment of non-small-cell lung cancer. *Clin. Lung Cancer*. 2013;14:473-480.

53. Cooper AJ, Sequist LV, Lin JJ. Third-generation EGFR and ALK inhibitors: mechanisms of resistance and management. *Nat Rev Clin Oncol*. 2022;19(8):499-514.

54. Morris TA, Khoo C, Solomon BJ. Targeting ROS1 Rearrangements in Non-small Cell Lung Cancer: Crizotinib and Newer Generation Tyrosine Kinase Inhibitors. *Drugs*. 2019;79(12):1277-1286.

55. Rotow J, Bivona TG. Understanding and targeting resistance mechanisms in NSCLC. *Nat. Rev. Cancer*. 2017;17:637-658.

56. Nguyen-Ngoc T, Bouchaab H, Adjei AA, Peters S. BRAF Alterations as Therapeutic Targets in Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2015;10:1396-403.

57. Sulaieva O, Chernenko O, Chereshneva Y, Tsomartova D, Larin O. Thyroid stimulating hormone levels and BRAFV600E mutation contribute to pathophysiology of papillary thyroid carcinoma: Relation to outcomes? *Pathophysiology*. 2019;26(2):129-135.

58. Yan N, Guo S, Zhang H, Zhang Z, Shen S, Li X. BRAF-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer: Current Treatment Status and Future Perspective. *Front Oncol*. 2022;12:863043.

59. Ross JS, Wang K, Chmielecki J, Gay L, Johnson A, Chudnovsky J, et al. The Distribution of BRAF Gene Fusions in Solid Tumors and Response to Targeted Therapy. *Int J Cancer*. 2016;138:881-890.

60. Li S, Li L, Zhu Y, Huang C, Qin Y, Liu H, et al. Coexistence of EGFR with KRAS, or BRAF, or PIK3CA somatic mutations in lung cancer: a comprehensive mutation profiling from 5125 Chinese cohorts. *Br J Cancer*. 2014.110(11):2812-2820.

61. Moosavi F, Giovannetti E, Saso L, Firuzi O. HGF/MET pathway aberrations as diagnostic, prognostic, and predictive biomarkers in human cancers. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2019;56:533-566.

62. Bittoni M, Yang JC, Shih JY, Peled N, Smit EF, Camidge DR, et al. Real-world insights into patients with advanced NSCLC and MET alterations. *Lung Cancer*. 2021;159:96-106.

63. Giménez-Capitán A, Sánchez-Herrero E, Robado de Lope L, Aguilar-Hernández A, Sullivan I, Calvo V, et al. Detecting ALK, ROS1, and RET fusions and the MET $\Delta$ ex14 splicing variant in liquid

biopsies of non-small-cell lung cancer patients using RNA-based techniques. *Mol Oncol*. 2023;17(9):1884-1897.

64. Wang Y, Xu Y, Wang X, Sun C, Guo Y, Shao G, et al. RET fusion in advanced non-small-cell lung cancer and response to cabozantinib: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(3):e14120.

65. Stransky N, Cerami E, Schalm S, Kim JL, Lengauer C. The landscape of kinase fusions in cancer. *Nat Commun*. 2014;5:4846.

66. Kim EK, Kim KA, Lee CY, Shim HS. The frequency and clinical impact of HER2 alterations in lung adenocarcinoma. *PLoS One*. 2017;12(2):e0171280.

67. Gambarotta G, Fregnan F, Gnani S, Perroteau I. Neuregulin 1 Role in Schwann Cell Regulation and Potential Applications to Promote Peripheral Nerve Regeneration. In: *International Review of Neurobiology*. Academic Press. 2013;108:223-256.

68. Laskin J, Liu SV, Tolba K, Heining C, Schlenk RF, Cheema P, et al. NRG1 fusion-driven tumors: biology, detection, and the therapeutic role of afatinib and other ErbB-targeting agents. *Ann Oncol*. 2020;31(12):1693-1703.

69. Helsten T, Elkin S, Arthur E, Tomson BN, Carter J, Kurzrock R. The FGFR Landscape in Cancer: Analysis of 4,853 Tumors by Next-Generation Sequencing. *Clin Cancer Res*. 2016;22(1):259-267.

70. Zhou Z, Liu Z, Ou Q, Wu X, Wang X, Shao Y, Liu H, Yang Y. Targeting FGFR in non-small cell lung cancer: implications from the landscape of clinically actionable aberrations of FGFR kinases. *Cancer Biol Med*. 2021;18(2):490-501.

71. Rammal H, Saby C, Magnien K, Van-Gulick L, Garnotel R, Buache E, et al. Discoidin Domain Receptors: Potential Actors and Targets in Cancer. *Front Pharmacol*. 2016;7:55.

72. Fathi Z, Mousavi SAJ, Roudi R, Ghazi F. Distribution of KRAS, DDR2, and TP53 gene mutations in lung cancer: An analysis of Iranian patients. *PLoS One*. 2018;13(7):e0200633.

73. Cai R, Zhu H, Liu Y, Sha H, Peng W, Yin R, et al. To be, or not to be: the dilemma of immunotherapy for non-small cell lung cancer harboring various driver mutations. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2023;149(12):10027-10040.

74. Mosele F, Remon J, Mateo J, Westphalen CB, Barlesi F, Lolkema MP, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Annals of Oncology*. 2020;11:1491-1505.

75. Pascual J, Attard G, Bidard FC, Curigliano G, De Mattos-Arruda L, Diehn M, et al. ESMO recommendations on the use of circulating tumour DNA assays for patients with cancer: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol*. 2022;33(8):750-768.

Отримано/Received 08.03.2024

Рецензовано/Revised 19.03.2024

Прийнято до друку/Accepted 28.03.2024 ■

#### Information about authors

Oksana Sulaieva, MD, DSc, PhD, Professor, Medical Director, Medical Laboratory "CSD LAB", Kyiv, Ukraine; e-mail: o.sulaieva@csd.com.ua; Professor at the Department of Modern Technologies of Medical Diagnostics and Treatment, Postgraduate Education Institute, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-9614-4652>

Olha Pototska, Department of Clinical Neurosciences, Cumming School of Medicine, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada; e-mail: medevent@ucalgary.ca; <https://orcid.org/0000-0002-6799-7621>

Denys Kozakov, Molecular Geneticist, Department of Molecular Pathology and Genetics, Medical Laboratory "CSD LAB", Kyiv, Ukraine; e-mail: csd@csd.com.ua; <https://orcid.org/0000-0001-9308-7253>

Sofia Livshun, Molecular Geneticist, Department of Molecular Pathology and Genetics, Medical Laboratory "CSD LAB", Kyiv, Ukraine; e-mail: csd@csd.com.ua; <https://orcid.org/0009-0006-7739-5575>

Mariia Panko, Cytopathologist, Cytological Department, Medical Laboratory "CSD LAB", Kyiv, Ukraine; e-mail: csd@csd.com.ua; <https://orcid.org/0009-0003-6374-3960>

Oleksandr Vynnychenko, PhD in Medicine, Oncologist Surgeon, Oncothoracic Department, Sumy Regional Clinical Oncology Center, Sumy, Ukraine; e-mail: sumyonko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5651-0323>

Yuliia Moskalenko, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Oncology and Radiology, Medical Institute of Sumy State University, Sumy, Ukraine; e-mail: yl.moskalenko@med.sumdu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-5398-0298>

Roman Moskalenko, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Pathological Anatomy, Medical Institute of Sumy State University, Sumy, Ukraine; e-mail: r.moskalenko@med.sumdu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-2342-0337>

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

**Information about funding.** The study was carried out with the financial support of grants from the European Union's external aid instrument for the fulfillment of Ukraine's obligations within the framework of the European Union's Framework Program for Scientific Research and Innovation "Horizon 2020" No. RN/11 — 2023. "The role of the DNA repair system in the pathogenesis and immunogenicity of lung cancer".

