



Онкологія

Гематологія

Хіміотерапія



№ 1 (80) 2023 р.
10 200 примірників*
Передплатний індекс 37634



Доктор медичних наук,
професор
Олексій Ковальов

Всеукраїнська освітня платформа «Школа сучасної онкології» – навчальні програми, адаптовані до майбутнього

Читайте на сторінці **21**



Кандидат медичних наук

Олексій Зотов

Метаболічний синдром як чинник розвитку і перебігу раку грудної залози

Читайте на сторінці **3**



Конференція

Онкологія від фундаментальних досліджень до нових лікувальних підходів

Читайте на сторінці **8**



Рекомендації

Спадковий рак шлунково-кишкового тракту: клінічні практичні рекомендації ESMO щодо діагностики, лікування та подальшого спостереження

Читайте на сторінці **14**



Всеукраїнський інформпроект

Українців навчимо онкосвідомості в YouTube

Читайте на сторінці **11**

КІТРУДА®

(пембролізумаб) інфузія 100 мг, МСД



КЛЮЧ ДО БІЛЬШИХ МОЖЛИВОСТЕЙ У ЛІКУВАННІ ВАШИХ ПАЦІЄНТІВ:

КІТРУДА® ПОКАЗАНА ДЛЯ 18 ТИПІВ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН¹



Посилання: 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Кітруда®, Р.П. № UA/116209/01/01, наказ МОЗ України № 43 від 11.01.2022 р. Компанія MSD не рекомендує застосування лікарських засобів інакше, ніж це передбачено в діючій інструкції для медичного застосування. Перед застосуванням лікарського засобу, будь ласка, ознайомтесь з чинною інструкцією для медичного застосування.
КІТРУДА®. Склад: діюча речовина: pembrolizumab; 1 мл концентрату містить 25 мг пембролізумабу; 1 флакон (4 мл концентрату) містить 100 мг пембролізумабу. **Протипоказання.** Тяжка гіперчутливість до діючої речовини (пембролізумабу) або будь-якої допоміжної речовини препарату. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Офіційні дослідження фармакокінетичної взаємодії інших лікарських засобів із пембролізумабом не проводилися. Оскільки пембролізумаб виводиться з системи кровообігу за допомогою катаболізму, метаболічні взаємодії з іншими препаратами не очікуються. **Передозування.** Немає інформації про передозування препарату Кітруда®. **Побічні реакції.** Імуноопосередковані побічні реакції, включаючи серйозні та летальні випадки, спостерігалися у пацієнтів, які отримували препарат Кітруда®. Імуноопосередковані побічні реакції можуть виникати під час або після припинення лікування: імуноопосередковані пневмонії, імуноопосередкований коліт, імуноопосередкований гепатит, надниркова недостатність, гіпофізит, порушення функції щитовидної залози, цукровий діабет 1 типу, імуноопосередкований нефрит і порушення функції нирок, тяжкі шкірні реакції, бульозний пемфігоїд. **Побічні реакції, пов'язані з проведенням інфузії:** Препарат Кітруда® може бути причиною розвитку тяжких або загрозливих для життя побічних реакцій, пов'язаних з проведенням інфузії, включаючи гіперчутливість і анафілаксію, про що повідомлялося у 0,2% пацієнтів, які отримували цей лікарський засіб. Ембріофетальна токсичність: препарат Кітруда® може негативно впливати на плід при застосуванні вагітним жінкам. Проконсультуйте жінку щодо потенційного ризику для плода. Проконсультуйте жінку репродуктивного віку щодо використання високоєфективних засобів контрацепції у період лікування препаратом Кітруда® і протягом 4 місяців після введення останньої дози застосування у період вагітності або годування груддю. **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.** Діти. Безпеку та ефективність препарату Кітруда® як монотерапії встановлено для дітей з cHL, PMBCL, MCC, пухлинно з MSH-N та раком з TMB-N. Застосування препарату Кітруда® дітям за цими показаннями підтверджено доказами належного рівня і добре контрольованих досліджень застосування препарату Кітруда® дорослим з додатковими даними фармакокінетики та безпеки у дітей. Пембролізумаб може мінімально впливати на здатність керувати транспортним засобом і користуватися іншими механізмами. Після застосування пембролізумабу повідомлялося про втому. **Виробник.** Шерінг-Плау Лабо Н.В., Бельгія/Schering-Plough Labo NV, Belgium. Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Індустріпарк 30, Хейст-оп-ден-Берг, 2220, Бельгія/Industriepark 30, Heist-op-den-Berg, 2220, Belgium. РП: UA/116209/01/01 Наказ МОЗ №43 від 11.01.2022. Термін дії РП:з 01.08.2017 по 01.08.2022. Матеріал призначений виключно для фахівців сфери охорони здоров'я та пацієнтів, яким лікар призначив препарат компанії MSD Кітруда®. Для розповсюдження/демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів. Для розміщення в спеціалізованих медичних виданнях. Для розповсюдження електронною поштою.
Для повідомлення про небезпечні явища при застосуванні лікарських засобів компанії MSD, зателефонуйте нам +38 044 393 74 80 або напишіть на pharmacovigilance.ukraine@msd.com. Якщо у Вас виникли питання з медичної інформації про продукцію компанії MSD, напишіть нам на medinfo@msd.com. Ця інформація надає компанія MSD в якості професійної підтримки фахівцям сфери охорони здоров'я. Матеріал затверджений: лютий 2022. Матеріал дієвий до: лютий 2024. Авторські права © [2020] ТОВ «МСД Україна». Всі права захищені. Може розповсюджуватися у необмеженій кількості копій, ТОВ «МСД Україна». Адреса: вул. Амосова, 12, Бізнес-центр «Горизонт Парк», корп. 1, 3 поверх, м. Київ, Україна, 03038, тел./факс: +38 044 393 74 80. www.msd.ua UA-KEY00261



ВІСНИК online

щомісячний дайджест
для лікарів

Щомісяця ми збираємо найкращі (за читацьким рейтингом) матеріали з усіх наших друкованих видань — газет і журналів. Тепер ви можете швидко та легко знімати інформаційні «вершки».

Як? - Просто підпишіться на щомісячну розсилку «Вісник online» та читайте без обмежень!



Метаболічний синдром як чинник розвитку і перебігу раку грудної залози

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), щорічно у світі реєструють більше двох мільйонів нових випадків раку грудної залози (РГЗ). В останні десятиліття досягнуто значного прогресу в ранній діагностиці, лікуванні та профілактиці РГЗ. Натомість проблема прогнозування перебігу РГЗ залишається відкритою. Наразі з'являється все більше доказів того, що на ризик розвитку і прогресування РГЗ впливають численні метаболічні порушення. Про роль метаболічних факторів у виникненні та прогресуванні РГЗ нашій редакції розповів лікар-онкохірург вищої категорії, доцент кафедри онкології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ), кандидат медичних наук Олексій Сергійович Зотов.

Шановний Олексію Сергійовичу, Ви є одним з провідних мамологів-онкологів в Україні. Розкажіть, будь ласка, про сучасний стан проблеми РГЗ.

— РГЗ сьогодні є важливою не тільки медичною, а й соціальною проблемою. Це пов'язано з частотою цього захворювання і тими наслідками, які воно зумовлює для суспільства. РГЗ є найпоширенішим раком у жінок загалом. Ось лише деякі статистичні показники, що свідчать про неабияку важливість проблеми РГЗ у сучасному світі. Це найчастіше діагностований рак у жінок у 140 зі 184 країн світу. У світі на РГЗ зараз припадає кожен четвертий випадок раку у жінок.

З 2008 року у світі захворюваність на РГЗ зросла більш ніж на 20%, а смертність — на 14%.

У 2020 році у світі майже у 2,3 мільйона жінок діагностували РГЗ, а 685 тисяч померли від нього. Через кожні 14 с у світі у жінки діагностують це захворювання.

З усіх випадків РГЗ приблизно 0,5-1,0% випадків виявляють у чоловіків.

Рівень захворюваності на РГЗ найвищий в економічно розвинених країнах, проте у країнах, що розвиваються, спостерігається непропорційна частка смертей від цієї патології.

Смертність від РГЗ мало змінювалася з 1930-х по 1970-ті роки. Підвищення виживаності почалося у 1980-х роках у розвинених країнах після впровадження програм раннього виявлення у поєднанні з розробкою і застосуванням нових ефективних методів лікування. Це дозволило до 2020 р. знизити смертність від РГЗ на 40%; темпи щорічного зниження смертності досягли 2-4%. Якщо щорічне зниження смертності в усьому світі складе 2,5%, то між 2020 і 2040 роками можна буде уникнути 2,5 мільйона смертей від цього захворювання.

Наразі виживаність при РГЗ протягом щонайменше 5 років після встановлення діагнозу коливається від понад 90% у країнах із високим рівнем доходу до 66% в Індії та 40% у Південній Африці.

У США загальна п'ятирічна відносна виживаність становить 99% при локалізованому захворюванні, 86% при місцевопоширеному та 30% при наявності віддалених метастазів (рис.).

За даними Національного канцер-реєстру України, у 2020 році РГЗ був уперше діагностований у 12 736 жінок і 88 чоловіків, померли

від цієї хвороби 4940 жінок і 38 чоловіків. У жінок на 1,2% зросла пропорційна кількість захворювань — до 21,5%. Не прожили одного року 8,7% пацієнтів з уперше виявленим раком в 2020 році.

Зареєстрований у Національному канцер-реєстрі рівень загальної смертності від злоякісних новоутворень грудної залози у 2020 році знизився порівняно з таким у 2019 році (-8,6%).

Підсумовуючи ці статистичні дані, слід відзначити, що на тлі постійного зростання рівня захворюваності на РГЗ у світі економічно успішні країни демонструють сталу тенденцію до зниження смертності від РГЗ. На жаль, у нашій країні обидва показники протягом останніх десятиріч зростають з деякою тенденцією до зниження останніми роками. При цьому слід зважати на обмеженість інформації через окупацію частини територій; можливо, певний вплив мала і пандемія COVID-19.

Відомо, що ендокринні та метаболічні чинники відіграють одну з ключових ролей у розвитку РГЗ. Спираючись на Ваш багаторічний досвід, розкажіть, будь ласка, який вплив справляє метаболічний синдром на ризик розвитку РГЗ.

— Концепцію впливу метаболічних порушень на ризик виникнення злоякісних новоутворень вперше висунув німецький біохімік Отто Варбург майже сторіччя тому, проте вона залишалася без належної уваги протягом тривалого часу. Відновлення інтересу до цієї концепції пов'язано з впровадженням молекулярних досліджень в онкологічну практику. На теперішній час вплив метаболічних порушень — ожиріння, гіперінсулінемії та метаболічного синдрому (МС) — на ризик виникнення і прогресування РГЗ доведено в низці досліджень.

Вперше термін «метаболічний синдром» був запропонований М. Ханефельдом і У. Леонгардом у 1981 році і використовувався для позначення випадків поєднання різних порушень обміну речовин. У 1988 році Г. Рівен на основі власних спостережень і узагальнення результатів досліджень інших авторів висунув гіпотезу, згідно з якою абдомінальне ожиріння, інсулінорезистентність, атерогенна дисліпідемія, артеріальна гіпертензія й ішемічна хвороба серця є проявами одного патологічного стану, названого ним синдромом X.

У 1989 році Д. Каплан ввів термін «смертельний квартет»: поєднання цукрового діабету, ожиріння, гіпертензії й ішемічної хвороби серця, оскільки сукупність цих патологічних станів значно скорочує тривалість життя. У 1992 році С. Хаффнер запропонував позначити вищеописаний комплекс порушень обміну речовин терміном «синдром інсулінорезистентності», адже цей термін найточніше відображає етіологію цього стану.

У 2000 році Американська асоціація клінічних ендокринологів (ААСЕ) запропонувала присвоїти метаболічному синдрому власний шифр (277.7) і назву (дисметаболічний синдром X) у Міжнародній класифікації хвороб дев'ятого перегляду. Проте сьогодні у вітчизняній і зарубіжній літературі найчастіше використовують терміни «метаболічний синдром» і «синдром інсулінорезистентності».

Існує понад 20 визначень МС, але, на наш погляд, найбільш повною є дефініція, запропонована в 2005 році Міжнародною діабетичною федерацією (IDF). Так, МС (синдром Рівена, SIR, дисметаболічний синдром X) — це поєднання абдомінального ожиріння, інсулінорезистентності, гіперглікемії, дисліпідемії (зниження концентрації холестерину ліпопротеїдів високої щільності і гіпертригліцеридемія), артеріальної гіпертензії, порушень системи гемостазу та хронічного субклінічного запалення.

Експерти ВООЗ (2005) визнали МС новою пандемією XXI століття, яка охоплює економічно розвинуті країни і може спричинити демографічну катастрофу для країн, що розвиваються.

МС має велике медико-соціальне значення. Це, з одного боку, зумовлено його поширеністю в загальній популяції (14-24%), з іншого — в епідеміологічних дослідженнях показано, що у хворих з МС значно частіше розвиваються і/або швидше прогресують захворювання серцево-судинної системи, опорно-рухового апарату, гепатобілярної системи, пухлини різної локалізації (рак легень, грудної залози, ендометрія та яєчника), цукровий діабет 2 типу.

Результати метааналізів свідчать, що чоловіки з МС мають підвищений ризик розвитку гепатоцелюлярного, колоректального раку і раку жовчного міхура, а жінки — раку ендометрія, підшлункової залози, колоректального і гепатоцелюлярного раку, а також РГЗ у постменопаузі. У метааналізі дев'яти незалежних когорт за участю 97 277 жінок спостерігався позитивний зв'язок між МС і ризиком РГЗ (R. Bhandari et al., 2014). Подібним чином у нещодавньому метааналізі 17 когортних досліджень за участю 602 195 жінок зафіксовано зв'язок між МС і підвищеним ризиком розвитку РГЗ (M. Guo et al., 2019).

Концепція МС за минулі роки зазнала еволюційних перетворень, але її ідея залишилася незмінною — виділення пацієнтів із високим ризиком, у яких профілактичні заходи (зміна способу життя і застосування лікарських препаратів) дозволяють домогтися зворотного розвитку патологічних проявів.

Які гіпотези щодо взаємозв'язку МС та РГЗ?

— Наявні кілька гіпотез, які пояснюють взаємозв'язок МС та РГЗ у постменопаузі. Перша гіпотеза ґрунтується на здатності жирової тканини грудних залоз збільшувати локальну концентрацію естрогенів шляхом периферичної ароматизації андрогенів. Друга гіпотеза базується на мітогенному



О.С. Зотов

впливі інсуліну й інсуліноподібного фактора росту на епітелій грудних залоз. Третя гіпотеза впливає зі здатності жирової тканини виконувати ауто-, пара- й ендокринну регуляцію, секретуючи велику кількість біологічно активних речовин, дія яких зумовлює різноманітні ефекти, зокрема, потенційно канцерогенні.

Естрогени відіграють ключову роль у процесах проліферації та диференціації епітелію грудних залоз, тим самим регулюють не тільки нормальний ріст і розвиток останніх, а й сприяють виникненню та прогресуванню РГЗ. Підвищення концентрації естрогенів та/або збільшення рецепторів до них в епітелії грудних залоз значно збільшує ризик розвитку РГЗ. Найбільш переконливим, але опосередкованим доказом ролі естрогенів у виникненні РГЗ у жінок з МС є пряма залежність між збільшенням їх концентрації в периферичній крові у період постменопаузи та збільшенням індексу маси тіла. Проте ця залежність спостерігається лише у постменопаузі, позаяк гіперестрогенемія як наслідок ожиріння не характерна для жінок у пременопаузі.

Активні дослідження у цьому напрямі тривають, уточнюються окремі механізми канцерогенезу на тлі МС, з'являються нові наукові факти.

Чи впливає МС, зокрема такі його ключові компоненти, як ожиріння, інсулінорезистентність, дисліпідемія та артеріальна гіпертензія, на ефективність терапії РГЗ та частоту післяопераційних ускладнень?

— Діагностика МС найчастіше ґрунтується на консенсусі Міжнародної діабетичної федерації та Американської кардіологічної асоціації/Національного інституту серця, легенів і крові 2009 року. Згідно з цим документом, діагноз МС встановлюють, якщо у пацієнта наявні три або більше із зазначених критеріїв:

- 1) рівень сироваткових тригліцеридів ≥ 150 мг/дл або пацієнт приймає гіполіпідемічні препарати;
- 2) вміст холестерину ліпопротеїдів високої щільності у сироватці крові < 50 мг/дл або застосування гіполіпідемічних препаратів;
- 3) рівень систолічного артеріального тиску ≥ 130 мм рт. ст. діастолічного артеріального тиску ≥ 85 мм рт. ст. або застосування антигіпертензивних препаратів;
- 4) вміст глюкози в плазмі крові натще ≥ 100 мг/дл або використання гіпоглікемічних засобів;
- 5) у хворого діагностовано абдомінальне ожиріння.