O. Sulaieva<sup>1,2</sup>, O. Pototska<sup>3</sup>, D. Kozakov<sup>1</sup>, S. Livshun<sup>1</sup>, M. Panko<sup>1</sup>, O. Vynnychenko<sup>4</sup>, Yu. Moskalenko<sup>5</sup>, R. Moskalenko<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Medical Laboratory "CSD LAB", Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

<sup>3</sup>University of Calgary, Cumming School of Medicine, Calgary, Alberta, Canada

<sup>4</sup>Sumy Regional Clinical Oncology Center, Sumy, Ukraine

<sup>5</sup>Medical Institute of Sumy State University, Sumy, Ukraine

### Molecular biomarkers in the management of patients with non-small cell lung cancer

**Abstract.** Due to a high mortality rate, non-small cell lung cancer (NSCLC) has been in focus of continuous research worldwide. Implementing targeted therapy and immunotherapy into clinical practice become a breakthrough in fighting this malignancy, and the list of anti-cancer agents is growing. The development of therapeutic strategies requires the corresponding multigene molecular testing for defining actionable genetic alterations. In this review, the authors summarize the latest data on NSCLC molecular profiling with respect to a histological type of NSCLC, key genetic alterations and their impact on patients' management, requirements to biological material and methods applied for genetic testing. Considering the wide range of clinically relevant genetic alterations in NSCLC, the best method of molecular diagnosis is next-generation sequencing, based both on DNA and RNA sequencing. When

next-generation sequencing is not available, some driver mutations can be detected by polymerase chain reaction, fluorescence *in situ* hybridization, or immunohistochemistry. If a tumor tissue sample can't be obtained, multigene testing for NSCLC stage III–IV can be performed using liquid biopsy tools, which uses blood plasma containing circulating tumor DNA. Discovering molecular profile before treatment is essential for predicting tumor sensitivity or resistance to targeted therapy and monitoring the disease course. Assessing circulating tumor DNA in blood enables detecting minimal residual disease before clinical symptoms, evaluating the efficiency of the therapy, assessing the risk of relapse and patient's prognosis.

**Keywords:** non-small cell lung cancer; driver mutations; targeted therapy; immunotherapy; next-generation sequencing; polymerase chain reaction; fluorescence *in situ* hybridization

Чешук В.Є.<sup>1</sup>, Кропельницький В.О.<sup>2</sup>, Новохацька Л.В.<sup>1</sup><sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна<sup>2</sup>ДУ «Національний науковий центр хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова» НАМН України, м. Київ, Україна

## Випадок міграції силікону в аксилярні лімфовузли після розриву імпланта молочної залози

**Резюме.** У статті описаний випадок міграції силікону після розриву силіконових імплантів молочних залоз в аксилярні лімфатичні вузли. У літературі описують силіконові утворення після розриву імплантів нечасто, така статистика відсутня. Через те, що після порушення цілісності імпланта в більшості випадків його видаляють одразу, міграція силікону в лімфатичні вузли не відбувається. У цьому випадку пацієнтка довгий час (2 роки) не зверталась по допомогу після розриву імплантів, і лише коли виявила ріст лімфатичних вузлів в аксилярній ділянці ліворуч, звернулась до спеціалістів. Було проведено обстеження молочних залоз — МРТ-мамографія з контрастом, яка підтвердила розриви по нижньолатеральній поверхні. Виконали видалення імплантів, часткове видалення капсули і реконструкцію молочних залоз більшими, ніж попередні, імплантами. Одуjuanня без ускладнень. Естетичний вигляд задовільний. **Висновок:** тактика видалення розірваних імплантів, фіброзної капсули навколо них та пренекторальної реконструкції грудних залоз новими імплантами може бути цілком виправданою в окремих випадках.

**Ключові слова:** імпланти молочних залоз; розрив імпланта; силіконовий гель; міграція

### Вступ

Застосування силіконових імплантів у пластичній та реконструктивній хірургії молочних залоз почалося з 1962 року і все більш поширюється у світі. Вони використовуються як для збільшення грудей, так і для реконструкції після мастектомії [1]. Найбільш частими ускладненнями після операції зі встановлення силіконових імплантів є гематоми, інфекції, сероми, капсулярні контрактури, імплант-асоційовані анапластичні крупноклітинні лімфоми та розриви імплантів. Капсулярні контрактури зустрічаються в середньому в 10 % випадків [2], а розриви імплантів, які частіше за все пов'язані з контрактурами, коливаються в межах 9–12 % [3]. Коли після розриву імпланта тривалий час його не видаляють, то формується запалення навколо місця витоку силікону, потім грубе рубцювання тканин з утворенням щільної капсули. В окремих випадках виникає поширення фрагментів силікону по лімфатичних капілярах у регіонарні лімфатичні вузли: це можуть бути пахові, медіастинальні, підключичні лімфовузли, а також печінка, селезінка і навіть кінцівки тощо [4–7].

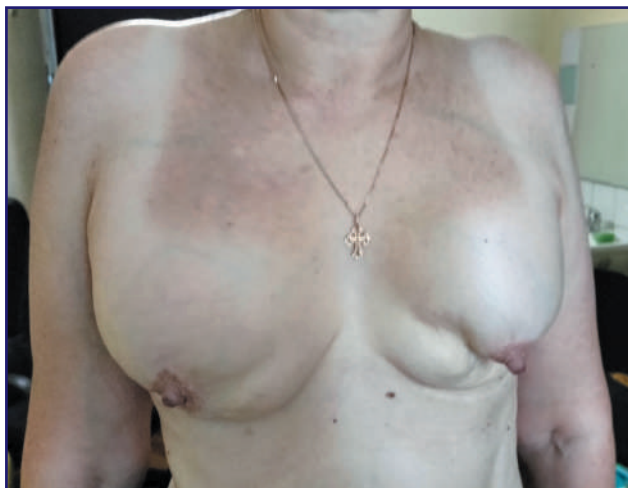
Описані випадки силіконового «метастазування» в головний мозок та орбіту [8, 9].

### Опис випадку

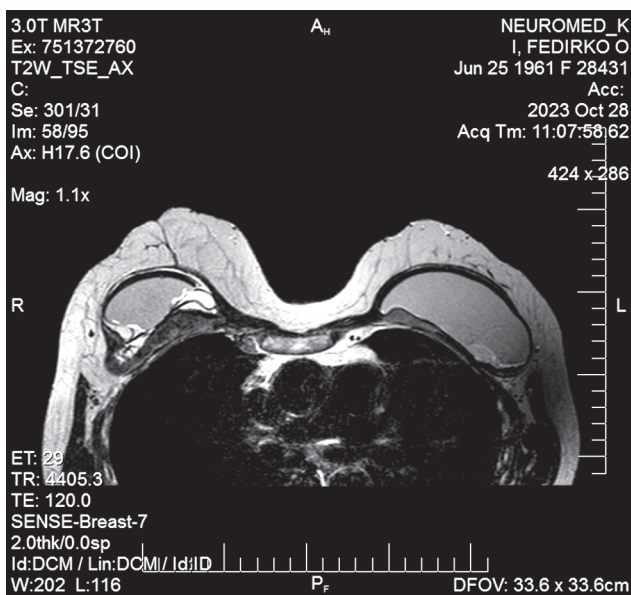
У нашому випадку у пацієнтки тривалий час були встановлені субмускулярно імпланти для збільшення грудей та з терапевтичною метою — підшкірна двостороння мастектомія для видалення кіст з хронічним запаленням. Поступово розвинулась капсулярна контрактура, через 6 років, а потім через 10 років виник розрив спочатку правого імпланта, а через рік — розрив імпланта лівої молочної залози. Пацієнтка ще близько року ходила зі скаргами на біль у молочних залозах, але коли з'явився біль у лівій паховій ділянці і почали пальпуватись збільшені й болісні лімфатичні вузли (до 3–4 см), пацієнтка звернулась по допомогу хірурга-мамолога і була спрямована на МРТ молочних залоз із контрастуванням.

При клінічному огляді виявлено деформацію обох молочних залоз у нижніх квадрантах (рис. 1) та збільшені лімфатичні вузли в правій аксилярній ділянці.

За даними МРТ, у правій молочній залозі ретропекторально візуалізується деформований імплант з нечіткими контурами та наявним вільним силіконом поза власною капсулою імпланта та фіброзною капсулою, переважно у латеральних квадрантах на 8:00–9:00 годин. Також простежується міграція вільного силікону в аксилярні та підключичні лімфовузли, більші лімфовузли в аксилярній ділянці, що містять силікон, розмірами 3,3 × 1,8; 2,8 × 2,1 та 2,5 × 1,4 см. У лівій молочній залозі ретропекторально візуалізується імплант з чіткими контурами, неоднорідної МР-структури через симптоми «субкапсулярної лінії» та «салатної олії», що вказують на інтракапсулярне порушення цілісності імпланта. Висновок: МР-ознаки екстракапсулярного розриву імпланта правої грудної залози з міграцією вільного силікону в регіонарні лімфовузли праворуч та інтракапсулярний розрив імпланта лівої грудної залози (рис. 2).



**Рисунок 1. Капсулярна контрактура обох молочних залоз, деформація нижніх квадрантів унаслідок розриву обох імплантів**



**Рисунок 2. МР-ознаки розривів імплантів молочних залоз**

Було сплановане хірургічне лікування: видалення імплантів, видалення капсул, санація та заміна імплантів обох молочних залоз. Із супутньої патології у пацієнтки виявлено ішемічну хворобу серця, кардіосклероз та гіпертонічну хворобу II ступеня.

Оперативне лікування було проведено під загальним знеболюванням: внутрішньовенний наркоз із провідниковою анестезією (ПЕТ-блок). Розрізи шкіри з обох сторін були радіарні у верхньозовнішніх квадрантах S-подібної форми. Субмамарні доступи технічно провести було складно через сильний фіброз м'яких тканин у цих місцях. Проведено видалення капсули імплантів за можливості, де це технічно не викликало сильної травми. Наприклад, у деяких місцях на грудній стінці капсула щільно зросталась з ребрами, окістям, і фрагменти її були залишені. В аксилярній ділянці видалили чотири збільшені (до 4–5 см) м'якоеластичної консистенції лімфатичні вузли з умістом силікону в них (рис. 3).

Гемостаз. Ложе молочних залоз промито перекисом водню 3% та бетадином. Імпланти (Mentor 354-1358, 395cc) встановили підшкірно, над грудними м'язами, які були атрофічно змінені, оскільки попередні імпланти були розташовані субпекторально. Грудні м'язи просто поклали на грудну стінку, без фіксації, а на них розмістили імпланти. Встановили тонкі дренажі підшкірно по нижньо-внутрішньому краю імплантів і вивели через контрапертуру в аксилярній ділянці. Було накладено шви на шкіру, асептичну пов'язку та рекомендовано компресійну білизну на післяопераційний період. Дренажі активно працювали 5–6 діб, і на 7-му добу їх видалили (рис. 4).



**Рисунок 3. Збільшений лімфатичний вузол (силікономма) правої аксилярної ділянки під час операції**



**Рисунок 4. Післяопераційний вигляд пацієнтки, 7-ма доба**

При патогістологічному дослідженні видалених лімфатичних вузлів виявлені дифузні поля макрофагів-гістіоцитів, що містили краплі оптично світлої небіологічної речовини (силікону). Розмір крапель варіював від розміру, що подібний до ядра лімфоцита/макрофага, до більшого розміру, що вже у 3–4 рази перевищував розмір ядра клітини. Деякі з цих клітин мали конфігурацію гігантських багатоядерних клітин типу «чужорідних тіл» з великою кількістю хаотично розташованих ядер у центральній частині клітини та краплями силікону у цитоплазмі на периферії. На фоні пластів макрофагів-гістіоцитів були наявні дрібні вогнища лімфоїдної тканини. Об'єм збереженої лімфоїдної тканини становив до 15 % об'єму лімфатичного вузла. Морфологічна картина відповідала силіконової лімфаденопатії (рис. 5).

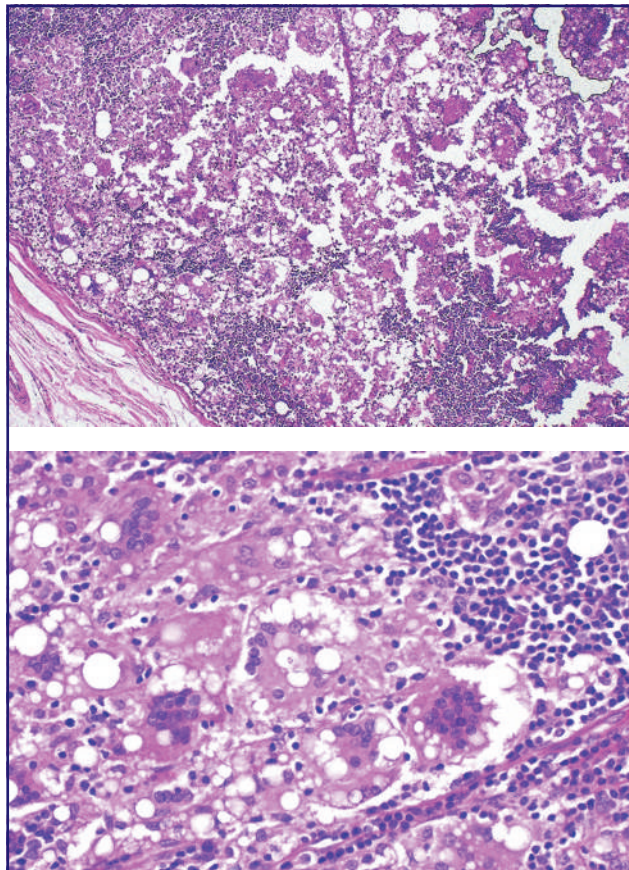
Загоєння ран відбулося без ускладнень, післяопераційний сером не було. Контрольне УЗД молочних залоз підтвердило це.

## Дискусія

Розрив силіконових імплантів має пряме відношення до міграції силікону в тканини організму, найчастіше в лімфатичні вузли. Дуже часто силікономі симулюють метастази в лімфатичних вузлах та інших органах (печінка, легені). Можливі ускладнення від міграції силікону із розірваних імплантів у тканини організму, тому видалення їх має діагностично-профілактичне значення. Доведено просочування частинок силікону і при повній цілісності імплантів, незалежно від того, чи це імпланти з когезивного силікону чи ні [10, 11]. І це відбувається досить часто. Тенденції до розвитку малоінвазивних технологій сприяють впровадженню методик ендоскопічного встановлення силіконових імплантів молочних залоз, що супроводжується меншою частотою ускладнень.

## Висновок

В описаному випадку після розриву імплантів виникло фіброзне продуктивне запалення і міграція силікону в оточуючі тканини та аксілярні лімфатичні вуз-



**Рисунок 5. Фрагменти тканини лімфатичного вузла з пластами макрофагів-гістіоцитів, у цитоплазмі яких є краплі силікону. Забарвлення гематоксилін-еозином, збільшення  $\times 100$ ,  $\times 400$**

ли. Тактика видалення залишків імплантів, фіброзної капсули навколо них та препекторальної реконструкції грудних залоз новими імплантами може бути цілком виправданою в окремих випадках. Важливо, щоб товщина підшкірної клітковини була достатньою для того, щоб не було видно контурів імплантів, але навіть якщо її недостатньо, то можливою є процедура ліпофілінгу для маскування цих дефектів.

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

## Список літератури

1. Noone RB. A review of the possible health implications of silicone breast implants. *Cancer*. 1997;79:1747-1756.
2. Handel N, Cordray T, Gutierrez J, Jensen JA. A long-term study of outcomes, complications, and patient satisfaction with breast implants. *Plast Reconstr Surg*. 2006 Mar;117(3):757-67; discussion 768-72.
3. Handel N, Cordray T, Gutierrez J, Jensen JA. A long-term study of outcomes, complications, and patient satisfaction with breast implants. *Plast Reconstr Surg*. 2006 Mar;117(3):757-67; discussion 768-72.
4. Muñiz González F, Hermoso Alarza F, Cano Aguirre MDP. Lung siliconoma, a rare complication of breast prosthesis rupture. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2018;54:580-581.