Сучасне лікування РГЗ — багатокомпонентний процес, який включає різні види впливу на пухлину з метою її контролю — хірургічне втручання, променеву терапію, медикаментозне лікування (хімотерапію, ендокринотерапію, таргетну терапію тощо). Кожен із цих методів лікування зазнав значних змін останніми десятиріччями, збагатився новими підходами і технологіями. Інколи їх застосування пов'язано з підвищенням токсичності лікування і, відповідно, підвищеними вимогами до загального стану здоров'я пацієнток.

Продовження на стор. 4.

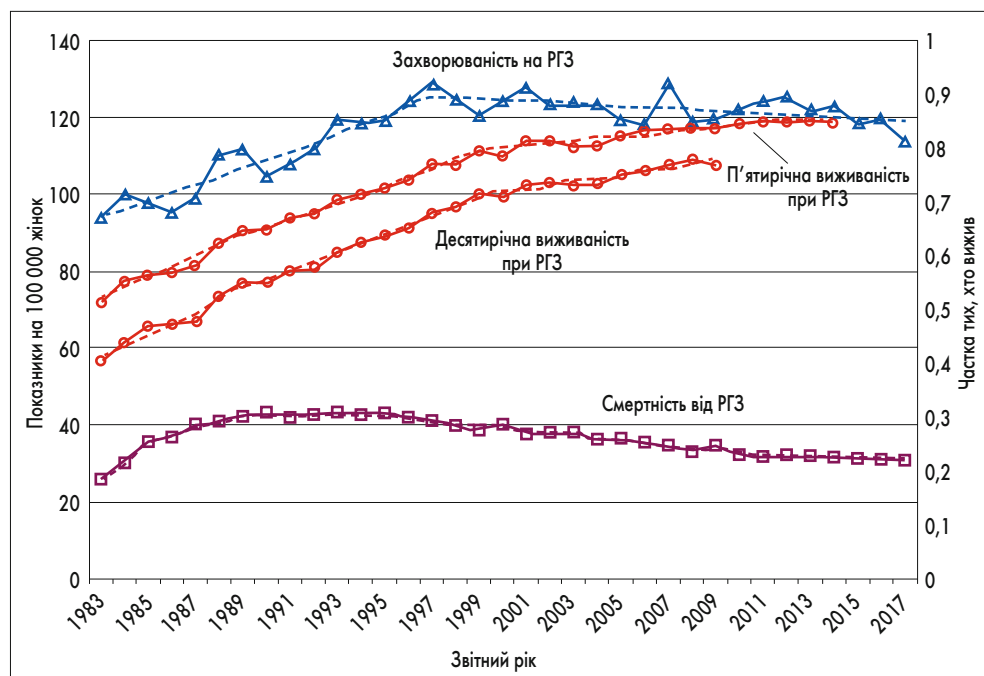


Рис. Динаміка захворюваності та смертності від РГЗ у США. Спостерігається стійке зростання захворюваності із подальшою стабілізацією, а також невинне зниження смертності поряд з покращенням виживаності

Метаболічний синдром як чинник розвитку і перебігу раку грудної залози

Продовження. Початок на стор. 3.

Супутня патологія у вигляді МС інколи обмежує онколога у виборі безпечних методів лікування – як хірургічного, так і консервативного. Трапляється, що оптимальне співвідношення безпечності лікувального методу та його ефективності схиляється не на користь останнього. Дуже прикро буває, коли ми не можемо використати найефективніше лікування через коморбідну патологію пацієнтки.

Беззаперечним також є факт, що багато складових МС, зокрема порушення толерантності до глюкози, ожиріння, артеріальна гіпертензія, є факторами підвищеного ризику інтра- та післяопераційних ускладнень як з боку серцево-судинної системи (подекуди небезпечних для життя), так і менш серйозних, але істотних (проблеми зі загоєнням післяопераційної рани, затримка початку ад'ювантного лікування і реабілітаційних заходів).

Вказані фактори мають також економічні наслідки: збільшення частоти ускладнень і тривалості лікування, непрацездатності жінок, підвищення навантаження на бюджет системи охорони здоров'я і соціального забезпечення, а також фінансових витрат особливо пацієнток та їх домогосподарств.

Крім того, деякі лікарські засоби, які застосовують у системній протипухлинній терапії РГЗ, посилюють інсулінорезистентність – основну патогенетичну ланку МС. Наприклад, дексаметазон, який використовують при хіміотерапії, викликає гіперглікемію. Прийом тамоксифену (стандартного засобу ад'ювантної терапії гормоночутливого РГЗ) у пацієнток із надлишковою масою тіла в постменопаузі призводить до зниження чутливості до інсуліну майже в 7 разів і підвищення частоти виникнення цукрового діабету 2 типу порівняно з жінками, які не приймають тамоксифен.

Чи доцільна, на Вашу думку, корекція МС, зокрема нормалізація маси тіла, дієтотерапія та підвищення фізичної активності, з метою профілактики РГЗ?

– З появою інформації про патогенетичний зв'язок МС із розвитком і перебігом РГЗ, з огляду на потенційну зворотність першого, з'явилася можливість дійсно знизити захворюваність на вказану онкопатологію. Крім того, компенсація МС (а також цукрового діабету 2 типу) у пацієнток з РГЗ може бути відносно недорогим і ефективним способом зниження смертності.

Корекція порушень обміну речовин при МС включає як медикаментозні, так і немедикаментозні методи. Серед немедикаментозних методів лікування МС, що впливають на ризик і прогноз РГЗ, найбільша кількість доказів ефективності була отримана для дієтотерапії і підвищення фізичної активності. Докладний опис фармакологічних впливів при МС виходить за рамки нашого інтерв'ю.

Дослідження в цьому напрямі були проведені і в нашій клініці онкології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (дисертаційна робота Р.В. Люботи). У результаті було встановлено, що МС є фактором ризику розвитку РГЗ та погіршує прогноз перебігу останнього. У хворих на РГЗ наявність МС корелює з більшими розмірами первинної пухлини, меншим ступенем диференціації та часом до віддаленого метастазування.

У дослідженні вивчено вплив перорального цукрознижувального засобу класу бігуанідів метформіну на ефективність неoad'ювантної протипухлинної терапії (НПТ) як один зі шляхів оптимізації лікування хворих на РГЗ із МС. Встановлено, що застосування метформіну у пацієнток з РГЗ та МС під час проведення НПТ сприяє зниженню

глікемії натще в середньому на 14% та концентрації тригліцеридів у сироватці крові в середньому на 18% порівняно з початковим рівнем. Призначення метформіну хворим на РГЗ із МС одночасно з проведенням НПТ порівняно з пацієнтами з МС, які отримували стандартне неoad'ювантне медикаментозне лікування, сприяє збільшенню кількості випадків клінічно повного регресування пухлини на 21,5% та часткового регресування на 31,0%; зниженню частоти прогресування РГЗ на фоні цитостатичного лікування на 15,5%; зростанню кількості клінічно значущих відповідей (повне регресування + часткове регресування) на проведені лікування на 52,5%; підвищенню частоти виконання органозберігаючих операцій на 26,5%; збільшенню кількості пацієнток із повним морфологічним регресуванням (V ступінь лікувального патоморфозу) на 20,5%.

Зазначу, що в експериментальних дослідженнях доведено: метформін справляє певний протипухлинний ефект, зумовлений активацією аденозинмонофосфатзалежної протеїнкінази (adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK), яка відіграє ключову роль в енергетичному балансі клітини. Активація AMPK призводить до гальмування анаболічних процесів (пригнічення неоглюкогенезу в гепатоцитах і ліполізу в адипоцитах, зниження синтезу білка шляхом пригнічення мішені рапаміцину у ссавців (mTOR) і запуску процесів катаболізму в клітині (підвищення гліколізу, окиснення жирних кислот), зупинки клітинного циклу у фазі G₀-/G₁ та стимуляції р53-залежної аутофагії клітини. Крім того, метформін здатний безпосередньо (без участі AMPK) блокувати білок mTOR, який стимулює біосинтез білків і сприяє росту та проліферації клітин, проявляючи тим самим антипроліферативну активність.

Існують дані про зниження ефективності деяких цитостатиків (антрациклінів, препаратів платини) у пацієнтів з МС внаслідок розвитку вторинної резистентності. В експериментальних дослідженнях застосування метформіну і статинів сприяло подоланню останньої. Це – ще один шлях, яким адекватна корекція МС у пацієнток з РГЗ може підвищити ефективність системної терапії і, як наслідок, значно поліпшити довгострокові результати лікування.

Ті методи лікування МС, які на відміну від метформіну не мають прямого антимітогенного й антипроліферативного ефекту, можуть справляти непрямий вплив на канцерогенез (зниження гіперінсулінемії та інсулінорезистентності, нормалізація маси тіла, ліпідного спектра крові та ін.).

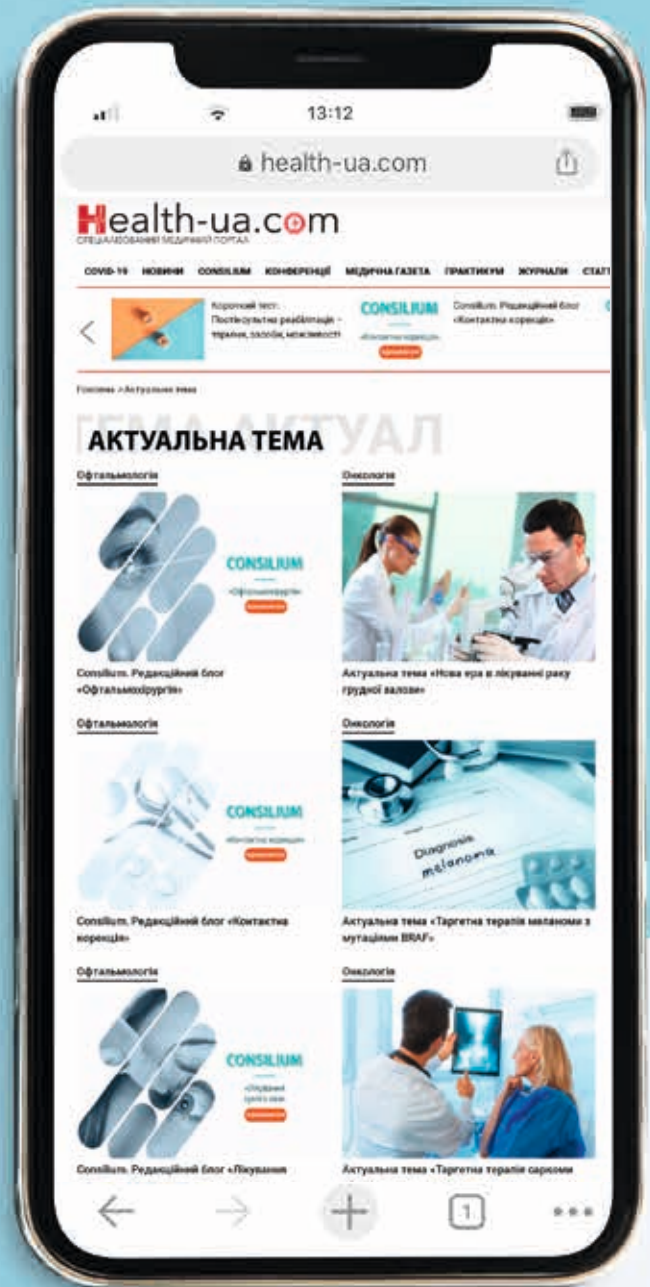
В умовах інформаційного перевантаження, недостатньої міждисциплінарної інтеграції клініцистів (як онкологів, так і кардіологів, ендокринологів) не завжди чітко розуміють особливості ведення пацієнтів із поєднаною патологією. Наприклад, користь поведінкової та медикаментозної корекції МС як засобу поліпшення довгострокових результатів лікування РГЗ може бути неочевидною.

Проте на сьогодні встановлено, що у хворих на РГЗ з МС можуть мати місце зниження чутливості пухлини до системної протипухлинної терапії, підвищення частоти післяопераційних ускладнень і зменшення загальної та безрецидивної виживаності порівняно з пацієнтами без МС. Тому адекватна корекція МС може стати додатковим напрямом спеціального лікування, а також засобом первинної і вторинної профілактики РГЗ.

Підготувала **Анна Хиць**



Health-ua.com
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ



Електронні версії усіх друківаних видань Видавничого дому «Здоров'я України» на одному сайті!



З М І С Т

ОНКОЛОГІЯ

Онкологія від фундаментальних досліджень до нових лікувальних підходів	
Д.О. Федоров, П.С. Долик, А.В. Андріїв та ін.	8-9
Ефективність та безпека неоад'ювантно-ад'ювантною або ад'ювантною терапії пембролізумабом при прогресуючій меланомі	
.....	13
Спадковий рак шлунково-кишкового тракту: клінічні практичні рекомендації ESMO щодо діагностики, лікування та подальшого спостереження	
.....	14-16
Чи потрібна хіміотерапія при раку молочної залози? Опсотуре DX дасть точну відповідь	
С.С. Лівшун	17
Всеукраїнська освітня платформа «Школа сучасної онкології» – навчальні програми, адаптовані до майбутнього	
О.О. Ковальов	21

ОНКОГЕМАТОЛОГІЯ

Місце інгібіторів протеасоми у сучасних стандартах лікування лімфопроліферативних захворювань: фокус на рецидивну/рефрактерну множинну мієлому	
.....	6-7
Ефективність комбінації іксазомібу, леналідоміду та дексаметазону в лікуванні рецидивуючої множинної мієломи	
За результатами рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження III фази TOURMALINE-MM1	
.....	19-20

ГЕМАТОЛОГІЯ

Набута гемофілія А: недостатньо діагностований і недостатньо керований стан	
.....	10

ОНКОГІНЕКОЛОГІЯ

ВПЛ-негативний рак шийки матки: що відомо сьогодні	
.....	23

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Метаболічний синдром як чинник розвитку і перебігу раку грудної залози	
О.С. Зотов	3-4

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Українців навчатимуть онкосвідомості в YouTube	
Національний інститут раку запустив всеукраїнський інформпроект «ОНКОсвідомість» для підтримки українців у боротьбі з раком	
.....	11
Всесвітній день боротьби проти раку	
.....	22

Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»

Редакційна колегія

К.М. Амосова, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України
О.Я. Бабак, д. мед. н., професор, Харківський національний медичний університет
А.П. Безносенко, к. мед. н., завідувач науково-дослідного відділення пухлин органів черевної порожнини Національного інституту раку
Ю.В. Вороненко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика
І.І. Горпинченко, д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології
Д.І. Заболотний, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віцепрезидент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України»
Д.Д. Іванов, д. мед. н., професор, завідувач кафедри нефрології та нирковозамісної терапії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика
О.О. Ковальов, д. мед. н., професор, завідувач кафедри онкології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»
В.М. Коваленко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віцепрезидент НАМН України, директор ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України
О.О. Колесник, д. мед. н., Національний інститут раку
В.В. Корпачов, д. мед. н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
І.І. Лісний, д. мед. н., завідувач науково-дослідного відділення анестезіології та інтенсивної терапії Національного інституту раку
Б.М. Маньковський, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика
Ю.М. Мостовой, д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
В.І. Паньків, д. мед. н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії та трансплантації ендокринних органів і тканин
О.М. Пархоменко, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України
Н.В. Пасечнікова, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
Е.О. Стаховський, д. мед. н., професор, завідувач науково-дослідного відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку
М.Д. Тронько, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАМН України, віцепрезидент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
Ю.І. Фещенко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
Н.В. Харченко, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика
В.І. Цимбалюк, д. мед. н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України
В.П. Черних, д. фарм. н., д. хім. н., професор, член-кореспондент НАМН України
В.Ф. Чехун, д. мед. н., професор, академік НАМН України, радник при дирекції Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАМН України
А.А. Шудрак, д. мед. н., Національний інститут раку

Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

Видавництво ТОВ «Рекламна агенція «Медичні видання»

ФІНАНСОВИЙ ДИРЕКТОР **Тетяна Черкасова**
ШЕФ-РЕДАКТОР **Анна Хиць**

Адреса для листів:

вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com

Редакція a.khyts@health-ua.com

Відділ маркетингу chaplyzhenko@health-ua.com

Відділ передплати та розповсюдження podpiska@health-ua.com

Газету віддруковано: ТОВ «ЛАВІС ЦЕНТР»

вул. Петра Сагайдачного, буд. 11, м. Київ, 04070.

Підписано до друку березень 2023 р.

Замовлення № 2900323.

Загальний наклад **10 200** прим.

Юридично підтверджений наклад.

Свідоцтво КВ №14880-3851Р від 15.01.2009 р.
Передплатний індекс: 37634.

Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.

За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.

Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.

Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.

Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.

Місце інгібіторів протеасоми у сучасних стандартах лікування лімфопроліферативних захворювань: фокус на рецидивну/рефрактерну множинну мієлому

Останнє десятиріччя ознаменувалося значним прогресом у терапії множинної мієломи (ММ). Це пов'язано із застосуванням нового класу препаратів – інгібіторів протеасоми (ІП) та широким використанням аутологічної трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин. Незважаючи на те що ММ залишається невиліковним захворюванням, медіана загальної виживаності (ЗВ) пацієнтів після впровадження нової стратегії лікування значно збільшилася. Наразі схеми на основі ІП є новим стандартом лікування рецидивної/рефрактерної (р/р) ММ.

Іксазоміб – перший і єдиний інгібітор протеасоми 20S для перорального застосування, який зв'язується з її β-субодиницею, що має хімотрипсиноподібну активність. Представляємо вашій увазі огляд сучасних даних щодо ефективності та безпеки використання іксазомібу при р/рММ.

Розширення нових ефективних методів лікування лімфопроліферативних захворювань є актуальною проблемою сучасної онкогематології. За останні десятиліття парадигма лікування лімфопроліферативних захворювань, зокрема ММ, значно змінилася. Це пов'язано із впровадженням у клінічну практику нових терапевтичних агентів, таких як імуномодулюючі препарати й ІП, наприклад, бортезоміб. Така зміна фокусу лікування ММ, ймовірно, триватиме й надалі, що пов'язано з розвитком фармацевтики та розробленням нових поколінь лікарських засобів.

Дані попередніх рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) III фази, у яких брали участь пацієнти з уперше виявленою або р/рММ, продемонстрували, що трикомпонентні схеми лікування мають переваги порівняно з двокомпонентними, особливо при включенні до схеми ІП (наприклад, бортезомібу, карфілзомібу або іксазомібу) та кортикостероїду [1-12]. Після впровадження трикомпонентної схеми результати лікування пацієнтів з ММ значно покращилися, що відобразилося на виживаності без прогресування (ВБП), ЗВ, а також 10-річній ЗВ. Проте незважаючи на той факт, що ефективність сучасних схем терапії є значно вищою, ніж попередніх, ММ залишається невиліковним захворюванням. Тому актуальність пошуку нових ефективніших режимів терапії ММ незаперечна [16-19].

Іксазоміб (Нінларо®, Takeda) – єдиний ІП 20S для перорального прийому, що як і бортезоміб є похідним борної кислоти. У листопаді 2015 р. Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) схвалило застосування іксазомібу у комбінації з леналідомідом і дексаметазоном для лікування пацієнтів з р/рММ, які вже отримали хоча б одну лінію терапії (рис. 1).

Ефективність іксазомібу була оцінена не лише при ММ, а й при інших лімфопроліферативних захворюваннях.

Результати досліджень визначили, що іксазоміб демонструє прийнятний профіль безпеки; загальні побічні явища (ПЯ) включали діарею, закріп і тромбоцитопенію.

Клінічна фармакологія

Механізм дії

Іксазоміб – перший пероральний ІП, схвалений для лікування р/рММ [20]. Препарат є похідним борної кислоти, механізм його дії полягає в інгібуванні протеасоми 20S шляхом зв'язування переважно з її β5-субодиницею, що володіє хімотрипсиноподібною активністю. Крім того, іксазоміб здатний зв'язуватися з β1- і β2-субодиницями, проте це відбувається при концентраціях, що багаторазово перевищують терапевтичну, і тому не має практичного значення. У дослідженнях *in vitro* було продемонстровано, що іксазоміб запускає апоптоз мієломних клітин як по внутрішньому (каспаза-9), так і зовнішньому (каспаза-8) сигнальним шляхам через активацію проапоптотичних білкових систем p53-p21, p53-NOXA-PUMA і Rb-E2F, а також індукує стрес ендоплазматичного ретикулулу [21].

Наразі наявні результати кількох РКД I фази, проведених із метою визначення фармакологічних характеристик іксазомібу. За отриманими даними, після перорального прийому, потрапляючи у плазму крові, препарат швидко піддається гідролізу з вивільненням біологічно активної сполуки (MLN2238, іксазоміб), яка і чинить ключову фармакологічну дію. Препарат має здатність блокувати деградацію білка шляхом інгібування протеасоми 20S, що входить до складу протеасоми 26S. При нижчих концентраціях MLN2238 пригнічує β5-субодиницю протеасоми, яка має хімотрипсиноподібну дію. У високих концентраціях MLN2238 інгібує каспазоподібну

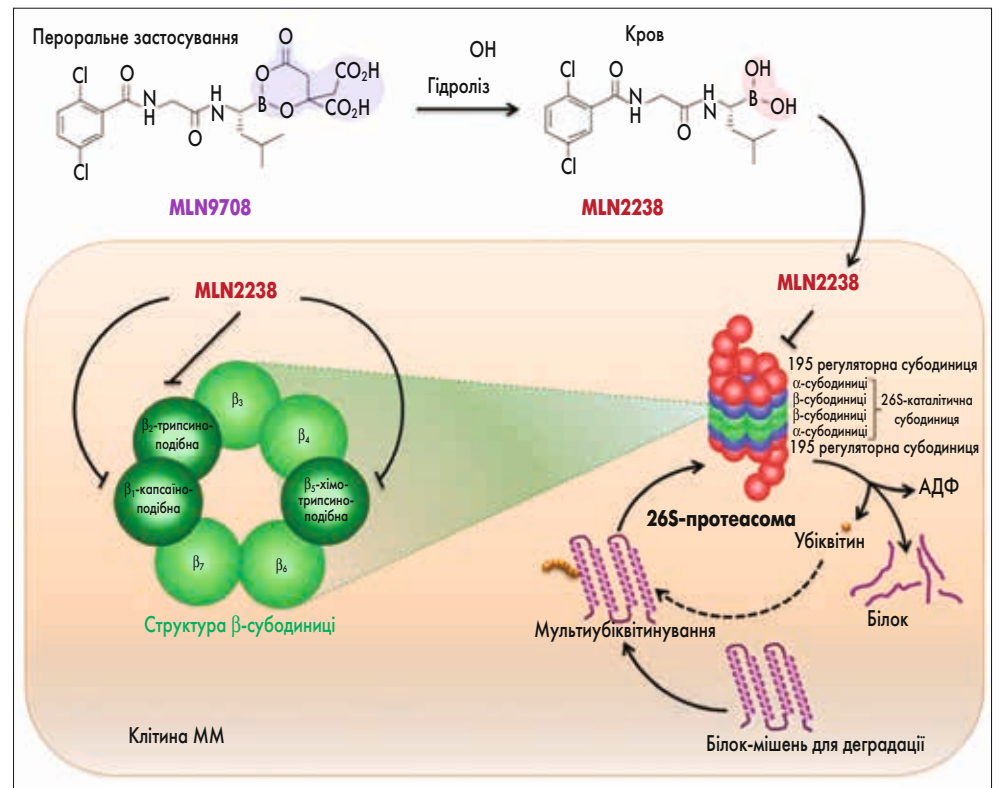


Рис. 2. Механізм дії іксазомібу (адаптовано за Muz et al., 2016)

β1-субодиницю і трипсиноподібну β2-субодиницю [22] (рис. 2).

Фармакокінетика

Іксазоміб індукує апоптоз мієломних клітин. Так, інгібування протеасоми за допомогою іксазомібу збільшує доступність IκB у цитоплазмі, що призводить до інгібування ядерного фактора каппа В (NF-κB) і розладу одного з антиапоптотичних механізмів виживання мієломних клітин, зменшуючи вивільнення цитокінів і порушуючи цитопротекторні ефекти на клітині ММ у кістковому мозку [23, 24].

Іксазоміб проявляє дозозалежну цитотоксичність проти клітин ММ у пацієнтів з рецидивом захворювання після кількох попередніх ліній терапії (наприклад, бортезоміб, леналідомід і дексаметазон) і синергічні цитотоксичні ефекти в клітинних лініях ММ при поєднанні з леналідомідом або дексаметазоном. Згідно з даними досліджень *in vivo*, препарат демонстрував протипухлинну активність на моделі ксенотрансплантата ММ миші [23].

За результатами сучасних РКД іксазоміб має сприятливий профіль безпеки. На фоні його застосування не виявлена кардіотоксичність, притаманна іншим препаратам цієї

групи (зокрема, карфілзомібу): не реєструвався клінічно значущий вплив на інтервал QT або частоту серцевих скорочень [25-26].

Фармакокінетика

Після перорального прийому іксазоміб швидко всмоктується, досягаючи пікової концентрації через 1 год [28]. Значення абсолютної біодоступності після перорального застосування складає 58% за результатами популяційного аналізу фармакокінетики. Площа під фармакокінетичною кривою, що описує залежність концентрація/час (AUC), збільшується дозозалежним чином у діапазоні доз іксазомібу від 0,2 до 10,6 мг.

Метаболізм

Після перорального прийому дози препарату з радіоізотопною міткою іксазоміб становив 70% всього пов'язаного із препаратом радіоактивного матеріалу у плазмі крові. Основним механізмом виведення іксазомібу вважають метаболізм під дією множинних ферментів CYP та не-CYP білків. За рахунок того, що іксазоміб не впливає на інгібування або індукцію ферментів CYP, відсутній ризик розвитку міжлікарських взаємодій [29].

Особливі групи пацієнтів

Не спостерігалось клінічно значущого впливу віку (в діапазоні 23-91 року), статі, площі поверхні тіла або расової належності на кліренс іксазомібу [30]. Відповідно до даних РКД, пацієнтам з помірною або тяжкою печінковою недостатністю, термінальною стадією ниркової недостатності, при якій необхідний діаліз, або тяжкою нирковою недостатністю рекомендовано знизити початкову дозу іксазомібу до 3 мг [31, 32].

Клінічні дослідження

Наявна значна кількість РКД I, II і III фази, в яких оцінювали ефективність і безпеку застосування іксазомібу при лімфопроліферативних захворюваннях, у тому числі при ММ. У реєстраційне подвійне сліпе порівняльне дослідження III фази TOURMALINE-MM1 було рандомізовано 722 пацієнти з рецидивуючою ММ, які додатково до стандартної схеми леналідомід (25 мг/день у 1-21-й дні) + дексаметазон (40 мг щотижня; Rd) приймали

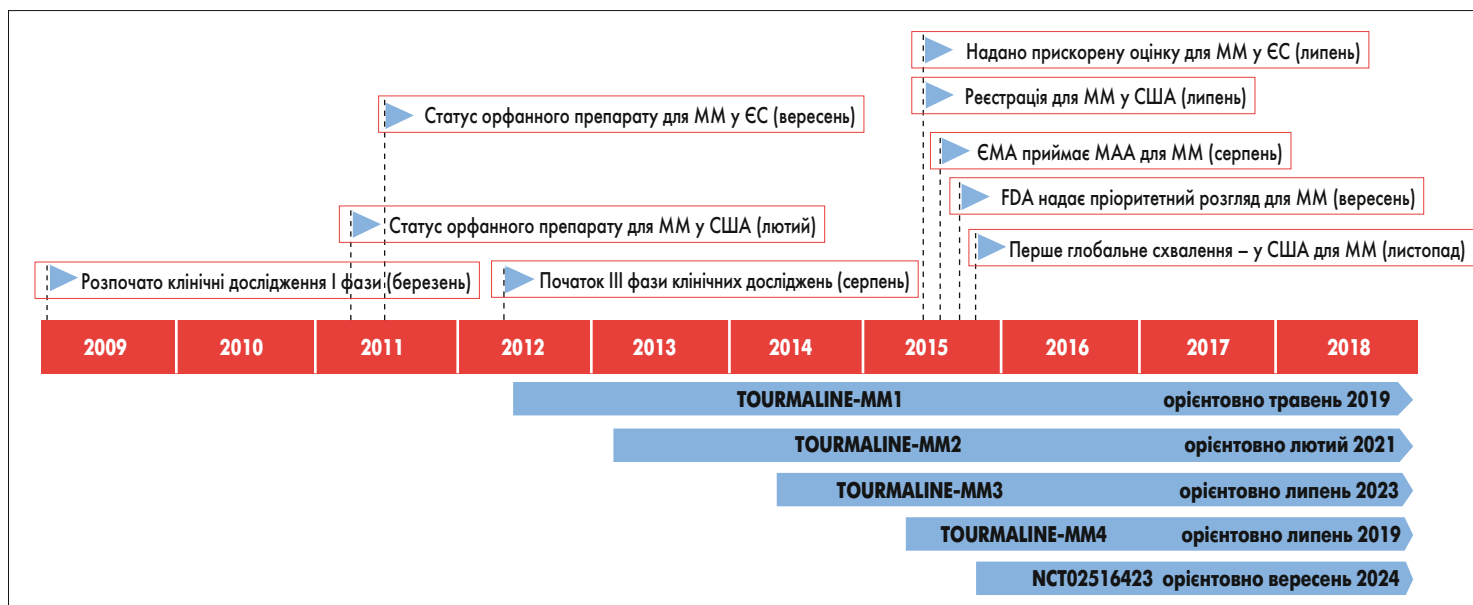


Рис. 1. Впровадження іксазомібу в клінічну практику (прапорці позначають ключові етапи затвердження препарату)

EMA – Європейське агентство з лікарських засобів; MAA – заявка на маркетингову авторизацію; ЕС – Європейський Союз.

Таблиця 1. Результати завершених РКД щодо ефективності іксазомібу

Автори дослідження	Рік	Назва дослідження	Фаза	Середній вік (діапазон)	Медіана попередньої терапії (діапазон)	n	Режим	Доза препарату	Тривалість спостереження (міс)	Результати	ПЯ
Kumar et al. [28]	2014	NCT00963820	I	64 (40-76)	4 (1-13)	32	IXA	0,24-3,95 мг/м ² площі поверхні тіла	–	Щотижневе дозування MTD	Тромбоцитопенія (43%) Діарея (38%) Нудота (38%) Втома (37%) Блювання (35%) Периферична нейропатія 3 ступеня (1 пацієнт)
				65 (40-79)	3 (1-12)	31	IXA	0,24-3,95 мг/м ²	–	2,97 мг/м ²	
Richardson et al. [35]	2014	NCT00932698	I	65 (50-83)	4 (2-28)	26	IXA	0,24-2,23 мг/м ²	–	Дозування MTD двічі на тиждень	Нудота (42%) Тромбоцитопенія (42%) Втома (40%) Висип (40%)
				65 (50-86)	4 (1-12)	40	IXA	0,24-2,23 мг/м ²	–	2,0 мг/м ²	
Gupta et al. [36]	2015	NCT01645930	I	63 (38-79)	2 (1-5)	43	IXA-LEN-DEX	4 мг	–	ORR 65% VGPR 23%	Нейтропенія (19%) Діарея (14%) Тромбоцитопенія (12%)
Krishnan et al. [37]	2017	NCT02119468	I/II	62 (38-84)	2 (1-5)	32	IXA-Po-DEX	3,4 мг	12	PR 48% VGPR 20% ВБП 8,6 міс ЗВ 82%	Анемія, нейтропенія, тромбоцитопенія та інші Інфекції були найпоширенішими ПЯ (у 2 – 2 ступеня)
Kumar et al. [38]	2016	NCT02046070	II	64	2	78	IXA-Cyclo-DEX	4 мг	–	ORR 49% CR + VGPR 16%	–
Ludwig et al. [39]	2016	NA	II	67 (42-85)	2 (1-5)	24	IXA-Thali-DEX	3,4 мг	4,5	VGPR 8% PR 26%	–
				67 (42-86)	2 (1-6)	8	IXA-Thali-DEX	3,4 мг	4,5	MR 5% VGPR 13% PR 42% MR 8%	–
Kumar et al. [40]	2016	NCT01415882	II	71 (46-83)	4 (2-8)	35	IXA-DEX	4 мг	16,2	PR 30% 1-річна ЗВ 96%	ПЯ 3 або 4 ступеня (32%)
				69 (51-84)	4 (2-5)	35	IXA-DEX	5,5 мг	16,3	EFS 8,4 міс	ПЯ 3 або 4 ступеня (60%)
Moreau et al. [33]	2016	TOURMALINE-MM1	III	66 (38-91)	1 (1-3)	360	IXA-LEN-DEX	4 мг	23,3	ORR 78% VGPR 48% ВБП 20,6 міс	Тромбоцитопенія (31%) Периферична нейропатія (27%; у 2 – 3 ступеня)
				66 (30-89)	1 (1-3)	362	LEN/DEX	4 мг	22,9	ORR 72% VGPR 39% ВБП 14,7 міс	Тромбоцитопенія (16%) Периферична нейропатія (22%; у 2 – 3 ступеня)
Terpos E. et al. [42]	2017	NA	III	68	1,5 (1-7)	138	IXA-LEN-DEX	4 мг	9,1	ORR 68,5% ВБП 27,6 міс	Тромбоцитопенія, нейропатія і анемія

MTD – максимально переносима доза; EFS – виживаність без подій; PR – часткова відповідь; MR – мінімальна відповідь; CR – повна відповідь; IXA – іксазоміб; IXA-LEN-DEX – іксазоміб + леналідомід + дексаметазон; IXA-Cyclo-DEX – іксазоміб + циклофосфамід + дексаметазон; IXA-Thali-DEX – іксазоміб + талідомід + дексаметазон; IXA-DEX – іксазоміб + дексаметазон; LEN/DEX – леналідомід + дексаметазон; IXA-Po-DEX – іксазоміб + помалідомід + дексаметазон; NA – недоступний.