5. Dragu A, Theegarten D, Bach AD, et al. Intrapulmonary and cutaneous siliconomas after silent silicone breast implant failure. *Breast J.* 2009;15:496-599.
6. Oh JH, Song SY, Lew DH, et al. Distant migration of multiple siliconomas in lower extremities following breast implant rupture: case report. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2016;4:e1011.
7. Hudacko R, Anand K, Gordon R, et al. Hepatic silicone granulomas secondary to ruptured breast implants: a report of two cases. *Case Reports Hepatol.* 2019;2019:7348168.
8. Montemurro P, Pellegatta T, Burton H, Pafitanis G. Silicone Migration From Breast Implants: A Case of Ocular Siliconoma and Literature Review. *Aesthet Surg J.* 2023 Aug 17;43(9):972-977.
9. Khakbaz E, Lang C, Lelkaitis G, Grønhoj C. Late migration of silicon as a complication to breast transplant rupture: Case report and literature review. *Int J Surg Case Rep.* 2021 Aug;85:106241.
10. Dijkman HBPM, Slaats I, Bult P. Assessment of Silicone Particle Migration Among Women Undergoing Removal or Revision of Silicone Breast Implants in the Netherlands. *JAMA Netw Open.* 2021 Sep 1;4(9):e2125381.
11. Spoor J, de Jong D, van Leeuwen FE. Silicone Particle Migration: A Misleading Report. *Aesthet Surg J.* 2022 Mar 15;42(4):NP261-NP262.
- Отримано/Received 03.02.2024  
Рецензовано/Revised 14.02.2024  
Прийнято до друку/Accepted 25.02.2024 ■

#### Information about authors

Valerii Cheshuk, MD, DSc, PhD, Professor at the Department of Oncology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: v.cheshuk@gmail.com; fax: +380 (44) 234-92-76, phone: +380 (96) 235-68-45; <https://orcid.org/0000-0002-9799-3752>

Vladyslav Kropelnytskyi, Doctor-Pathologist of the Highest Category, Head of the Department of Pathological Anatomy and Cytology, State Institution "Shalimov National Scientific Center 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>

Liudmyla Novokhatska, Student, Department of Oncology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: info@oncology-ua.com; <https://orcid.org/0009-0001-8055-1712>

**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.E. Cheshuk<sup>1</sup>, V.O. Kropelnytskyi<sup>2</sup>, L.V. Novokhatska<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>State Institution "Shalimov National Scientific Center of Surgery and Transplantology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

### A case of silicone migration into the axillary lymph nodes after rupture of a breast implant

**Abstract.** The article describes a case of silicone migration into the axillary lymph nodes after rupture of breast implants. In the literature, the formation of siliconomas after rupture of implants is rarely described, such statistics is not available. In most cases, after the integrity of the implant is broken, it is removed immediately, preventing silicone migration into the lymph nodes. In this case, the patient did not ask for help for a long time (2 years) and consult specialists only when she discovered the growth of lymph nodes in the left axillary region. An examination of the mammary glands was carried out, a contrast-enhanced mammogra-

phy, which confirmed the ruptures on the lower lateral surface of implant. We removed implants, partially removed the capsule and reconstructed mammary glands with larger implants than before. Recovery was without complications. The aesthetic appearance is satisfactory. Conclusion: the strategy of removing ruptured implants, the fibrous capsule around them and prepectoral reconstruction of breasts with new implants can be fully justified in some cases.

**Keywords:** breast implants; implant rupture; silicone gel; migration

Сорокін Б.В.<sup>1</sup>, Литвиненко О.О.<sup>2</sup>, Дядик О.О.<sup>1</sup>, Самусєва А.А.<sup>1</sup><sup>1</sup>Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна<sup>2</sup>ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології НАМН України», м. Київ, Україна

## Гастроінтестинальні стромальні пухлини: сучасні особливості діагностики та лікування

**Резюме.** Гастроінтестинальні стромальні пухлини (GIST) — рідкісні злоякісні новоутворення шлунково-кишкового тракту, однак є найпоширенішим варіантом серед сарком. Більшість таких пухлин діагностується у шлунку (80 %), до 20 % припадає на тонку кишку. Лікування пацієнтів з гастроінтестинальними стромальними пухлинами зазнало значних змін з появою інгібіторів тирозинкінази, які пригнічують тирозинкіназу c-KIT та рецептор тромбоцитарного фактора росту альфа. Цей огляд охоплює аспекти ведення пацієнтів з гастроінтестинальними стромальними пухлинами, а саме користь неоад'ювантної та ад'ювантної системної терапії для пацієнтів з такими пухлинами, а також особливості виконання хірургічних втручань у пацієнтів з метастатичними ураженнями та без них. Поліпшилась терапія хворих з поширеними та метастатичними GIST завдяки застосуванню нових тирозинкіназних інгібіторів і хворих з визначеними драйверними мутаціями при «дикому» типі GIST. Чітко визначене поняття іма-тиніб-нечутливих GIST. Завдяки комплексному підходу до лікування можливе поліпшення прогнозу захворювання та досягнення тривалої ремісії у пацієнтів з метастатичним перебігом.

**Ключові слова:** гастроінтестинальні стромальні пухлини; хіміотерапія; хірургічне лікування; метастатичний перебіг

Гастроінтестинальні стромальні пухлини (в англійській літературі — gastrointestinal stromal tumors — GIST) до недавнього часу не відокремлювались із загальної групи сарком, однак у зв'язку з розвитком молекулярної біології і генетики, а також знань про механізми розвитку пухлинного прогресування (зокрема, системи сигнальних шляхів стимуляції проліферації та інгібіції апоптозу) були виділені в самостійну нозологічну форму, яка має характерні біологічні особливості, які і визначають особливості діагностики і лікування.

Джерелом цих пухлин в організмі людини є мезенхіма, з якої походить сполучна тканина. Зокрема, клітини, які створюють ритм (пейсмейкери) перистальтики кишечника — клітини Кахалю. Вони були відкриті відомим іспанським нейрофізіологом Сантьяго Рамоні-Кахалем (Santiago Ramón y Cajal, 1852–1934), який описав їх в 1893 році, а в 1906 році став лауреатом Нобелівської премії [1, 2].

GIST локалізуються у всіх відділах шлунково-кишкового тракту, а також у великому чепці і брижі, рідше заочеревинному просторі. Ці пухлини становлять 0,2 % від всіх новоутворень шлунково-кишкового тракту (ШКТ) та 80 % від усіх сарком ШКТ і заочеревинного простору. За деякими оцінками, діагностуються від 10 до 20 випадків GIST на 1 млн населення щорічно, що в масштабах США становить 5000–6000 випадків на рік. Середній вік хворих з цією патологією — 60–65 років [3–5]. Кількість випадків GIST у Європі оцінюється в межах від 6,6 до 14,5 випадку на 1 млн населення. Найчастіше вони реєструються у віці 50–65 років, однак часто у чоловіків і жінок [6].

Клінічна картина GIST характеризується низкою симптомів, з яких найбільш частими є абдомінальний біль (50–70 %) та шлунково-кишкові кровотечі (50 %). Серед інших симптомів відмічаються нудота, блювання, втрата маси тіла, пухлина, що пальпується, анемія. Однак приблизно третина випадків GIST є безсимптомними [7–9].

GIST можуть виникати і локалізуватися в будь-якій частині ШКТ, а також у брижі, чепці або заочеревинному просторі. Близько 60 % GIST локалізуються в шлунку, 25–30 % — в тонкому кишечнику, рідше зустрічаються в яєчниках [12].

Патогенез GIST напряму пов'язаний з мутаціями, які відбуваються і рееструються в гені KIT (60–80 %) та гені PDGFR (ген рецептора фактора росту тромбоцитів альфа) (5–8 %). «Дикий» тип GIST (WT-GIST), коли фенотипово пухлина розглядається як GIST, має епітеліоїдно- чи веретенноподібні клітини, але базових мутацій в генах KIT чи PDGFR не знаходять. «Дикий» тип GIST рееструється в 8–15 % випадків, частіше у молодих людей. У патогенезі «дикого» типу GIST і мутаційному статусі цих хворих останніми роками відмічено суттєвий прогрес у зв'язку з відкриттям нових драйверних мутацій.

Ці зміни генів призводять до постійної активності тирозинкіназ KIT- і PDGFR-рецепторів, які включають і підтримують в постійній активності сигнальний каскад імпульсів від периферії до ядра клітин, забезпечуючи тим самим їхню постійну проліферативну активність [10–12].

Для діагностики GIST використовується комплекс ендоскопічних обстежень, який містить: езофагогастроуденоскопію, капсульну ендоскопію, двобалонну ентероскопію, колоноскопію. Ендоскопічні дослідження обов'язково поєднуються з ендосонографією у зв'язку з екстра- чи інтралюмінальним ростом пухлини в стінці шлунка і кишечника. Матеріал для морфологічного дослідження беруть за допомогою тонкоіголкової біопсії з глибоких ділянок пухлини. Для оцінки поширеності процесу в інших органах використовують радіологічні методи діагностики: КТ, МРТ, ПЕТ-КТ [13, 14].

Для діагностики GIST найбільш важливим є морфологічне дослідження — імуногістохімічне тестування на наявність мутованого KIT-рецептора (в організмі в нормі лігандом до нього є фактор росту стовбурових клітин (SCF)), тестування проводять за допомогою CD-117 моноклональних антитіл. Однак відсутність позитивної реакції з CD-117 антитілами ще не свідчить, що пухлина не є GIST. При цьому у 5–8 % випадків підтверджується мутація в іншому гені PDGFR $\alpha$ , для якого природним лігандом є білок-стимулятор росту тромбоцитів  $\alpha$  при KIT-негативних мутаціях.

Важливим елементом діагностики GIST, особливо з негативним результатом імуногістохімічного дослідження на CD-117, є імуногістохімічне дослідження з антитілами DOG-1, які гіперекспресовані у випадках мутацій генів KIT та PDGFR $\alpha$ .

Важливим фактором, який необхідно обов'язково враховувати в подальшому при призначенні лікування хворим з GIST-позитивними пухлинами, є сам локус (точка) мутації, який може бути в тому чи іншому екзоні гена. Потрібно відмітити, що він має предиктивне значення щодо терапії іматинібом.

Найбільш частою мутацією гена KIT є мутація в 11-му екзоні (67 %), потім 9-му екзоні (10 %), в 13-му та 17-му екзонах по 1 %, і в 8-му екзоні менше ніж 1 % ви-

падків. В PDGFR $\alpha$  генні мутації в основному бувають у 18-му екзоні (D842V сайт) — 5 %, у 12-му екзоні — 1 %, у 14 екзоні — менше ніж 1 % [15–17].

Лікування GIST можна історично розділити на два періоди: до появи іматинібу та після. До цього основним методом лікування резектабельних GIST був хірургічний. Променева терапія і хіміотерапія (цитостатична) були малоефективними в лікуванні нерезектабельних і метастатичних форм GIST. Так, променева терапія ушкоджує сусідні органи, а пухлини при цьому радіорезистентні. Хіміотерапія відомими цитостатиками має ефект лише у 5 % хворих, при цьому не поліпшуючи показники виживаності [15, 18–20].

Які ж принципи і особливості хірургічного лікування необхідно виконувати і брати до уваги? Так, за рекомендацією European Society for Medical Oncology (ESMO), стандартом хірургічного лікування локалізованих GIST є повне їхнє видалення (R0) без лімфодисекції клінічно негативних на метастатичне ураження лімфовузлів. При клінічно позитивних на метастази лімфовузлах — R0-резекція. За наявності R1-резекції (наявності пухлинних клітин у краях зрізів) ререзекція може бути методом вибору. Якщо резекція в обсязі R0 важко виконується або існує високий ризик порушення цілості псевдокапсули пухлини, рекомендована неoad'ювантна терапія іматинібом для зменшення розмірів пухлини, рекомендований термін курсу — 6 місяців. Під час операції хірургам необхідно ретельно стежити за тим, щоб розриву пухлини в псевдокапсулі не відбулося, а якщо це трапилося, забезпечити якісний лаваж черевної порожнини [21–23]. Ад'ювантна терапія іматинібом показана у хворих з високим ризиком розвитку рецидиву. Згідно з даними, отриманими в результаті проведеного рандомізованого дослідження SSGXVIII/AIO (Joensuu et al., 2011), у якому порівнювались результати лікування 400 хворих (2 групи по 200 хворих), тривалість ад'ювантної терапії у хворих з високим ризиком виникнення рецидиву повинна бути не менше ніж 36 місяців, що знайшло відображення в рекомендаціях ESMO [24].

Таким чином, метою хірургічного лікування пухлини з інтактною псевдокапсулою є запобігання або зменшення ризику дисемінації клітин пухлини і виникнення перитонеального метастазування. Розрив пухлини під час операції вважається дуже несприятливим фактором, і лаваж черевної порожнини є методом вибору при розриві пухлини.

Лапароскопічний доступ може бути використаний, однак при цьому повинен враховуватися ризик пошкодження пухлини і її дисемінації [25–27].

Як уже зазначалось вище, близько 50 % хворих мають рецидиви після операцій R0. При цьому рецидиви можуть виникати як в 1-й рік, так і через 2, 5 і навіть 10 років після операції. Медіана виникнення рецидивів у пацієнтів з GIST становить 2 роки [28]. В основі визначення ризику виникнення рецидиву GIST лежать такі характеристики пухлини: мітотичний індекс, розмір пухлини, локалізація пухлини. Існують спеціальні шкали і лінійки для визначення ризику, можливо лише відмітити, що високий ризик буде при кількості мітозів

більше ніж 5 в 50 полях зору, розмірах пухлини більше за 5 см і локалізації в товстій, а особливо в прямій кишці.

Хворим з високим ризиком розвитку рецидиву провели рандомізоване дослідження ACOSOG Z9000, у якому вивчали ефективність (загальну і безрецидивну виживаність і частоту рецидивів) ад'ювантного використання іматинібу 400 мг на добу протягом 36 місяців. У дослідження включалися хворі з GIST з високим ризиком розвитку рецидиву, розміром пухлини  $\geq 10$  см; хірургічне лікування було за 70 діб перед початком ад'ювантного лікування, KIT-позитивні GIST; хворі, що не отримували іматиніб та іншу анти-GIST-терапію.

При прийнятному профілі токсичності (83 % хворих перенесли терапію в повному обсязі і лише 18 % хворих мали III ступінь небажаних проявів) дослідження показало добру виживаність у хворих з GIST з високим ризиком розвитку рецидиву: загальна виживаність 1, 2, 3 роки — 99, 97, 97 % відповідно; безрецидивна виживаність — 94, 73, 61 % відповідно [28].

Іматиніб як ад'ювантна терапія для GIST при 36-місячному прийомі показав подовження безрецидивної виживаності та поліпшення загальної виживаності порівняно з історичними даними. Алгоритм лікування локалізованих форм GIST при іматиніб-чутливих мутаціях виглядає наступним чином (рис. 1).

Для хворих з іматиніб-нечутливими мутаціями 18-го екзону PDGFRa-842, «диким» типом GIST та му-

тацією 9-го екзону KIT ад'ювантна терапія іматинібом не показана [27].

Хворі з GIST мають різний прогноз ад'ювантної терапії, як врешті й терапії метастатичних і нерезектабельних випадків GIST, залежно від мутаційного статусу пацієнта:

- мутації в 11-му екзоні KIT пов'язані з високим ступенем відповіді на іматиніб;
- мутації в 9-му екзоні KIT або в PDGFR-A — слабо чутливі до іматинібу;
- мутація PDGFR-A у 18-му екзоні D842V кодону (8 % GIST) — нечутлива до іматинібу;
- «дикий» тип GIST резистентний до іматинібу (сюди входять хворі з BRAF-, NTRAK-, SDH-мутаціями).

Хворі з нерезектабельними чи метастатичними GIST раніше не мали перспективи на довгу виживаність. З появою іматинібу стало можливим як підвищення резектабельності, так і суттєве подовження життя цих хворих.