Таблиця 2. Інформація щодо поточних клінічних досліджень іксазомібу

Назва дослідження	Фаза	Статус	Характеристика	Форма ММ	Втручання/лікування
NCT02004275	I/II	Підбір	Оцінювання ефективності режиму помалідомід + дексаметазон + іксазоміб проти помалідомід + дексаметазон у пацієнтів з ММ, рефрактерних до леналідоміду та терапії на основі ІП	р/р	Іксазоміб, помалідомід, дексаметазон
NCT02542657	I/II	Підбір	Використання іксазомібу в комбінації з помалідомідом, кларитроміцином і дексаметазоном у пацієнтів з подвійною рефрактерністю ММ	р/р	Іксазоміб, кларитроміцин, помалідомід, дексаметазон
NCT02206425	I/II	Припинено	Застосування іксазомібу як альтернативної терапії бортезомібу або карфілзомібу у пацієнтів з ММ, які нещодавно перенесли рецидив або мають рефрактерність до попередньої терапії	р/р	Іксазоміб, мелфалан, преднізон, леналідомід, циклофосфамід, дексаметазон
NCT02477215	I/II	Триває	Використання бендамустину та іксазомібу (MLN9708) з дексаметазоном при р/рММ	р/р	Іксазоміб, дексаметазон, бендамустин
NCT02461888	II	Підбір	Застосування циклофосфаміду і дексаметазону у комбінації з іксазомібом у пацієнтів з р/рММ, у яких стався рецидив після лікування талідомідом, леналідомідом і бортезомібом	р/р	Іксазоміб, циклофосфамід, дексаметазон
NCT02410694	II	Підбір	Використання іксазомібу у комбінації з талідомідом та дексаметазоном у пацієнтів з р/рММ	р/р	Іксазоміб, талідомід, дексаметазон

іксазоміб (IRd) у дозі 4 мг у 1-й, 8 та 15-й дні або плацебо (плацебо-Rd) в ті ж дні у 28-денних циклах [33]. За результатами дослідження, медіана ВБП була значно довшою на фоні застосування іксазомібу, ніж у групі плацебо (20,6 порівняно з 14,7 міс; відношення ризиків 0,74; р=0,01) у загальній популяції пацієнтів. Частота об'єктивної відповіді (objective response rate – ORR) та дуже хорошої часткової відповіді (very good partial response – VGPR) були вищими в групі IRd і становили 78 та 48%, а у групі плацебо-Rd – 72 та 39% відповідно. Медіана відповіді у групах IRd та плацебо-Rd дорівнювала 1,1 та 1,9 міс відповідно. Що стосується медіани тривалості відповіді, вона складала 20,5 міс у групі IRd та 15,0 міс у групі плацебо-Rd.

Згідно з отриманими даними щодо безпеки терапії, пацієнти у групах IRd та плацебо-Rd мали подібну частоту серйозних ПЯ (47 і 49%) та відміни терапії через її токсичність (17 та 14% випадків). Тромбоцитопенію, висип і гастроінтестинальні порушення частіше реєстрували у групі IRd. Частота тромбоцитопенії становила 31% у групі IRd та 16% – плацебо-Rd. Частота периферичної нейропатії складала 27% у групі IRd та 22% у групі плацебо-Rd. Обидві групи мали зівставну якість життя.

Завдяки результатам дослідження TOURMALINE-MM1 іксазоміб був зареєстрований FDA як перший пероральний ІП, схвалений

у комбінації з леналідомідом і дексаметазоном (режим IXA-LEN-DEX) для лікування пацієнтів, які попередньо отримали принаймні одну лінію терапії.

Вінше дослідження J. Nou та співавт. (2017), що стало продовженням TOURMALINE-MM1, були включені пацієнти з більш запущеною стадією ММ, які отримували інтенсивніше попереднє лікування, частіше мали рефрактерну ММ [34]. Дизайн дослідження відповідав TOURMALINE-MM1, пацієнти були розподілені на дві групи: перша група отримувала IRd, друга група – плацебо-Rd. Результати дослідження продемонстрували, що на фоні застосування іксазомібу медіана ВБП і ЗВ становила 6,7 та 25,8 міс, а у групі плацебо-Rd – 4,0 та 15,8 міс. Що стосується профілю безпеки, то 67% (38/57) пацієнтів групи IRd і 74% (43/58) групи плацебо-Rd повідомили про розвиток ПЯ, таких як тромбоцитопенія, нейтропенія та анемія [34].

У 2017 р. були презентовані результати обсерваційного дослідження E. Terpos та співавт., ключовою метою якого було ретроспективно проаналізувати дані щодо ефективності схеми IRd у пацієнтів з р/рММ. Згідно з отриманими даними, на фоні застосування трикомпонентної терапії IRd ORR складала 68,5%, а медіана ВБП – 27,6 міс. Детальніша характеристика проведених і поточних досліджень щодо ефективності та безпеки

застосування іксазомібу при р/рММ наведена в таблицях 1 і 2.

Переносимість і безпека

У згаданому раніше дослідженні N. Gupta та співавт. (2015) [36] зазначено, що з 43 азійських пацієнтів із р/рММ, які отримували IRd, у 21 (49%) було виявлено принаймні одне ПЯ ≥ 3 ступеня, пов'язане з прийомом іксазомібу. Найчастішими побічними ефектами були нейтропенія (19%), діарея (14%) і тромбоцитопенія (12%). У випадках окремого використання іксазомібу у пацієнтів з ММ побічні ефекти були рідкісними. Діарея ≥ 2 ступеня виявлена у 24% цих пацієнтів, тромбоцитопенія ≥ 3 ступеня – у 28%, а втома ≥ 2 ступеня – у 26% [38].

У дослідженні III фази TOURMALINE-MM1 загальні ПЯ частіше спостерігалися в групі IRd, ніж у групі плацебо-Rd. В основному вони були представлені тромбоцитопенією, нудотою, блюванням, діареєю, закрепом, висипом, периферичною нейропатією, периферичним набряком і болем у спині. Ці ПЯ здебільшого були 1/2 ступеня тяжкості, за винятком тромбоцитопенії (19 пацієнтів 3/4 ступеня), яка була контрольованою та зворотною, без відмінностей між групами.

Таким чином, основними проблемами безпеки, які вимагають обережного застосування іксазомібу, є тромбоцитопенія, гастроінтестинальні ураження, периферична нейропатія

та набряк, шкірні реакції та гепатотоксичність [24, 26, 31, 32, 34, 37]. Імовірно, вищі дози іксазомібу будуть спричинити ще вищу токсичність, тому пацієнтам, які отримують високодозову терапію, рекомендовано знижувати дозу іксазомібу до 4 мг. У дослідженні S.K. Kumar та співавт. (2016) було продемонстровано, що частота ПЯ 3 і 4 ступеня при введенні цього препарату в дозі 5,5 мг була значно вищою, ніж у дозі 4,0 мг (60 проти 32%) [36]. При наявності у хворого ПЯ рекомендоване поступове зниження дози аж до повної відміни препарату. Важливо також зазначити, що периферична нейропатія, яка вважається одним із ключових дозозлімітуючих ПЯ бортезомібу [10, 43], була незначною при застосуванні іксазомібу. Таким чином, сучасні дані РКД свідчать, що ПЯ, які розвиваються на фоні застосування іксазомібу, є здебільшого керовані та зворотні за рахунок корекції дози препарату.

Економічна ефективність

Доведено, що іксазоміб є ефективним препаратом для лікування р/рММ. Витрати систем охорони здоров'я на лікування пацієнтів з р/рММ дуже високі в усьому світі, відповідно застосування іксазомібу асоціюється зі ще більшим фінансовим тягарем. Тому необхідний пошук балансу між вартістю лікування та клінічними результатами [44, 45].

Дані сучасних досліджень свідчать, що іксазоміб як перший ІП для перорального застосування має високий профіль ефективності та безпеки. Прийом препарату не супроводжується розвитком ПЯ, які притаманні іншим представникам цієї групи, зокрема бортезомібу і карфілзомібу. Наразі іксазоміб схвалений до застосування з метою лікування р/рММ.

Список літератури знаходиться у редакції.

За матеріалами Xie J. et al. Ixazomib – the first oral proteasome inhibitor. *Leukemia & Lymphoma*. 2019; 60 (3): 610-618.

Doi: 10.1080/10428194.2018.1523398.

Підготувала **Анна Хиць**

VV-MEDMAT-81806

Онкологія від фундаментальних досліджень до нових лікувальних підходів



У роботі заходу взяли участь провідні фахівці з усіх областей України й експерти з Туреччини, Ізраїлю та США. У своїх доповідях вони висвітлювали власні наукові здобутки та проблемні питання діагностики й лікування пухлин різної локалізації. З вітальним словом виступив голова правління ГО «Світова спілка лікарів» (м. Івано-Франківськ) **Олександр Васильович Марусин**. Він, зокрема, зазначив, що в умовах тривалого стресу, спричиненого воєнними діями на території України, перебіг онкологічних захворювань у пацієнтів погіршується.



Про лапароскопічні резекції в хірургічному лікуванні злоякісної патології печінки розповів **хірург-трансплантолог, старший науковий співробітник відділення трансплантації та хірургії печінки Національного інституту хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова (м. Київ), кандидат медичних наук Денис Олександрович Федоров**.

— Згідно з даними другого Міжнародного консенсусу (м. Мореїа, 2014 р.), післяопераційні результати лапароскопічних резекцій печінки були зіставними з такими резекції печінки шляхом відкритого оперативного втручання. На останньому консенсусі у м. Саутгемптон зазначалося, що виконання лапароскопічної резекції печінки негативно не впливає на перебіг онкологічних захворювань та асоціюється з нижчою частотою розвитку ускладнень. У зв'язку з цим лапароскопічну резекцію печінки рекомендовано широко використовувати у спеціалізованих медичних центрах. За даними метааналізу R. Cigra та співавт. (2016), у близько 75% випадків лапароскопічну резекцію печінки виконували пацієнтам з гепатоцелюлярною карциномою (ГЦК) і колоректальним раком (КРР) за наявності метастазів у печінці. Згідно з сучасною тактикою лікування ГЦК, проводити резекцію пухлини рекомендовано на дуже ранній і ранній стадії за Барселонською клінічною класифікацією (Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC). Перевагами лапароскопічної резекції при ГЦК над відкритим оперативним втручанням є менша крововтрата, нижча частота розвитку печінкової недостатності та інших ускладнень, краща сприйнятливості до наступних хірургічних втручань (при плануванні подальшої трансплантації печінки) та рідше виникнення післяопераційного асцити.

Дані метааналізу Z. Morise та співавт. (2015) свідчать про те, що проведення лапароскопічної резекції при ГЦК покращує відновлення у ранній післяопераційний період та не впливає на віддалену виживаність. W.H. Kang та співавт. (2018) вважають лапароскопічну резекцію прийнятним методом первинного хірургічного лікування ГЦК, що асоціюється з кращим прогнозом порівняно з відкритим оперативним втручанням.

Вартим уваги є й те, що нижчої частоти розвитку рецидивів у пацієнтів можна досягнути шляхом виконання анатомічної лапароскопічної резекції. Японські науковці зазначають такі переваги лапароскопічної резекції проти відкритого оперативного втручання: менша крововтрата, коротше перебування у стаціонарі після операції та нижча частота розвитку ускладнень (T. Takahara et al., 2015). З власного досвіду роботи у Національному інституті хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова «ідеальними» показаннями до проведення лапароскопічної резекції печінки, зокрема лапароскопічної латеральної секціоектомії, є локалізація пухлини у лівій латеральній ділянці печінки. Технічно складною у виконанні є правобічна задня секціоектомія, яку здійснюють при локалізації пухлини у 6-7-му сегментах печінки.

Сучасна тактика лікування метастазів у печінці при КРР насамперед полягає у застосуванні неоад'ювантної хіміотерапії з метою конверсії нерезектабельної пухлини у резектабельну. Після кожних 2 курсів терапії необхідно проводити комп'ютерну томографію (КТ) для подальшої оцінки

Головним результатом клопіткої роботи науковців є поява нових методів діагностики та лікування. У цьому аспекті важливими є представлення й обговорення отриманих результатів у рамках науково-практичних конференцій, що дає змогу переймати досвід провідних вітчизняних та іноземних фахівців. Одним із важливих заходів, присвячених вирішенню низки міждисциплінарних інтеграційних проблем діагностики та лікування злоякісних новоутворень, стала міжнародна науково-практична конференція «Онкологія – від фундаментальних досліджень до нових лікувальних підходів», яка відбулася 16-17 лютого у режимі онлайн-трансляції.

гепатобілярним хірургом можливості резекції пухлини. Визначення резектабельності пухлини базується на даних про об'єм і функцію потенційного залишку печінки, що має бути більшим за 30%, можливість досягнення резекції R0 (гістологічно підтверженої відсутності пухлинних клітин у всіх краях резекції) та наявність позапечінкових проявів, які потенційно можна усунути і які не є протипоказанням до виконання резекції печінки.

Складність проведення лапароскопічної резекції при метастазах у печінці у хворих на КРР визначається наявністю в анамнезі попереднього відкритого чи лапароскопічного втручання (свідчить про спайковий процес у черевній порожнині), колостоми (обмежує хірургічний доступ) і змін паренхіми печінки після хіміотерапії (наявності синдрому синусоїдальної обструкції), що може супроводжуватися підвищеною кровоточивістю та ризиком розвитку печінкової недостатності. A.A. Fretland та співавт. (2018) наводять дані про те, що проведення лапароскопічної резекції при КРР асоційоване зі значним зменшенням частоти розвитку ранніх післяопераційних ускладнень порівняно з відкритим оперативним втручанням.

Наявність раку біліарного тракту (периферична холангіокарцинома, рак жовчного міхура та хіларна холангіокарцинома) є показанням до лапароскопічної резекції. Однак при хіларній холангіокарциномі немає достатньо обґрунтованих даних щодо переваг малоінвазивних операцій над відкритими хірургічними втручаннями (L.C. Franken et al., 2019). Особливостями оперативних втручань при периферичній холангіокарциномі є проведення анатомічної резекції печінки з лімфаденектомією (не покращує виживаність пацієнтів, але визначає прогноз) з можливим розглядом необхідності резекції позапечінкових жовчних шляхів у разі їх інвазії. Застосування ад'ювантної хіміотерапії покращує результати хірургічного лікування периферичної холангіокарциноми. При раку жовчного міхура й інвазії паренхіми печінки рекомендовано проводити резекцію печінки з лімфаденектомією та резекцією позапечінкових жовчних шляхів при їх інвазії.

Таким чином, лапароскопічна резекція печінки є безпечним та ефективним методом лікування, застосування якого має окремі переваги для частини пацієнтів з ГЦК і КРР, а саме – зменшення частоти розвитку ускладнень і покращення ранніх післяопераційних результатів при зіставних показниках виживаності порівняно з відкритим хірургічним втручанням.



Тему лапароскопічних втручань в онкогінекології висвітлював **акушер-гінеколог, онкогінеколог лікувально-діагностичного центру «Мед-Атлант» (м. Івано-Франківськ), кандидат медичних наук Павло Степанович Долик**.

— Лапароскопія як лікувальний і діагностичний метод є одним з провідних у сучасній хірургічній гінекології. З огляду на те що останніми роками частота захворюваності на онкопатологію зростає, лапароскопічна хірургія стає все більш актуальною, адже велике значення для цієї групи хворих має косметичний ефект. Лапароскопічні операції порівняно з відкритими оперативними втручаннями мають низку переваг: менша травматичність втручання, хороша візуалізація вогнищ ураження, скорочення тривалості післяопераційного періоду, низька частота післяопераційних ускладнень і можливість значно швидше почати променевою терапією за необхідності. Показаннями для проведення лапароскопічного втручання в онкогінекології є рак шийки матки, тіла матки та яєчника.

На підставі власного досвіду виконання пангістеректомії з тазовою лімфаденектомією 2 типу (B1, PIVER II) слід виділити декілька важливих моментів. Зокрема, інверсію з ушиванням шийки матки потрібно проводити з метою запобігання потраплянню ракових клітин з порожнини матки в піхву та черевну порожнину при кольпотомії. Крім того, коагуляцію маткових труб слід виконувати на початку операції, а потім вилучати маткову артерію з місця її відходження



від внутрішньої клубової артерії. З метою абластики екстракцію макропрепарату та блоків лімфатичних вузлів в окремих контейнерах необхідно здійснювати через піхву, а вилучати троакари варто тільки після повної депневматизації черевної порожнини.

З метою визначення оптимального обсягу хірургічного втручання використовують класифікацію Міжнародної федерації акушерів-гінекологів (FIGO, 2009). Для визначення обсягу хірургічного втручання дуже важливо ретельно оцінити кожен конкретний випадок із застосуванням сучасних методів діагностики та встановленням групи ризику. При I стадії раку ендометрія стандартом хірургічного лікування є тотальна гістеректомія з двобічною аднексектомією без вагінальної манжетки та з/без лімфодисекцією (залежно від групи ризику, ступеня диференціації та інвазії в міометрії). Збереження яєчників можливе у хворих молодших 45 років, пацієнтів з I стадією ендометріоїдного раку, інвазією <50% міометрію та за відсутності клінічних ознак захворювань яєчників. Водночас видалення маткових труб обов'язкове. Для групи пацієток із раком у сімейному анамнезі, включаючи синдром раку яєчника, наприклад синдром Лінча, не рекомендовано хірургічне лікування зі збереженням яєчників. Оперативне втручання у хворих із II стадією раку ендометрія полягає у проведенні тотальної гістеректомії з білатеральною сальпінговаріектомією та тазовою лімфаденектомією. В окремих випадках, таких як наявність ознак ураження параметрії, виконують модифіковану (тип B2) або радикальну гістеректомію типу C1 з метою отримання чистих країв резекції. При поширеному раку ендометрія (III-IV стадії) та рецидивах здійснюють повну циторедукцію макроскопічних пухлинних утворень. Виконання оптимальної циторедукції покращує загальну виживаність.

P.T. Ramirez та співавт. (2018) показали, що загальна виживаність пацієток з ранньою стадією раку шийки матки була нижчою у тих із них, яким проводили малоінвазивну радикальну гістеректомію, порівняно з пацієнтками, котрим виконували відкриту абдомінальну радикальну гістеректомію. У дослідженні SUCCOR продемонстровано, що проведення малоінвазивного оперативного втручання при раку шийки матки підвищує ризик рецидиву та смерті порівняно з операцією шляхом відкритого хірургічного доступу. Однак показники виживаності були зіставними при проведенні лапароскопічного втручання з формуванням вагінальної манжетки та без застосування маткового маніпулятора і при виконанні відкритого оперативного втручання (L. Chiva et al., 2020). Тобто при раку шийки матки виконання операції Вертгейма (PIVER III, C1) відкритим оперативним доступом є оптимальним обсягом хірургічного лікування у більшості випадків.

Відносно незначна кількість досліджень присвячена циторедуктивній лапароскопії при раку яєчника на противагу раку шийки матки та раку ендометрія. За результатами Кокранівського огляду не виявлено жодних досліджень достатнього ступеня доказовості як стосовно ранніх, так і поширених форм раку яєчника. Тому лапароскопія сьогодні є рідкісним методом вибору хірургічного лікування раку яєчника, який застосовують переважно у випадках інтраопераційного діагностування захворювання.

Отже, зміна парадигм хірургічного лікування онкогінекологічних хворих відбувалася завдяки розвитку ендоскопічних втручань, удосконаленню лапароскопічного інструментарію та хірургічних навичок. Тому сьогодні онкогінеколог

повинен вододіти всіма видами доступів для того, щоб пацієнтки могли отримати висококваліфіковану допомогу, яка повинна бути оптимальною у кожному конкретному випадку.



Доцент кафедри онкології Івано-Франківського національного медичного університету, кандидат медичних наук Аліна Володимирівна Андріїв розповіла про роль магнітно-резонансної томографії (МРТ) у сучасному алгоритмі діагностики раку молочної залози (РМЗ).

— РМЗ посідає перше місце у структурі онкозахворювань у жіночого населення. Більше ніж у 50% випадків його діагностують на пізніх стадіях, що є причиною смерті 11% жінок протягом першого року після встановлення діагнозу.

Невпинне зростання захворюваності, зокрема серед молодих жінок, свідчить про необхідність пошуку нових методів раннього встановлення діагнозу. Загальними принципами діагностики онкологічних захворювань є мульти-модальність, ефективність, безпека та індивідуальність. Основними методами променевої візуалізації молочної залози є ультразвукове дослідження (УЗД), рентгеновська маммографія та МРТ молочної залози (МРТ-маммографія). При порівнянні діагностичної ефективності методів променевої діагностики найбільш чутливим є МРТ-маммографія (С.К. Kuhl et al., 2010). Однак її широке використання сьогодні обмежене через відсутність достатньої кількості томографів та низьку поінформованість спеціалістів щодо діагностичної цінності цього методу. Показаннями до застосування МРТ-маммографії є розбіжності між даними рентгеновської маммографії та УЗД, необхідність проведення передопераційного стадіювання й адекватного планування обсягу оперативного втручання, визначення ефективності неoad'ювантної хіміотерапії, проведення МРТ-скринінгу при високому ризику розвитку РМЗ й оцінка стану імплантів. Протипоказаннями до проведення МРТ-маммографії є наявність кардіостимулятора, металевих сторонніх тіл і клаустрофобія. Для зниження ризику отримання хибнопозитивних результатів МРТ-маммографії її слід проводити протягом 14 днів менструального циклу чи через 4-6 тижнів після відміни гормонозамісних препаратів. Не варто виконувати МРТ-маммографію протягом перших 2 тижнів після біопсії або оперативного втручання.

Особливостями проведення МРТ-маммографії у вагітних є те, що її виконання у I триместрі не пов'язане з підвищеним ризиком розвитку вад плода. Однак це дослідження не слід рутинно призначати для обстеження вагітних, оскільки потрібно враховувати користь-ризик. За необхідності проведення МРТ у період грудного вигодовування немає потреби у його перериванні, позаяк після дослідження введений гадоліній виділяється з грудним молоком за 24 години, при цьому тільки 1% препарату адсорбується у кишечнику дитини.

Щорічну МРТ-маммографію рекомендовано проводити молодим жінкам з мутацією гена *BRCA*, з наявністю ущільнення молочної залози, з РМЗ у сімейному анамнезі чи проведенням променевої терапії у віці 10-30 років у зв'язку з лімфомою Ходжкіна. Скринінгову МРТ молочної залози у пацієнток групи високого ризику розвитку РМЗ слід починати з 30 років або на 5 років раніше, якщо був виявлений РМЗ у родички, а також через 8 років після закінчення опромінення незалежно від віку.

Отже, МРТ-маммографія є найбільш чутливим методом променевої діагностики РМЗ та заміною стандартній маммографії й УЗД.



Лікар-онкогінеколог КНП «Прикарпатський клінічний онкологічний центр Івано-Франківської обласної ради», кандидат медичних наук Роксана Ріфкатівна Чуприна висвітлила проблему профілактики та лікування лімфокіст після тазової лімфаденектомії у пацієнток із карциномою шийки матки та ендометрія.

— Лімфокісти — це найчастіше ускладнення розширених хірургічних втручань при злоякісних новоутвореннях ділянки таза. Об'єм і тривалість лімфореї та ризик утворення лімфокіст залежать від обсягу радикального хірургічного втручання. У середньому об'єм лімфореї в перших 3 доби післяопераційного періоду складає 80 мл/добу. У хворих на карциному шийки матки II стадії та тіла матки II стадії зростання частоти виникнення лімфокіст пов'язано з радикальним висіченням кардинальних і крижово-маткових зв'язок, де локалізується потужний колектор відвідних лімфатичних судин сечового міхура та прямої кишки. Ризик формування лімфокіст збільшується при використанні передопераційного дистанційного опромінення та при множинних метастазах у здухвинних лімфатичних колекторах.

Діагностика лімфатичних ускладнень проводиться за оцінкою скарг пацієнтки, даними клінічного обстеження, фістулографії, радіоізотопної лімфографії, прямої контрастної лімфографії, КТ, МРТ, фарбування лімфатичних судин при внутрішньошкірному введенні барвників, а також при клінічному, біохімічному дослідженні рідини з порожнини лімфокісти після проведеної пункції. Наявність білка і клітинний склад — одні з основних лабораторних ознак досліджуваної рідини лімфатичного походження. Вирішальне значення у виявленні лімфокіст мають дані анамнезу (лімфаденектомія), УЗД та пункція інфільтрату.

Диференційна діагностика лімфокіст проводиться з параметритом, метастазами пухлини в лімфатичних вузлах чи параметральній клітковині, гематомою заочеревинного простору, абсцесом.

Основною причиною утворення лімфокіст є наявність порожнини та функціонування судин, які забезпечують притік лімфи. Стінками лімфокісти є листки широкіх зв'язок m. iliopsoas, магістральні судини таза, сечовід і сечовий міхур. Вміст лімфокісти у більшості хворих розсмоктується протягом 7-10 днів післяопераційного періоду. Але коли лімфа продовжує надходити, в порожнині осідає фібрин та утворюється сполучнотканнна капсула, з якої потім формується стінка кісти.

У патогенезі розвитку лімфокіст відіграє роль травми-зація лімфатичних судин або лімфатичних вузлів з витіканням лімфи в обмежену порожнину та постійне надходження великої кількості лімфи (збільшення фільтрації лімфи в результаті реперфузійного синдрому венозної недостатності, тромбозу вен), що призводить до збільшення тиску в замкнутому просторі.

Найчастішими скаргами пацієнтів є тупий ниючий біль у ділянці лімфокісти, набряк нижньої кінцівки з відповідного боку, набряк у ділянці лобка, рідше виникають дизурія та порушення дефекації. При інфікуванні лімфокісти виникає різкий біль у відповідній половині живота та підвищення температури тіла.

Варіантами лікування лімфокіст є консервативна терапія, проведення пункції (вагінально, трансабдомінально) та хірургічне видалення. Якщо розмір лімфокісти <100 мл, перевагу слід надавати консервативному лікуванню, а при розмірі >100 мл можна призначити консервативну терапію, пункцію лімфокіст і хірургічне висічення. Якщо наявність лімфокісти розміром >100 мл не супроводжується скаргами, необхідно призначити консервативне лікування або провести пункцію. Однак за наявності скарг рекомендовано виконувати пункцію лімфокісти або хірургічне втручання незалежно від її розмірів. Операцію слід проводити за наявності вторинних ускладнень або неефективності пункції лімфокісти.



Консервативне лікування пацієнтів є тривалим (від 1 до 3 місяців) та найбільш ефективне при невеликих лімфокістах — до 8 см. Такі пацієнти перебувають під наглядом лікаря до зникнення кістозних утворень з паралельним проведенням консервативного лікування (застосування венотоніків, лімфотоніків, ангіопротекторів, протизапальних і протинабрякових препаратів).

Пункція лімфокіст (вагінально, трансабдомінально) проводиться до формування щільної фіброзно-склеротичної капсули. Деяким хворим після пункції вводять підключичний катетер, який залишається на 5-7 днів. При невеликих розмірах лімфокісти можливе склерозування порожнини різними агентами (етанол, повідон-йод, тетрациклін, доксициклін, блеоміцин і фібриновий клей).

У разі неефективності консервативного лікування спостерігають стійкі набряки нижніх кінцівок із проявами здавлення клубових судин, ознаками кишкової непрохідності, наявності гідронефрозу та нагноєння лімфокісти. Метою оперативного втручання є розкриття порожнини й адекватне її дренирування. Не потрібно намагатися видалити всю лімфокісту, оскільки є високий ризик травмизації сечового міхура та клубових вен, які фактично формують нижню та задню стінку порожнини кісти.

Отже, вторинні ускладнення тазових лімфокіст подовжують та ускладнюють післяопераційний період і погіршують результат лікування. Тому велике значення у зниженні частоти виникнення лімфокіст має адекватне стадіювання,

передопераційна ідентифікація початкових стадій раку шийки матки, карциноми ендометрія, при яких частота лімфогенного метастазування становить близько 1% та не потребує проведення пангістеректомії.

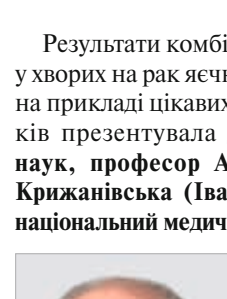


У рамках конференції власним досвідом виконання різних панкреатодигестивних анастомозів при панкреатодуоденальній резекції поділився **доктор медичних наук, професор Олександр Борисович Кутівий** (ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»), який зазначив, що перспективою хірургічного лікування хворих з пухлинами періампулярної зони є рання діагностика патологічного процесу та вдосконалення техніки виконання операції.

Про особливості застосування черешкірних черезпечінкових втручань, які є ефективним способом відведення жовчі при пухлинній обструкції біліарної системи, розповів **доктор медичних наук, професор Олексій Васильович Лукавецький** (Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького).



Акцент на хірургічній тактиці лікування при фолікулярних неоплазіях шитоподібної залози зробив **доктор медичних наук, професор Василь Дмитрович Скрипко** (Івано-Франківський національний медичний університет). Професор підсумував, що проведення тиреоїдектомії є доцільним за наявності фолікулярної неоплазії на фоні багатовузлового зоба. У всіх інших випадках на першому етапі оперативного лікування перевагу слід надавати органозберігаючим операціям, що покращує якість життя пацієнтів.



Результати комбінованих операцій у хворих на рак яєчника III-IVA стадії на прикладі цікавих клінічних випадків презентувала **доктор медичних наук, професор Анна Євстахівна Крижанівська** (Івано-Франківський національний медичний університет).



Про гострий венозний тромбоз як аспект паранеопластичного синдрому розповів **доктор медичних наук, професор Олександр Володимирович Пиптюк** (Івано-Франківський національний медичний університет).



Тему персоналізованого підходу до терапії *BRCA*-асоційованого РМЗ,

який базується на діагностиці генетичної схильності до захворювання, що дозволяє визначити тактику лікування онкологічних хворих, ризик розвитку рецидиву й тактику ведення пацієнтів, які є носіями мутації, висвітлив **кандидат медичних наук Микола Федорович Анікусько** (КНП «Київський міський клінічний онкологічний центр»).



У світлі останніх клінічних досліджень про сучасні можливості таргетної терапії резектабельного недрібноклітинного раку легені з мутаціями *EGFR* розповів **кандидат медичних наук Ярослав Васильович Шпарик** (КНП ЛОР «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр»). Про перспективи в онкології повідомили іноземні фахівці: **Елі Какіашвілі, Охад Ронен, Ассі Дробот** (Ізраїль), **Ахмет Гонгор, Елнур Сахібов** (Туреччина), **Жако Фестекян** (США).

Цікаві доповіді, які були представлені у рамках міжнародної науково-практичної конференції «Онкологія — від фундаментальних досліджень до нових лікувальних підходів», збагатили досвід усіх учасників заходу.

Підготувала **Ірина Пікалюк**

Набута гемофілія А: недостатньо діагностований і недостатньо керований стан

Набута гемофілія А (НГА) є геморагічним розладом, спричиненим аутоімунним процесом. При ньому аутоантитіла атакують власний фактор згортання крові VIII (FVIII). Це рідкісне, але потенційно смертельне захворювання. На відміну від вродженої гемофілії, НГА характеризується раптовою появою аутоантитіл, які нейтралізують FVIII. Дані епідеміологічних досліджень свідчать, що НГА зазвичай розвивається у пацієнтів старшої вікової групи (понад 60 років). У деяких випадках аутоантитіла до FVIII виникають наприкінці вагітності або після пологів.