У дослідженні BFR14 trial було показано, що хірургічне лікування метастатичних GIST не мало переваг перед консервативною терапією іматинібом (96 хворих рандомізовані на 2 групи, в одній виконувалася повна метастазектомія, в іншій — лікування іматинібом 3 роки). Результати не показали вірогідної різниці в трирічній виживаності до прогресування і загальній виживаності (55 проти 52 % ( $p = 0,5$ ) і 83 проти 70 % ( $p = 0,2$ ) відповідно) [28].

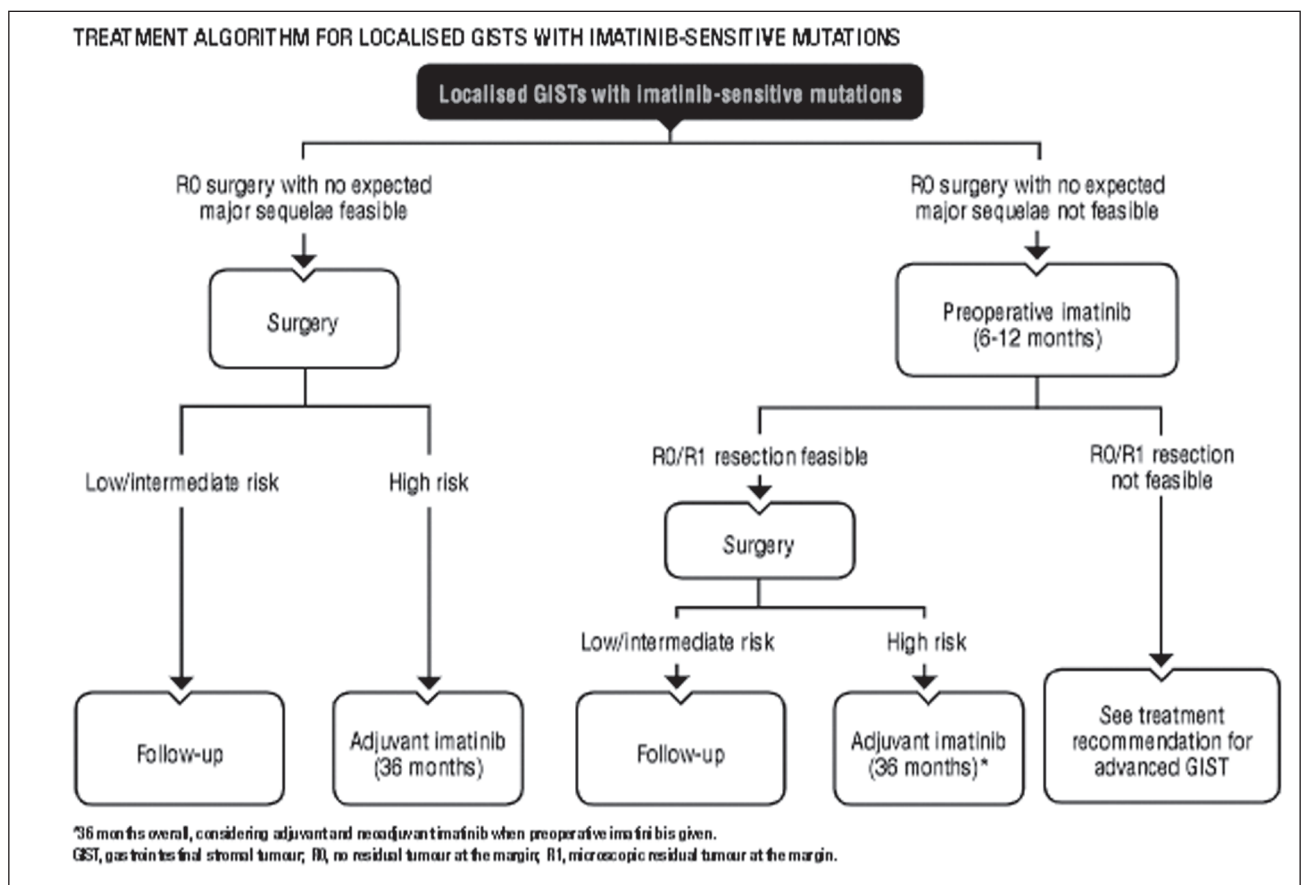


Рисунок 1. Алгоритм лікування локалізованих форм GIST при іматиніб-чутливих мутаціях [36]

Препаратом другої лінії для хворих з поширеними метастатичними GIST є сунітиніб, мультикіназний інгібітор, який контролює ангиогенез і пригнічує проліферацію з показником виживаності до прогресування 6–9 місяців. В останні роки до схеми лікування хворих з поширеними метастатичними GIST було включено препарат третьої лінії лікування — регорафеніб, який довів свою ефективність з медіаною виживаності до прогресування 4–5 місяців. І нарешті, з'явилась четверта лінія лікування новим мультикіназним інгібітором рипретинібом (дослідження INVICTUS) з медіаною виживаності до прогресування 6 місяців, з прийнятним профілем токсичності, який не перевищує такий при застосуванні іматинібу [30].

Нижче наводимо лікувальний алгоритм для хворих з локально-поширеними та метастатичними формами GIST, згідно з яким усі хворі поділяються на іматиніб-чутливих та іматиніб-нечутливих з різними видами мутацій та прямою залежністю вибору ліків від виду мутацій (рис. 2).

Як бачимо на схемі-алгоритмі, хворі з іматиніб-чутливими мутаціями, за винятком мутації KIT в 9-му екзоні, отримують лікування іматинібом у стандартній дозі 400 мг до регресування, після якого може бути виконана хірургічна резекція пухлини або метастазів або застосовані абляційні методи лікування (хемоемболізація, радіоемболізація, кріодеструкція, радіочастотна абляція); або до прогресування, після якого іматиніб

застосовується в подвійній дозі 800 мг, а після подальшого прогресування сунітиніб в другій лінії терапії, надалі застосовується регорафеніб у третій лінії лікування. З'явилась 4-та лінія терапії, де використовується ще один мультикіназний інгібітор рипретиніб. Усі препарати призначаються до прогресування відповідно з медіаною виживаності 6,3; 4,8 та 6,3 місяця.

Іматиніб-нечутливі випадки GIST лікуються залежно від наявності різних видів мутацій. Зокрема, при мутації PDGFR-L у 18-му екзоні, 842-му кодоні. Для лікування хворих з такою мутацією синтезовано препарат авапритиніб, який діє виключно при цій мутації та має добрі результати регресування — 88 % і подовжує медіану виживаності на 34 місяці [39, 40]. Після його використання в другій, третій та четвертій лініях лікування також використовують сунітиніб, регорафеніб та рипретиніб. У хворих з «диким» типом GIST необхідно перевіряти наявність мутацій BRAF, NTRK, SDH-дефіцит. Наявність BRAF-мутацій робить можливим використання BRAF-інгібіторів (енкорафеніб тощо). Наявність NTRK-мутацій (мутацій нутритивних тирозинкіназ) робить можливим застосовувати їх інгібітори (ларотрактиніб, ентрактиніб). За наявності мутацій генів, які забезпечують функціонування сукцинатдегідрогенази, відповідна таргетна терапія не запропонована, і ці хворі є учасниками клінічних досліджень [38].