Приблизно у половині випадків НГА є ідіопатичною, у решті пов'язана з різними супутніми захворюваннями, такими як онкологічні, інфекційні, аутоімунні, а також із застосуванням певних медикаментів. У дітей НГА виникає вкрай рідко. Крім того факту, що НГА переважно розвивається в осіб старшого віку, перебіг захворювання також має специфічні симптоми, які відрізняють його від класичної вродженої гемофілії, зокрема специфічність кровотеч. Так, класична гемофілія зазвичай супроводжується спонтанними кровотечами в суглоби, тоді як при НГА найпоширенішим типом кровотечі є великі підшкірні гематоми, кровотечі зі слизових оболонок (із шлунково-кишкового та сечостатевого тракту). Внутрішньочерепні крововиливи виникають рідко, але часто асоціюються з летальним результатом.

Клінічний випадок

У Єгипетському журналі внутрішньої медицини D.M. El Demerdash та співавт. (2022) представили клінічний випадок. 32-річна жінка була госпіталізована в акушерський стаціонар з приводу пологів [2]. Після пологів у пацієнтки виникла сильна вагінальна кровотеча. Рівень гемоглобіну знизився з 11,0 до 6,8 г/дл. Пацієнтці виконали гістеректомію, однак її стан продовжував погіршуватися. Її перевели до реанімаційного відділення з діагнозом синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ).

Отримано такі результати лабораторних досліджень: кількість тромбоцитів – 262 000 мм³; активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ) – 68,4 с; вміст продукту розпаду фібрину (FDP) – 20 мг/л (норма <10 мг/л); рівень D-димеру – 1 мкг/мл.

Враховуючі супутні клінічні симптоми та результати лабораторних досліджень, було вирішено провести додаткові лабораторні тести. При цьому отримано

такі результати: мікс-тест – 67 с; рівень FVIII – 4% (норма 70-150%); рівень інгібітора до FVIII – 10 одиниць Бетезда (БО; норма <0,6 БО); рівень FIX – 103,9% (норма 70-120%); фактор фон Віллебранда – 89,5% (норма 50-160%).

Відповідно до отриманих результатів лабораторних досліджень та на підставі клінічних симптомів пацієнтці було встановлено діагноз післяпологова НГА (рис.).

Виявлення НГА

Загалом НГА є недостатньо діагностованим і, отже, недостатньо керованим станом, що пов'язано з кількома ключовими факторами. Так, одним з основних чинників затримки діагностики та лікування НГА є те, що цей стан часто спостерігається у пацієнтів похилого віку. Вони, як відомо, мають вищий ризик супутніх захворювань, у тому числі інших захворювань крові, через що НГА легше пропустити. Важливо зазначити, що ця проблема характерна для діагностики будь-якого розладу, який проявляється в пізньому віці із захворюваннями, що, ймовірно, можуть бути пов'язані з іншою наявною супутньою патологією. Другим важливим фактором пізнього виявлення НГА є погана обізнаність медичного персоналу із цим захворюванням. Практично всі медичні працівники знають про вроджену гемофілію, тоді як про НГА поінформовані небагато медичних співробітників, оскільки це рідкісна патологія.

У American Journal of Hematology R. Kruse-Jarres та співавт. (2017) вказали два клінічні варіанти, при яких слід запідозрити НГА:

- нещодавно виникла патологічна кровотеча з ізольованим подовженим АЧТЧ і нормальним протромбіновим часом, особливо в осіб похилого віку, а також у жінок після пологів;

- відсутність симптомів кровотечі з ізольованим подовженим АЧТЧ, даними мікс-тесту, які відповідають НГА, і негативним результатом тесту на вовчаковий антикоагулянт, незважаючи на відсутність антикоагулянтної терапії [3].
- Відповідно до сучасних рекомендацій, при підозрі на НГА слід призначити повне лабораторне обстеження на гемофілію.

Принципи лікування НГА

При веденні пацієнта з НГА потрібно враховувати кілька принципів. По-перше, це контроль і профілактика будь-якої значної кровотечі. Так, у пацієнтів з НГА може не спостерігатися епізоду гострої кровотечі під час встановлення діагнозу, і в цьому випадку контроль гемостазу не є нагальною потребою. Однак при значній кровотечі терапія обов'язкова.

Рекомендовані варіанти контролю кровотечі:

- введення шунтуючих препаратів: рекомбінантного фактора VIIa (rFVIIa) або концентрату активованого протромбінового комплексу (aPCC);
- застосування рекомбінантного свинячого фактора VIII (grFVIII).

rFVIIa вводять болюсно по 90 мкг/кг маси тіла через кожні 2 години. У разі легкої кровотечі може бути достатньо застосування однієї або двох доз rFVIIa. Після досягнення гемостазу інтервал між введеннями можна послідовно збільшувати – 4, 6, 8 або 12 годин, залежно від наявних показань. При цьому також важливо зазначити, що rFVIIa дає змогу контролювати симптоми кровотечі лише локально, в місці ушкодження судин.

aPCC містить фактори II, VII, IX, X і VIII а й антикоагулянт (протеїни C і S) у фізіологічному балансі. Відповідно до наявних рекомендацій, aPCC вводять внутрішньовенно у діапазоні 50-100 одиниць/кг через кожні 8-12 год. Важливо не перевищувати максимальну добову дозу, яка складає 200 одиниць/кг, оскільки це може бути пов'язано з ризиком розвитку венозної тромбоемболії або ДВЗ-синдрому.

grFVIII також можна призначити пацієнткам з НГА, оскільки людські аутоантитіла проти FVIII мають низьку перехресну реактивність зі свинячим FVIII. Рекомендована доза препарату складає 200 ОД/кг.

Таким чином, НГА є рідкісним, але потенційно небезпечним захворюванням, що характеризується раптовою появою аутоантитіл до FVIII, які нейтралізують його дію. Хоча це захворювання зазвичай розвивається у пацієнтів старшої вікової групи, воно може також виникати наприкінці вагітності або в післяпологовий період. Лікування НГА є складним та потребує не лише індивідуального, а й комплексного підходу залежно від першопричини розвитку цього захворювання.

Література

1. Lai R. Acquired Hemophilia A: An Underdiagnosed and Undermanaged Condition. RareDiseaseAdvisor. 2022 March 1.
2. El Demerdash D.M., Ayad A., Tawfik N. Acquired hemophilia A (AHA): underreported, underdiagnosed, undertreated medical condition. Egypt J Intern Med. 2022; 34(1): 12. Doi: 10.1186/s43162-021-00074-9.
3. Kruse-Jarres R., Kempton C.L., Baudo F. et al. Acquired hemophilia A: updated review of evidence and treatment guidance. Am J Hematol. 2017; 92(7): 695-705. Doi: 10.1002/ajh.24777.

Підготувала **Анна Хиць**

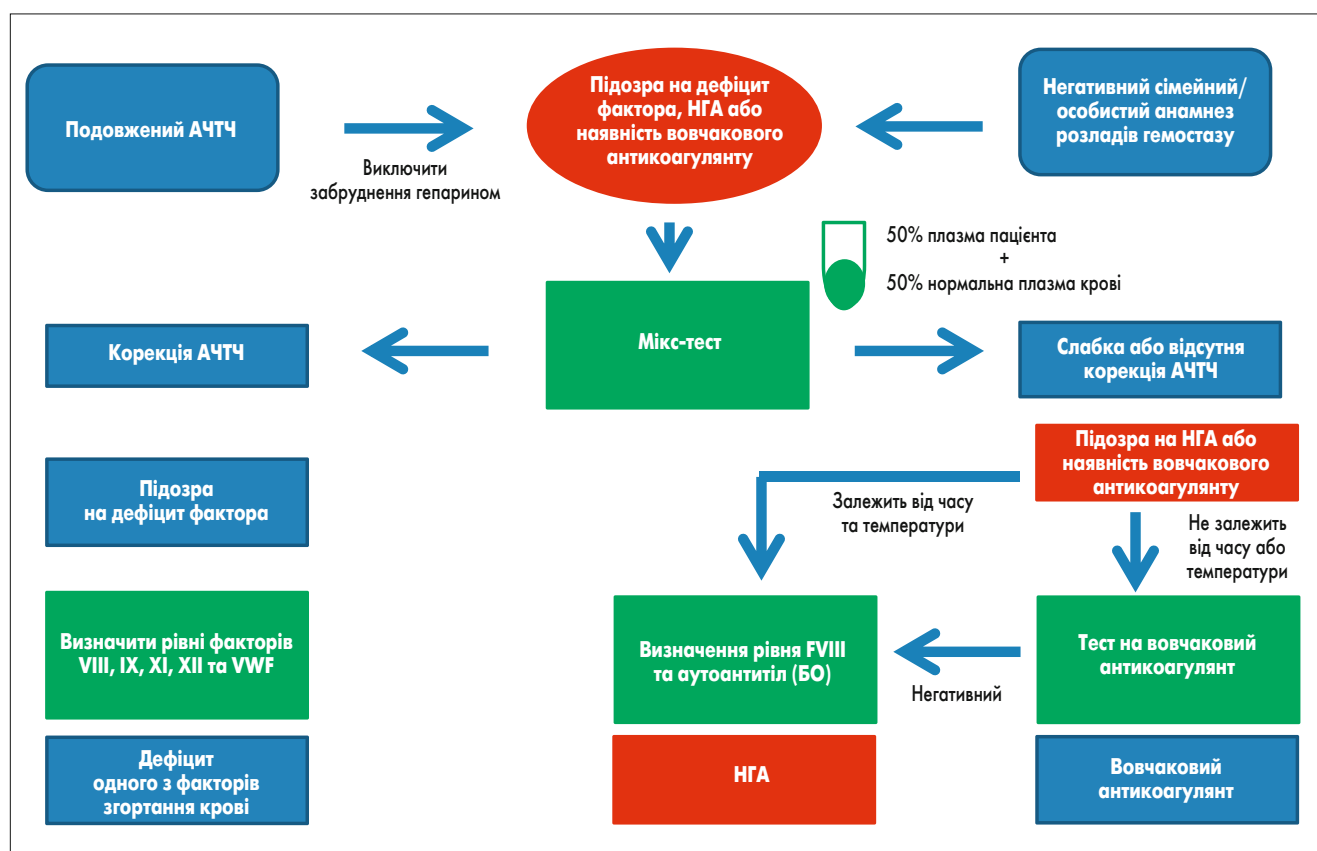


Рис. Діагностика НГА (El Demerdash D.M. et al., 2022)

WVF – фактор фон Віллебранда.

Українців навчатимуть онкосвідомості в YouTube

Національний інститут раку запустив всеукраїнський інформпроект «ОНКОсвідомість» для підтримки українців у боротьбі з раком



Щороку в Україні діагностують близько 120 тис. нових випадків захворювання на рак, а смертність від нього становить понад 55 тис. щорічно. За даними Національного канцер-реєстру, впродовж останніх років найчастіше виявляють рак молочної залози, легені, колоректальний рак і рак передміхурової залози. Чоловіки хворіють на 19% частіше за жінок. Через війну на 2023 рік прогнози також невтішні, а причинами є невчасне обстеження населення, недоступність медичної допомоги чи неможливість дотримуватися здорового способу життя й уникати стресів. Ще однією причиною та проблемою є необізнаність, непоінформованість і невідомість українців у питаннях своєчасного виявлення й лікування раку. Щодня пацієнти та їхні родичі стикаються з відсутністю професійної інформації щодо захворювання на рак, інтернетом шириться велика кількість некоректних даних і відвертих міфів, а актуальна інформація щодо сучасних та ефективних методів лікування не завжди доступна. Для розв'язання проблеми якісного інформування українців Державне некомерційне підприємство (ДНП) «Національний інститут раку» запустило інформаційний YouTube-проект «ОНКОсвідомість» (<https://www.youtube.com/@onkosvidomist>).



«ОНКОсвідомість» — це цикл відеопрограм, у яких провідні фахівці, досвідчені лікарі ДНП «Національний інститут раку» надають вичерпні відповіді на часті запитання пацієнтів і їхніх родичів, розвінчують міфи та дають корисні поради. Проект покликаний насамперед підвищити онкообізнаність населення, а також онконастороженість лікарів.

«ОНКОсвідомість» дозволить розширити межі обізнаності, надавши тисячам українців спеціалізовану інформацію про рак. У випусках можна отримати вичерпні відповіді не тільки про своєчасну діагностику раку, а й про те, як і коли необхідно її здійснювати, як стабілізувати психічний стан хворого, як обрати свого лікаря та не помилитися в терапії.



Перший цикл програм розроблено напередодні місяця обізнаності про колоректальний рак за підтримки міжнародної фармацевтичної компанії «Серв'є». Сім інформаційних програм про колоректальний рак будуть з'являтися щодня протягом тижня на YouTube-каналі проекту <https://www.youtube.com/@onkosvidomist>.



Олена Єфіменко, в.о. генеральної директорки ДНП «Національний інститут раку»



Колоректальний рак посідає у світі провідні позиції серед онкологічних хвороб: 1,8 млн нових випадків і близько 800 тис. випадків смерті було зафіксовано минулого року.

«За даними Національного канцер-реєстру колоректальний рак посідає друге місце у структурі захворюваності та смертності в Україні. Щороку вперше виявляють близько 15 тис. нових випадків захворювання. З уперше виявлених пацієнтів одного року не проживає близько 25%. Ми маємо говорити з людьми про рак. Відверто, прозоро, постійно, свідомо. Говорити, щоб якісно проінформувати та своєчасно виявити, говорити, щоб підтримати, говорити, щоб допомогти побороти», — розповідає Олена Єфіменко, виконувачка обов'язків генеральної директорки ДНП «Національний інститут раку».

«Онкологія для «Серв'є» є пріоритетним напрямом діяльності з фокусом на інноваційність та терапію важковиліковних видів раку, — говорить Фредерік Фуйю, генеральний директор «Серв'є Україна». — Сьогодні разом з Національним інститутом раку ми



Фредерік Фуйю, генеральний директор «Серв'є Україна»

запускаємо проєкт, щоб допомогти тисячам українців дізнатись більше необхідної інформації про колоректальний рак. Ми віримо, що це допоможе пацієнтам та їхнім родичам зорієнтуватись у подальших кроках щодо



Андрій Шипко, перший заступник директора ДНП «Національний інститут раку»

діагностики, лікування, зміни способу життя та інше, а лікарям надасть можливість покращити ефективність спілкування з пацієнтами».

«У проєкті «ОНКОсвідомість» ми з лікарями Національного інституту раку свідомо та простими словами розповідаємо про рак. Ми просимо кожного переглянути уважно перший цикл програм, поширити серед знайомих, привернути увагу друзів, адже це стоїть на шляху нашої країни здоровою. Тільки разом можна наблизити перемогу над раком. І чекайте наступних випусків», — ділиться Андрій Шипко, перший заступник директора ДНП «Національний інститут раку», один з авторів і ведучий програм.

Наступні цикли програм проєкту «ОНКОсвідомість» будуть присвячені раку молочної залози, легені, передміхурової залози, шлунка та підшлункової залози, раку шкіри та ін. Цикли виходитимуть періодично, через кожні 2 місяці.



Електронні версії усіх друкованих видань
Видавничого дому «Здоров'я України»
на одному сайті!

Ми у соцмережах:



[@MedicnaGazetaZdorovaUkraini](https://www.facebook.com/MedicnaGazetaZdorovaUkraini)



t.me/HealthUAcom



[@healthUAcom](https://twitter.com/healthUAcom)



Ефективність та безпека неоад'ювантно-ад'ювантною або ад'ювантною терапії пембролізумабом при прогресуючій меланомі

Пембролізумаб (Кітруда®) – препарат гуманізованих моноклональних антитіл, що блокує взаємодію між рецептором білка програмованої клітинної смерті 1 (PD-1) та його лігандами PD-L1 і PD-L2. Пембролізумаб є першим протипухлинним препаратом, схваленим Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) для лікування пацієнтів з нерезектабельними і метастатичними солідними пухлинами (незалежно від їх локалізації чи гістологічного типу) з певними генетичними аномаліями. Результати сучасних досліджень продемонстрували, що пембролізумаб є ефективним при лікуванні пацієнтів з меланою III або IV стадії після хірургічного втручання. Застосування цього препарату покращує прогноз і якість життя пацієнтів, а також знижує ризик розвитку рецидивів.

Пацієнти з меланою III або IV стадії, які перенесли хірургічне лікування, залишаються у групі високого ризику виникнення рецидиву захворювання. Результати трьох раніше проведених рандомізованих досліджень засвідчили, що ці пацієнти отримали користь від ад'ювантною терапії препаратами моноклональних антитіл (ніволумаб або пембролізумаб) порівняно з відсутністю лікування чи попередньою стандартною ад'ювантною терапією (інтерферон- α 2b або іпілімуаб) [1-3].

Клінічні переваги застосування анти-PD-1 в ад'ювантній терапії ґрунтуються на тому, що блокування PD-1 викликає системну протипухлинну відповідь, це призводить до елімінації мікрометастазів меланою протипухлинними T-клітинами. Відомо, що зв'язування PD-L1 і PD-L2 із рецептором PD-1, який міститься у T-клітині, інгібує проліферацію T-клітин і продукцію цитокінів [4]. У пухлині відбувається активація PD-L1 та PD-L2, і передача сигналів цим шляхом може сприяти гальмуванню активного T-лімфоцитарного контролю пухлин. Відповідно анти-PD-1 (пембролізумаб) зв'язує рецептори PD-1 і блокує їх взаємодію з PD-L1 і PD-L2, запускаючи інгібування імунної відповіді, опосередкованої PD-1, зокрема й протипухлинної [5-6].

Для того щоб імунотерапія спрацювала, пухлина має бути імуногенною та доступною для розпізнавання: вона повинна представляти на своїй поверхні змінені власні антигени, які можуть бути розпізнані T-лімфоцитами як чужі. Зважаючи на такий механізм дії, резекція основної маси пухлини разом з лімфоцитами, що її інфільтрують, найімовірніше, забере значну частину потенційних протипухлинних T-клітин, які могли б проліферувати після блокади PD-1. Введення антитіл, які блокують PD-1 перед операцією – неоад'ювантна терапія – стало підґрунтям для перевірки гіпотези, що неоад'ювантна терапія може активувати більше протипухлинних T-клітин і поліпшити клінічні результати, ніж введення тієї ж кількості препарату після хірургічного втручання [7, 8]. Імовірно, що підсилення експозиції T-клітин на пухлинні антигени також може відігравати певну роль. Щоб перевірити, чи забезпечить анти-PD-1 терапія до і після операції кращі результати, ніж введення препарату лише після операції, було розроблено дослідження Південно-західної онкологічної групи (SWOG) з вивчення раку S1801 за участю пацієнтів з клінічно верифікованою меланою III або IV стадії. Основними кінцевими точками представленого рандомізованого клінічного дослідження II фази були безрецидивна виживаність, виживаність з подіями, що включали постхірургічний рецидив, а також прогресування захворювання та токсичні ефекти до початку ад'ювантної терапії.

Методи

З лютого 2019 по травень 2022 року в дослідження було включено пацієнтів віком від 18 років, які мали гістологічно підтверджену шкірну, акральну або мукозальну меланому, клінічно виявлену та виміряну згідно з критеріями оцінки відповіді для солідних пухлин (RECIST) [9]; меланому III стадії або олігометастатичну резектабельну меланому IV стадії (M1a, M1b і M1c). Не включали пацієнтів з локальними рецидивами в хірургічній рубці від первинної меланою. Локалізація мала бути підтверджена гістологічно за допомогою неексцизійної біопсії. Тип і ступінь хірургічного втручання були попередньо визначені для всіх пацієнтів. Хірургічне втручання призначали пацієнтам, які були рандомізовані в групу неоад'ювантно-ад'ювантної терапії за даними рентгенографії.

Пацієнти могли отримувати попередню ад'ювантну терапію (крім імунотерапії) або променевою терапію. Візуалізаційні обстеження були проведені протягом 42 днів до рандомізації з метою документації стану меланою пацієнта при зарахуванні у дослідження. Пацієнти з наявністю вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ) мали право на участь у дослідженні за умови стабільного й адекватного рівня CD4 (≥ 350 клітин на мм³) та вірусного навантаження ВІЛ у сироватці крові $< 25 000$ МО/мл незалежно від того, чи отримували вони противірусну терапію. Основними критеріями виключення були попередня імунотерапія меланою, активна автоімунна хвороба пацієнтів, які отримували системне лікування протягом 2 років до включення в дослідження, увеальна меланома та будь-які метастази в мозку в анамнезі.

Оцінка рецидиву дослідником базувалася на методах візуалізації або фізикальному обстеженні, а при можливості підтверджувалася біопсією. Клінічну оцінку та візуалізацію всього тіла проводили через кожні 3 місяці протягом перших 2 років,

потім – через кожні 6 місяців. Візуалізацію мозку виконували щорічно протягом 5 років, але статус без рецидиву захворювання та загальну виживаність необхідно моніторити до 10 років. Побічні реакції оцінювали з використанням загальних термінологічних критеріїв NCI щодо побічних явищ (версія 5.0). У групі неоад'ювантно-ад'ювантної лікування використовували критерії RECIST (версія 1.1.9) для клінічної оцінки протипухлинної активності трьох доз пембролізумабу в неоад'ювантному режимі.

Результати

Загалом до дослідження було включено 313 пацієнтів, з яких 154 були розподілені до групи неоад'ювантно-ад'ювантної терапії та 159 – ад'ювантної терапії. Безпеку оцінювали у пацієнтів, які згідно з протоколом отримали хоча б одну дозу досліджуваного препарату. Характеристики пацієнтів при рандомізації були подібними в обох групах як за статтю, так і расовою й етнічною належністю. Серед усіх включених у дослідження пацієнтів 2 із групи неоад'ювантно-ад'ювантної терапії і 7 із групи ад'ювантної терапії не отримали жодного призначеного лікування через відкликання згоди.

Медіана тривалості спостереження становила 14,7 місяця в обох групах. Відмічено 105 подій (38 в групі неоад'ювантно-ад'ювантної терапії і 67 – ад'ювантної лікування). Виживаність без рецидиву була вірогідно довшою у групі неоад'ювантно-ад'ювантної терапії, ніж у групі ад'ювантної лікування ($p=0,004$ за логранговим критерієм). За даними знакового аналізу дворічна безрецидивна виживаність становила 72% (95% довірчий інтервал 64-80) у групі неоад'ювантно-ад'ювантної терапії та 49% (95% довірчий інтервал 41-59) у групі ад'ювантної лікування (рис.). На момент отримання проміжних даних було зареєстровано 36 випадків смерті (14 у групі неоад'ювантно-ад'ювантної лікування та 22 у групі ад'ювантної терапії). Така кількість летальних випадків унеможливило остаточне порівняння груп відносно загальної виживаності.

Міжгрупові відмінності щодо безрецидивної виживаності були послідовними в підгрупах відповідно до базових характеристик. Користь неоад'ювантного застосування пембролізумабу відзначали у всіх підгрупах пацієнтів, однак розміри вибірки в деяких окремих підгрупах були занадто малі, щоб робити висновки. Серед усіх рандомізованих пацієнтів на момент проведення цього аналізу 10 все ще отримували пембролізумаб у неоад'ювантному режимі. Решті 127 (88%) пацієнтів із 144 в групі неоад'ювантно-ад'ювантної терапії та 151 (95%) із 159 осіб у групі ад'ювантної терапії виконано хірургічне втручання. Причинами відміни операції в групі неоад'ювантно-ад'ювантної лікування були відкликання згоди після рандомізації (2 пацієнти), токсичні ефекти (1 пацієнт), прогресування захворювання (12 пацієнтів) та супутні стани (1 пацієнт). Крім того, 1 пацієнт із повною клінічною відповіддю відмовився від хірургічного втручання і продовжував спостереження через 31,5 місяця без ознак захворювання. Пацієнт групи неоад'ювантно-ад'ювантної терапії, який відмовився від операції через токсичні ефекти, не мав рецидиву під час спостереження протягом 65 днів. У групі, що отримувала лише ад'ювантне лікування, 8 пацієнтів відкликали згоду.

У групі неоад'ювантно-ад'ювантної терапії 14 (11%) зі 127 пацієнтів після хірургічного втручання не отримували ад'ювантної терапії з різних причин, включаючи «неоад'ювантні» токсичні

ефекти у 3 пацієнтів (коліт, пневмонія і ревмополіміалгія), прогресування захворювання, виявлене при візуалізації після операції (9 пацієнтів), залишкову хворобу (1 пацієнт), припинення участі через COVID-19 (1 пацієнт), занепокоєння щодо контакту з хворим на COVID-19 (1 пацієнт), а також інше захворювання, виявлене під час операції (2 пацієнти). У групі ад'ювантної терапії 21 (14%) із 151 пацієнта її не отримували. Двоє пацієнтів відмовилися від прийому ад'ювантної терапії. Іншими причинами були прогресування захворювання, виявлене при візуалізації після операції (16 пацієнтів), залишкова хвороба (2 пацієнти) та затримки, пов'язані з променевою терапією (1 пацієнт). Застосування ад'ювантної променевої терапії перед ад'ювантним введенням пембролізумабу було подібним в обох групах (2 пацієнти в групі неоад'ювантно-ад'ювантної та 1 пацієнт у групі ад'ювантної терапії). На момент проведення аналізу рецидив захворювання мали 9 пацієнтів у групі неоад'ювантно-ад'ювантної лікування та 41 пацієнт із групи ад'ювантної лікування. У групі неоад'ювантно-ад'ювантної терапії 50 пацієнтів завершили всі цикли ад'ювантної лікування, жоден з них не мав подальшого рецидиву захворювання. У групі ад'ювантної терапії 38 пацієнтів завершили всі її цикли, а у 4 (11%) згодом виник рецидив захворювання.

У групі неоад'ювантно-ад'ювантної терапії після завершення неоад'ювантного лікування оцінювали відповідь методами візуалізації. Зі 142 охарактеризованих пацієнтів 9 (6%) мали повну відповідь за даними візуалізаційних методів, а 58 (41%) – часткову відповідь. Огляд патофізіологічних звітів після неоад'ювантної терапії показав, що 28 (21%) зі 132 пацієнтів мали повну відповідь (відсутність життєздатної пухлини). Один пацієнт із повною відповіддю за даними візуалізаційних методів відмовився від операції і не мав рецидиву після 31 місяця спостереження.

Зі 152 пацієнтів у групі неоад'ювантно-ад'ювантної терапії, які отримали принаймні одну дозу пембролізумабу і для яких були доступні дані про несприятливі події, 11 (7%) мали принаймні одну побічну реакцію (ПР) 3 або 4 ступеня, котру дослідники пов'язували із введенням пембролізумабу. Із 127 пацієнтів, яким виконали визначену протоколом операцію після неоад'ювантної терапії і для яких були доступні дані про несприятливі події, 9 (7%) мали принаймні одну ПР 3 або 4 ступеня, котру дослідники пов'язували з хірургічним втручанням. 3-поміж 141 пацієнта в групі ад'ювантної терапії після проведеної протокольної резекції, для яких були доступні дані про несприятливі події, 5 (4%) мали принаймні одну ПР 3 ступеня, що була визнана дослідниками як пов'язана з хірургічним втручанням. Не було відзначено ПР 4 ступеня, пов'язаних із хірургічним втручанням. Частота ПР 3 ступеня або вище під час ад'ювантної терапії була подібною в обох групах: 12% у групі неоад'ювантно-ад'ювантної терапії і 14% – ад'ювантної. В обох групах не зафіксовано жодних нових токсичних ефектів, спричинених введенням пембролізумабу, а також летальних випадків, які дослідники пов'язували із застосуванням препарату.

Висновки

У представленому рандомізованому дослідженні II фази за участю пацієнтів з резектабельною меланою III або IV стадії частка пацієнтів з дворічною безрецидивною виживаністю була на 23% більша у групі, що отримувала пембролізумаб у неоад'ювантному й ад'ювантному режимах, ніж у групі ад'ювантної терапії. У групі неоад'ювантно-ад'ювантної лікування прогресування захворювання або токсичні ефекти, що унеможлилювали хірургічне втручання, виявлені у менш ніж 10% пацієнтів, а загальна частота токсичних ефектів 3 або 4 ступеня була нижчою, ніж у дослідженнях, присвячених неоад'ювантному використанню інгібітора контрольних точок імунної відповіді анти-PD-1 та антигену 4 цитотоксичних T-лімфоцитів (CTLA-4) [8, 10].

Дані представленого дослідження демонструють, що терміни введення інгібітора контрольних точок імунної відповіді відносно хірургічного втручання можуть мати великий вплив на результати лікування, навіть якщо в обох досліджуваних групах проведена однакова системна терапія [10, 11]. Отримані результати в поєднанні з розумінням механізму дії блокатора PD-1 підтверджують, що неоад'ювантне введення функціонально інгібує контрольну точку імунної відповіді до того, як протипухлинні T-клітини будуть видалені хірургічно. Таким чином, отримані дані розширюють масив знань про використання неоад'ювантної терапії в онкології, коли серед пацієнтів з резектабельною меланою III та IV стадії ті, хто отримував пембролізумаб як неоад'ювантну терапію з подальшою ад'ювантною терапією, мали довшу безрецидивну виживаність, ніж особи, які отримували препарат лише в ад'ювантному режимі.

Реферативний огляд Patel S.P., Othus M., Chen Y. et al. Neoadjuvant-Adjuvant or Adjuvant-Only Pembrolizumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med. 2023; 388: 813-23. Doi: 10.1056/NEJMoa2211437.

Підготувала Валентина Момот

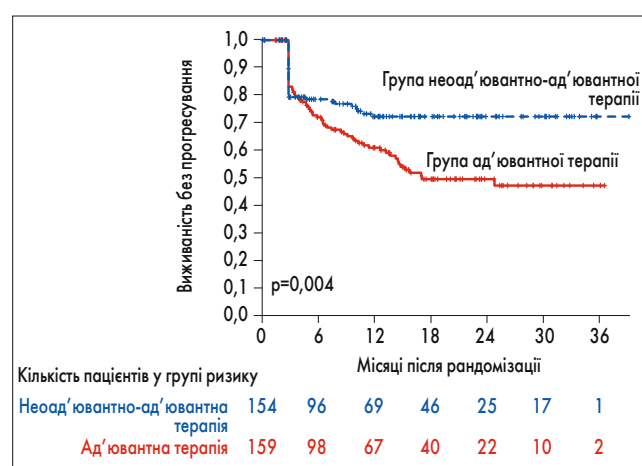


Рис. Порівняння виживаності без прогресування у групах неоад'ювантно-ад'ювантної та ад'ювантної терапії за методом Каплана – Маєра

Спадковий рак шлунково-кишкового тракту: клінічні практичні рекомендації ESMO щодо діагностики, лікування та подальшого спостереження

Знання про генетичну схильність до раку шлунково-кишкового тракту постійно поглиблюються з виявленням нових генів. Подібним чином краще розуміння зв'язку генотип/фенотип у пацієнтів із синдромом Лінча (LS) або сімейним аденоматозним поліпозом (САП) уможливує надання індивідуалізованих рекомендацій щодо спостереження. Крім того, було показано, що визначення молекулярного профілю хворих на рак може мати вплив на таргетну терапію, таку як імунотерапія. Фахівці, які займаються лікуванням пацієнтів із пухлинами шлунково-кишкового тракту, повинні бути ознайомлені з основними спадковими раковими синдромами та направляти пацієнтів до спеціалізованих онкологічних відділень для належного генетичного консультування та вирішення конкретних проблем, пов'язаних із кожним випадком генетичної схильності.

Синдром спадкового неполіпозного колоректального раку (синдром Лінча) Поширеність і пенетрантність

LS становить 1-3% усіх діагностованих випадків колоректального раку (КРР). Це спричинено мутаціями зародкової лінії в одному з генів відновлення невідповідності (*MMR* – *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* або *PMS2*) чи в молекулі адгезії епітеліальних клітин (*EPCAM*, яка викликає епігенетичне мовчання *MSH2*) і успадковується за аутосомно-домінантним типом. Понад 70% мутацій ідентифікуються в *MLH1*, *MSH2* або *EPCAM* у пухлинах з мікросателітною нестабільністю (*MSI*).

LS характеризується підвищеним ризиком появи КРР (30-73%) і злоякісних новоутворень інших органів поза ободовою кишкою, таких як ендометрій (30-51%), яєчники (4-15%), шлунок (до 18%), тонка кишка (3-5%), сечові шляхи (2-20%), підшлункова залоза (4%), головний мозок. Носії патогенних варіантів генів *MLH1* і *MSH2* мають значно вищий ризик розвитку КРР у молодшому віці на момент встановлення діагнозу порівняно з носіями патогенних варіантів *MSH6* або *PMS2*. Кумулятивна захворюваність на рак ендометрія та сечових шляхів вища у носіїв *MSH2*. Дані про оцінку ризику раку для носіїв *EPCAM* поки обмежені.

Історично склалося так, що два клінічних фенотипи LS були описані в осіб із зародковими патогенними варіантами гена *MMR*, які поєднуються із пухлинами центральної нервової системи (синдром Тюрко) або шкірних залоз (синдром Муїра – Торре). Нещодавно третій фенотип, що називається

конституційним, або двоалельним дефіцитом *MMR* (*CMMRD*), був описаний у тих осіб, які є гомозиготними або складними гетерозиготами для патогенних варіантів гена *MMR*. Він характеризується плямами на шкірі кольору кави з молоком і пухлинами, що виникають у дитинстві.