Таким чином, останні здобутки молекулярної біології і генетики роблять можливим точно застосову-

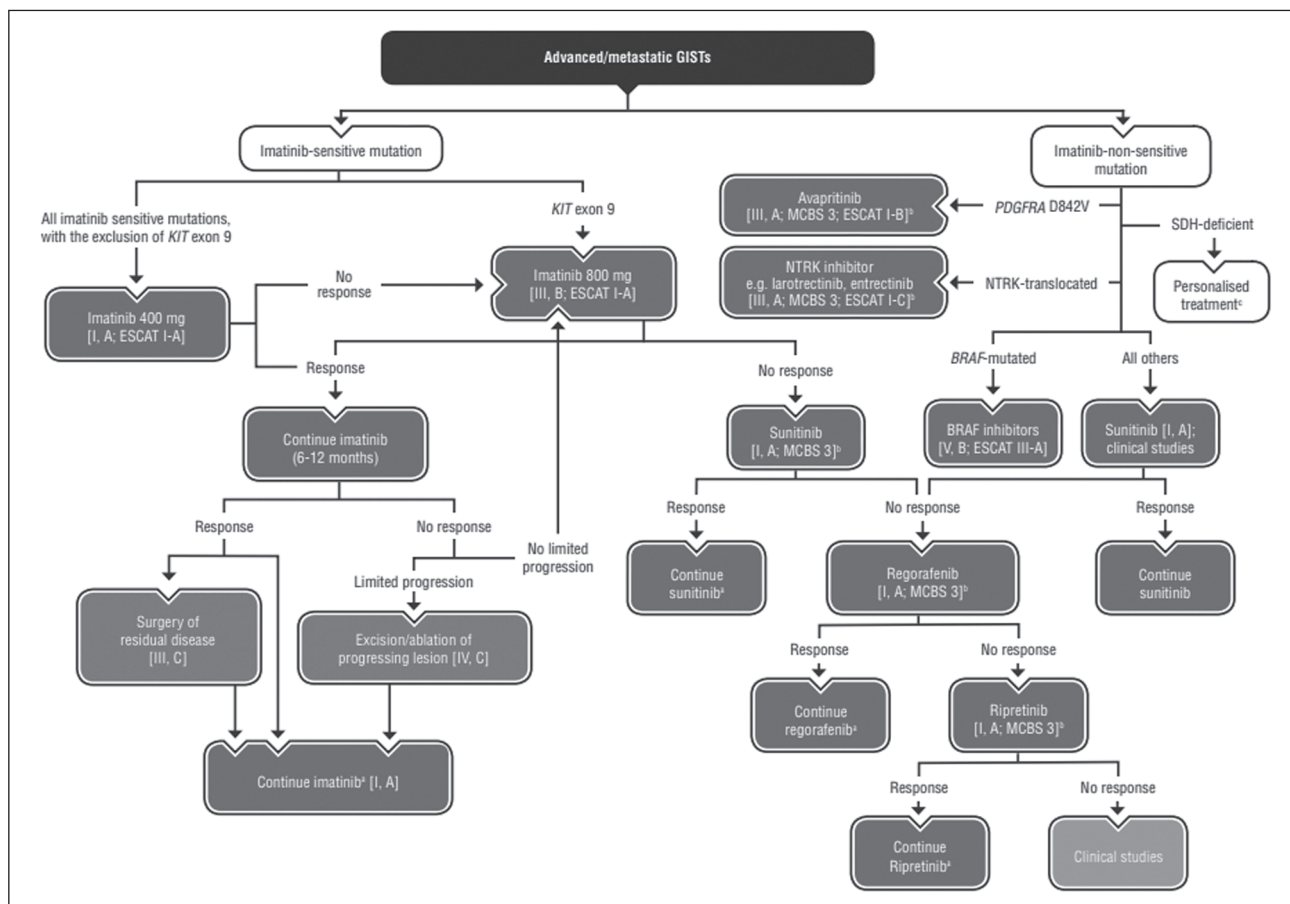


Рисунок 2. Алгоритм лікування поширених метастатичних GIST [36]

вати нові таргетні препарати у хворих з драйверними мутаціями GIST. Стало зрозумілим, що існують імаїніб-чутливі та імаїніб-нечутливі клінічні випадки, що позбавляє велику частку хворих від непотрібної терапії імаїнібом як в ад'ювантному, так і в неоад'ювантному режимах, а також при лікуванні поширених і метастатичних випадків GIST. У зв'язку з цим стає все більш актуальним питання розширеного і уточненого молекулярно-генетичного тестування на широкий спектр мутацій, крім уже відомих KIT, PDGFR, як-от KIT у 9-му екзоні, PDGFR у 18-му екзоні, 842-му кодоні, BRAF, NTRK, SDH-дефіцит. Для хворих з поширеними та метастатичним GIST практикують 4 лінії терапії тирозинкіназними інгібіторами.

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

## Список літератури

- Martínez A, Marín VG, Junquera SR, Martínez-Murillo R, Freire M. The contributions of Santiago Ramón y Cajal to cancer research — 100 years on. *Nat Rev Cancer*. 2005;5(11):904-909. doi: 10.1038/nrc1741.
- Holzer P. Neural injury, repair, and adaptation in the GI tract. II. The elusive action of capsaicin on the vagus nerve. *Am J Physiol*. 1998;275(1):G8-G13. doi: 10.1152/ajpgi.1998.275.1.G8.
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol*. 2006;23(2):70-83. doi: 10.1053/j.semdp.2006.09.001.
- Woodall CE 3<sup>rd</sup>, Brock GN, Fan J, et al. An evaluation of 2537 gastrointestinal stromal tumors for a proposed clinical staging system. *Arch Surg*. 2009;144(7):670-678. doi: 10.1001/archsurg.2009.108.
- Muciarini C, Rossi G, Bertolini F, et al. Incidence and clinicopathologic features of gastrointestinal stromal tumors. A population-based study. *BMC Cancer*. 2007;7:230. Published 2007 Dec 20. doi: 10.1186/1471-2407-7-230.
- Nilsson B, Bümming P, Meis-Kindblom JM, et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era — a population-based study in western Sweden. *Cancer*. 2005;103(4):821-829. doi: 10.1002/encr.20862.
- Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. *Hum Pathol*. 1999;30(10):1213-1220. doi: 10.1016/s0046-8177(99)90040-0.
- Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumours. *Ann Chir Gynaecol*. 1998;87(4):278-281.
- Fry LC, Bellutti M, Neumann H, Malfertheiner P, Mönke-müller K. Incidence of bleeding lesions within reach of conventional upper and lower endoscopes in patients undergoing double-balloon enteroscopy for obscure gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29(3):342-349. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03888.x.
- Corless CL, Heinrich MC. Molecular pathobiology of gastrointestinal stromal sarcomas. *Annu Rev Pathol*. 2008;3:557-586. doi: 10.1146/annurev.pathmechdis.3.121806.151538.
- Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol*. 2004;22(18):3813-3825. doi: 10.1200/JCO.2004.05.140.
- Muñoz M, Ramírez PT, Echeverri C, Alvarez LG, Palomino MA, Pareja LR. Gastrointestinal stromal tumors as an incidental finding in patients with a presumptive diagnosis of ovarian cancer. *J Gynecol Oncol*. 2012;23(1):48-52. doi: 10.3802/jgo.2012.23.1.48.
- Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol*. 2002;33(5):459-465. doi: 10.1053/hupa.2002.123545.
- Jovanovic I, Krivokapic Z, Menkovic N, Krstic M, Mönke-müller K. Ineffectiveness of capsule endoscopy and total double-balloon enteroscopy to elicit the cause of obscure overt gastrointestinal bleeding: think GIST! *Endoscopy*. 2011;43 Suppl 2 UCTN:E91-E92. doi: 10.1055/s-0030-1256004.
- Dematteo RP, Heinrich MC, El-Rifai WM, Demetri G. Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: before and after STI-571. *Hum Pathol*. 2002;33(5):466-477. doi: 10.1053/hupa.2002.124122.
- Kim IH, Kim IH, Kwak SG, Kim SW, Chae HD. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) of the stomach: a multicenter, retrospective study of curatively resected gastric GISTs. *Ann Surg Treat Res*. 2014;87(6):298-303. doi: 10.4174/astr.2014.87.6.298.
- Rossi CR, Mocellin S, Mencarelli R, et al. Gastrointestinal stromal tumors: from a surgical to a molecular approach. *Int J Cancer*. 2003;107(2):171-176. doi: 10.1002/ijc.11374.
- Hsu CC, Wu CE, Chen JS, et al. Imatinib escalation or sunitinib treatment after first-line imatinib in metastatic gastrointestinal stromal tumor patients. *Anticancer Res*. 2014;34(9):5029-5036.
- Demetri GD, Benjamin RS, Blanke CD, et al. NCCN Task Force report: management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST) — update of the NCCN clinical practice guidelines [published correction appears in *J Natl Compr Canc Netw*. 2007 Aug;5(7):xxx]. *J Natl Compr Canc Netw*. 2007;5 Suppl 2:S1-S30.
- Marqueen KE, Moshier E, Buckstein M, Ang C. Neoadjuvant therapy for gastrointestinal stromal tumors: A propensity score-weighted analysis. *Int J Cancer*. 2021;149(1):177-185. doi: 10.1002/ijc.33536.
- Wang SY, Wu CE, Lai CC, et al. Prospective Evaluation of Neoadjuvant Imatinib Use in Locally Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors: Emphasis on the Optimal Duration of Neoadjuvant Imatinib Use, Safety, and Oncological Outcome. *Cancers (Basel)*. 2019;11(3):424. Published 2019 Mar 25. doi: 10.3390/cancers11030424.
- Joensuu H et al. Twelve versus 36 months of adjuvant imatinib (IM) as treatment of operable GIST with a high risk of recurrence: Final results of a randomized trial (SSGXVIII/AIO). *JCO* 29, LBA1-LBA1(2011). DOI: 10.1200/jco.2011.29.15\_suppl.lba1.
- Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *JAMA*. 2012;307(12):1265-1272. doi: 10.1001/jama.2012.347.
- Casali PG, Blay JY, Abecassis N, et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022;33(1):20-33. doi: 10.1016/j.annonc.2021.09.005.
- Demetri GD, Benjamin RS, Blanke CD, et al. NCCN Task Force report: management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST) — update of the NCCN clinical practice guidelines [published correction appears in *J Natl Compr Canc Netw*. 2007 Aug;5(7):xxx]. *J Natl Compr Canc Netw*. 2007;5 Suppl 2:S1-S30.
- von Mehren M, Kane JM, Agulnik M, et al. Soft Tissue Sarcoma, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022;20(7):815-833. doi: 10.6004/jnccn.2022.0035.
- Joensuu H, Wardelmann E, Sihto H, et al. Effect of KIT and PDGFRA Mutations on Survival in Patients With Gastroin-

testinal Stromal Tumors Treated With Adjuvant Imatinib: An Exploratory Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2017;3(5):602-609. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.5751.

28. Blesius A, Cassier PA, Bertucci F, et al. Neoadjuvant imatinib in patients with locally advanced non metastatic GIST in the prospective BFR14 trial. *BMC Cancer.* 2011;11:72. Published 2011 Feb 15. doi: 10.1186/1471-2407-11-72.

29. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg.* 2000;231(1):51-58. doi: 10.1097/0000658-200001000-00008.

30. Lim SY, Ferro-López L, Barquin E, Lindsay D, Thway K, Smith MJ, Benson C, Jones RL, Napolitano A. Efficacy and Safety of Ripretinib in Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors within an Expanded Access Program: A Cohort Study. *Cancers.* 2024;16(5):985. <https://doi.org/10.3390/cancers16050985>.

31. Casali PG, Blay JY, Abecassis N, et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022;33(1):20-33. doi: 10.1016/j.annonc.2021.09.005.

32. Ahlman H, Nilsson O, Nilsson B. Resistens mot tyrosinkinashämmare vid behandling av GIST. Nya behandlingsmöjligheter skymtar [Resistance against tyrosine kinase inhibitors in the treatment of GIST. New therapeutic possibilities appear]. *Lakartidningen.* 2009;106(50-51):3424-3429.

33. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2006;130(10):1466-1478. doi: 10.5858/2006-130-1466-GSTROM.

34. DeMatteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, et al. Long-term results of adjuvant imatinib mesylate in localized, high-risk, primary gastrointestinal stromal tumor: ACOSOG Z9000 (Alliance) inter-

group phase 2 trial. *Ann Surg.* 2013;258(3):422-429. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182a15eb7.

35. Yong L, Li L, Wu J, Liang P, Gao J. Evaluating nomogram models for predicting survival outcomes in gastric gastrointestinal stromal tumors with SEER database analysis. *Sci Rep.* 2024;14(1):11494. Published 2024 May 20. doi: 10.1038/s41598-024-62353-z.

36. Nishida T, Blay JY, Hirota S, Kitagawa Y, Kang YK. The standard diagnosis, treatment, and follow-up of gastrointestinal stromal tumors based on guidelines. *Gastric Cancer.* 2016;19(1):3-14. doi: 10.1007/s10120-015-0526-8.

37. Iorio N, Sawaya RA, Friedenberg FK. Review article: the biology, diagnosis and management of gastrointestinal stromal tumours. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39(12):1376-1386. doi: 10.1111/apt.12761.

38. Atiq MA, Davis JL, Hornick JL, et al. Mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract with NTRK rearrangements: a clinicopathological, immunophenotypic, and molecular study of eight cases, emphasizing their distinction from gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Mod Pathol.* 2021;34(1):95-103. doi: 10.1038/s41379-020-0623-z.

39. Jones RL, Serrano C, von Mehren M, et al. Avapritinib in unresectable or metastatic PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumours: Long-term efficacy and safety data from the NAVIGATOR phase I trial. *Eur J Cancer.* 2021;145:132-142. doi: 10.1016/j.ejca.2020.12.008.

40. Kang YK, George S, Jones RL, et al. Avapritinib Versus Regorafenib in Locally Advanced Unresectable or Metastatic GI Stromal Tumor: A Randomized, Open-Label Phase III Study. *J Clin Oncol.* 2021;39(28):3128-3139. doi: 10.1200/JCO.21.00217.

Отримано/Received 07.03.2024

Рецензовано/Revised 18.03.2024

Прийнято до друку/Accepted 27.03.2024 ■

#### Information about authors

Bogdan Sorokin, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Oncology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: viktorovichbogdan50@gmail.com; phone: +380 (67) 982-49-47; <http://orcid.org/0000-0003-3083-4922>

Oleksandr Litvinenko, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Radiation-Induced Oncological Diseases, State Institution "National Research Center for Radiation Medicine, Hematology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: nncrm\_doc@i.ua; <https://orcid.org/0009-0008-5050-3470>

Olena Dyadyk, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Morphology, Clinical Pathology and Forensic Medicine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: alena0566@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9912-4286>

Anastasiia Samusieva, PhD in Medicine, Assistant, Department of Oncology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: a\_samusieva@yahoo.com; phone: +380 (98) 835-38-07; <http://orcid.org/0000-0003-2222-1683>

**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.

B.V. Sorokin<sup>1</sup>, O.O. Litvinenko<sup>2</sup>, O.O. Dyadyk<sup>1</sup>, A.A. Samusieva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>State Institution "National Research Center for Radiation Medicine, Hematology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

### Gastrointestinal stromal tumors: modern features of diagnosis and treatment

**Abstract.** Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) are rare malignant neoplasms of the gastrointestinal tract, but they are the most common type of sarcoma. Most of these tumors are diagnosed in the stomach (80 %), with up to 20 % occurring in the small intestine. The treatment of patients with gastrointestinal stromal tumors has undergone significant changes with the emergence of tyrosine kinase inhibitors, which, in turn, inhibit the c-KIT tyrosine kinases and platelet-derived growth factor receptor alpha. This review covers aspects of managing patients with gastrointestinal stromal tumors, namely the benefits of neoadjuvant and adjuvant systemic therapy for patients with such tumors, as well

as the peculiarities of performing surgical interventions in patients with and without metastatic involvement. The therapy of patients with advanced and metastatic GISTs has improved due to the use of new tyrosine kinase inhibitors, as well as the treatment of individuals with driver mutations in wild-type GISTs. The concept of imatinib-insensitive GISTs is clearly defined. Due to an integrated approach to treatment, it is possible to improve the prognosis of the disease and achieve long-term remission in patients with metastases.

**Keywords:** gastrointestinal stromal tumors; chemotherapy; surgical treatment; metastasis

# ЦЕНТР ЛІКУВАННЯ СКОЛІОЗУ



**AKSIMEД**  
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ

**(044) 390 0055**  
**AKSIMEД.UA**

Ліцензія МОЗ України серія АГ №599054 від 21.11.2011 р.

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я





«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



AKSİMED.UA • 044 390 00 55