Клінічна та молекулярна діагностика

Зміни в генах *MMR* призводять до накопичення помилок під час реплікації ДНК, особливо в повторюваних послідовностях, відомих як мікросателіти, спричиняє *MSI* в асоційованих із LS пухлинах. Через зміни в генах *MMR* у пухлинах LS може бути відсутня експресія відповідного білка *MMR* (перевірено імуногістохімічним – ІГХ – фарбуванням). ІГХ-тест на *MMR* у пухлинах КРР має чутливість і специфічність 94 і 88% відповідно і сильно корелює зі статусом *MSI*.

Клінічні критерії, що використовуються для ідентифікації осіб із ризиком розвитку LS, такі як критерії Amsterdam II і переглянуті рекомендації Bethesda, базуються на віці та сімейному анамнезі раку (табл. 1).

Через обмежену чутливість і специфічність клінічних критеріїв було запропоновано ширший молекулярний ІГХ-скринінг КРР з *MMR* та/або *MSI* за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (рис.). Було показано, що універсальний ІГХ-тест на *MMR* пухлини у пацієнтів з КРР є більш чутливим за рекомендації Bethesda для ідентифікації осіб із ризиком LS (100 проти 87,8%). Крім того, клінічні критерії дедалі більше поступаються універсальному ІГХ-тесту на *MMR* завдяки ролі *MSI*

як біомаркера для прогнозування хорошої відповіді на лікування інгібіторами імунних контрольних точок у пацієнтів із прогресуючим раком. Генетичне тестування зародкових мутацій можна розглядати у пацієнтів, які відповідають критеріям Amsterdam, незалежно від статусу *MMR*. Якщо доступне мультигенне панельне тестування, гени *MUTYH*, *POLE* і *POLD1* можна додати до генів *MMR*, особливо в осіб, у яких пухлину діагностовано у віці до 50 років (клас рекомендацій III; рівень доказовості С).

Колоноскопічне спостереження. Була продемонстрована прискорена послідовність аденоми-карциноми в осіб із LS. Періодичне колоноскопічне спостереження дозволяє видалити поліпи та діагностувати ранню стадію КРР. Колоноскопія, що проводиться через кожні 3 роки, дає змогу знизити захворюваність на КРР і смертність на 62 і 66% відповідно, тоді як частіші скринінгові обстеження асоціюються з ранньою стадією КРР на момент діагностики та зниженням смертності від КРР до 72%. Оскільки діагностика КРР в осіб із LS у віці до 25 років малоімовірна, а ризик КРР у носіїв мутацій генів *MSH6* і *PMS2* значно нижчий, ніж *MLH1* і *MSH2*, початок колоноскопічного спостереження рекомендується у віці 25 років для носіїв мутацій *MLH1* і *MSH2* та у віці 35 років для носіїв мутацій *MSH6* та *PMS2* (III; С). У всіх випадках слід враховувати вік початку захворювання у наймолодшого члена сім'ї та починати спостереження на 5 років раніше (V; B). Оглядова колоноскопія рекомендована через кожні 1-2 роки особам із LS без симптомів (III; A).

Показано, що хромоендоскопія з індігокарміном додатково до стандартної колоноскопії є значно ефективнішою, ніж лише колоноскопія в осіб із LS. Рекомендується проведення високоякісної колоноскопії у спеціалізованих центрах (IV; C).

Спостереження за шлунком і тонкою кишкою. Немає чітких доказів на користь ендоскопічного спостереження верхніх відділів шлунково-кишкового тракту у всіх пацієнтів із LS. Слід розглянути можливість тестування та усунення *Helicobacter pylori* у всіх носіїв мутації. У регіонах із високим рівнем

захворюваності на рак шлунка та в сім'ях з новоутвореннями шлунка в анамнезі можна розглядати можливість ендоскопічного дослідження верхніх відділів травного тракту через кожні 1-3 роки, починаючи з 30-35 років. Рутинне обстеження тонкої кишки при LS характеризується високою частотою хибно-позитивних результатів і не вважається економічно ефективним (IV; C).

Профілактика. Програма профілактики колоректальної аденоми/карциноми 2 (CAAP2) продемонструвала зниження на 60% частоти розвитку КРР та інших пухлин, асоційованих із LS, у тих осіб, які отримували 600 мг ацетилсаліцилової кислоти щодня протягом щонайменше 2 років порівняно з плацебо. Ацетилсаліцилову кислоту можна розглядати як засіб профілактики раку в осіб із LS, хоча оптимальна доза досі не визначена. Це є метою поточного дослідження CAAP3, у якому порівнюють щоденний прийом препарату в дозах 600, 300 і 100 мг (I; C).

Фактори навколишнього середовища та способу життя. Куріння й ожиріння підвищують ризик виникнення аденоми та КРР в осіб із LS. Пацієнтам рекомендується утримуватися від куріння і підтримувати нормальну масу тіла (III; C).

Лікування

Колоректальна хірургія. Показано наявність підвищеного ризику метастазування КРР після часткової колектомії. Якість життя після часткової та повної колектомії з ілеоректальним анастомозом була однаковою. Таким чином, розширена колектомія може бути варіантом лікування пацієнтів з LS, особливо молодшого віку, з приводу КРР (IV; C).

Системне лікування. Наявність *MSI* є доведеним прогностичним фактором і суперечливим предиктивним фактором для рутинних схем хіміотерапії (ХТ) при КРР та раку шлунка. Сучасні дані не дозволяють дати остаточні рекомендації щодо схем ХТ на основі статусу *MMR* або *MSI*. Статус дефіциту *MMR* або *MSI* може бути корисним для визначення підгрупи пацієнтів із КРР II стадії, які мають низький ризик рецидиву та для яких ад'ювантна ХТ може бути не потрібна (II; C).

У кількох дослідженнях показано, що *MMR*-дефіцитні пухлини містять високе мутаційне навантаження й експресують численні неоантигени, це робить їх чутливими до імунотерапії. Два інгібітори імунних контрольних точок забезпечували відповідь у пацієнтів із прогресуючим раком та дефіцитом *MMR* і отримали прискорене

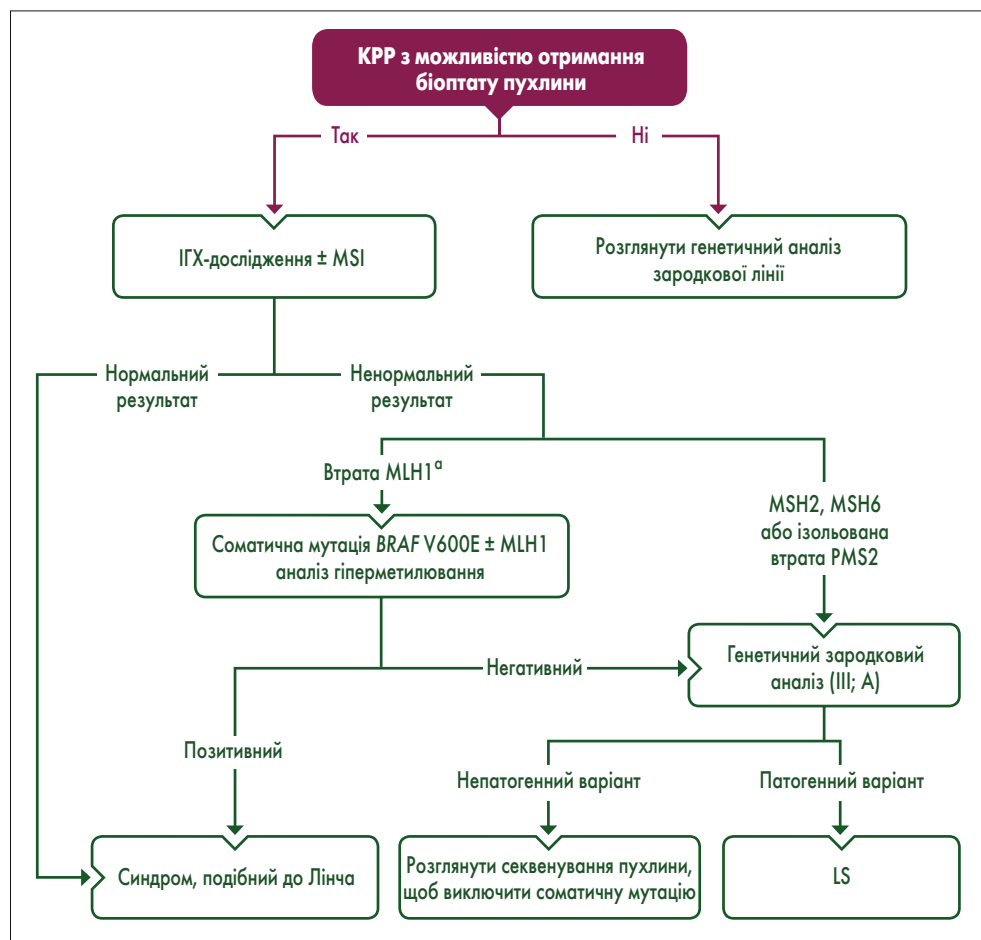


Рис. Алгоритм молекулярної діагностики LS

^a Якщо втрата експресії *MLH1* відбувається одночасно з втратою експресії *MSH2* або *MSH6*, слід рекомендувати генетичний аналіз зародкової лінії.

Таблиця 1. Критерії Amsterdam II та переглянуті рекомендації Bethesda

Критерії Amsterdam II	Рекомендації Bethesda
<ul style="list-style-type: none"> Принаймні троє родичів повинні мати асоційовану з LS пухлину (КРР, рак ендометрія, тонкої кишки, сечоводу або ниркової миски); мають бути наявні всі критерії з наведених: <ul style="list-style-type: none"> один пацієнт має бути родичем першого ступеня спорідненості двох інших повинні хворіти щонайменше представники двох послідовних поколінь принаймні в одного родича із асоційованою з LS пухлиною вона має бути діагностована до 50 років САП слід виключити у випадку (випадках) КРР (якщо є) пухлини потрібно верифікувати морфологічно, коли це можливо 	<p>Пухлини окремих осіб слід перевіряти на <i>MSI</i> у таких випадках:</p> <ul style="list-style-type: none"> КРР діагностований у пацієнта віком до 50 років наявність синхронної або метастазуючої колоректальної чи іншої асоційованої з LS пухлини^a незалежно від віку КРР з гістологією з високим <i>MSI</i>^b, діагностований у пацієнта віком до 60 років КРР діагностований у пацієнта, що має одного або кількох родичів першого ступеня із асоційованими з LS пухлинами, причому одна з пухлин виявлена у віці до 50 років КРР діагностований у пацієнта, який має двох або більше родичів першого чи другого ступеня з асоційованими з LS пухлинами, незалежно від віку

^a Асоційовані з LS пухлини включають рак прямої кишки, ендометрія, шлунка, яєчника, підшлункової залози, сечоводу та ниркової миски, жовчаних вивідних шляхів, головного мозку (звичай гліобластома), рак тонкої кишки, а також аденоми сальних залоз і кератоакантоми.
^b Наявність лімфоцитів, що інфільтрують пухлину, лімфоцитарна реакція, подібна до хвороби Крона, муцинозна/персепідобна диференціація або характер росту медулярної тканини.

схвалення Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США: пембролізумаб для будь-якої солідної пухлини з дефіцитом MMR і ніволумаб для колоректальних пухлин з дефіцитом MMR.

Х-синдром сімейного колоректального раку

Цей синдром наявний у 40% сімей, які відповідають критеріям Amsterdam II спадкового неполіпозного раку товстої кишки, але не мають пухлинного дефіциту MMR або основної альтерації гена *MMR* зародкової лінії. Ризик розвитку раку в цих сім'ях, імовірно, обмежується пухлинами колоректальної локалізації. Тому рекомендовано колоноскопічний огляд з інтервалом 3-5 років починаючи з 40 років або на 10 років раніше, ніж вік виявлення «наймолодшого випадку» в сім'ї (IV; C).

Синдром дефіциту відновлення конституційної невідповідності

Пацієнти з біалельними мутаціями в одному з генів *MMR* зазвичай хворіють на рак у дитинстві. Реєструють високу захворюваність на KPP, аденоматозний поліпоз і пухлини тонкої кишки, гематологічні пухлини (лейкоз або лімфома), пухлини головного мозку, ендометрія та сечових шляхів. У двох експертних консенсусах запропоновано спостереження, що включає аналіз крові й ультразвукове дослідження черевної порожнини через кожні 6 місяців, магнітно-резонансну томографію (МРТ) головного мозку, ендоскопічне дослідження верхніх відділів травного тракту та колоноскопію щорічно, а також на розсуд лікаря – щорічно МРТ всього тіла. В обох консенсусах зазначена відсутність надійних доказів і констатована потреба в додаткових дослідженнях.

Синдром, подібний до Лінча (Lynch-like syndrome)

Цей синдром схожий на LS через наявність дефіциту MMR або MSI (за винятком гіперметилування *MLH1*), але мутації зародкової лінії відсутні. У цих випадках генетичне тестування MMR на ДНК пухлини дає змогу виявити у 50-70% осіб наявні двоалельні соматичні мутації, якими можна пояснити аномальні результати ІГХ-дослідження та/або MSI. Таким чином, виключення спорадичної соматичної біалельної інактивації цих генів позбавило б інтенсивного спостереження за пухлинами, асоційованими з LS, у родичів, які входять до групи потенційного ризику.

Синдром спадкового поліпозного колоректального раку

Колоректальний поліпоз – це група синдромів, що характеризується множинними поліпами в товстій кишці та підвищеним ризиком KPP, а також позакишковими проявами. Залежно від гістології поліпів виділяють аденоматозний, зубчастий і гамартоматозний поліпоз.

Сімейний аденоматозний поліпоз

САП є аутосомно-домінантним спадковим розладом, асоційованим із мутаціями

зародкової лінії в гені аденоматозної поліпозної палички (adenomatous polyposis coli, APC) і характеризується наявністю кількох колоректальних аденом. При класичній формі пацієнти з САП мають майже 100% ризик розвитку KPP у ранньому віці, якщо не виконати профілактичну колектомію. Це становить <1% усіх випадків KPP і є найчастішою причиною поліпозу з відомою генетичною причиною.

Клінічна та молекулярна діагностика

Клінічний діагноз включає два основні фенотипи: класичну форму, що характеризується значною кількістю (>100) аденом по всій товстій кишці, і форму ослабленого фенотипу, якій притаманні від 10 до 100 аденом, переважно локалізованих у правій половині товстої кишки, та пізніший початок. Це пов'язано з широким спектром пухлин поза ободовою кишкою, включаючи гепатобластоми у дітей, рак дванадцятипалої кишки, підшлункової залози, щитоподібної залози та головного мозку. Мутацію зародкової лінії в гені *APC* виявляють у 80% випадків класичного САП і лише в 10% випадків атенуйованого. Мутації, розташовані між кодонами 1250 і 1464 гена *APC*, пов'язані з тяжкими формами САП. У 30-40% випадків сімейний анамнез САП відсутній, що свідчить про його походження *de novo*.

Повне генетичне тестування зародкової лінії має включати як секвенування ДНК, так і великий аналіз перебудови. Аналіз *APC* повинен включати великі перегрупування (III; A). Завдяки введенню мультигенних панелей генетичне тестування можна проводити як єдиний аналіз кількох генів, залучених до виникнення колоректального аденоматозного поліпозу (*APC*, *MUTYH*, *POLE*, *POLD1*, *NTHL1*).

Спостереження та зниження ризику

Спостерігати слід усіх носіїв мутації, а також усіх членів цієї родини, для яких причинну мутацію зародкової лінії не можна ідентифікувати (табл. 2).

Колоноскопічне спостереження. Пацієнтам із класичним САП починаючи з 12-15 років через кожні 2 роки слід проводити сигмоїдоскопію або колоноскопію. Після виявлення аденоми колоноскопію необхідно виконувати через кожні 1-2 роки до проведення планової колектомії. Пацієнтам із *APC*-ослабленим САП (АСАП) колоноскопічне дослідження слід виконувати через кожні 1-2 роки починаючи з 18-20 років (III; C).

Лікування класичного САП є хірургічним і має проводитися до 25 років. Вибір хірургічного методу (тотальна колектомія з клубово-прямокишковим анастомозом або проктоколектомія з клубово-анальним анастомозом) залежить від віку на момент встановлення діагнозу, тяжкості поліпозу, наявності поліпів прямої кишки та ризику розвитку десмоїдів. Після хірургічного втручання у пацієнтів із САП рекомендується щорічне або 1 раз на два роки ендоскопічне спостереження (III; B).

Показано, що вторинна профілактика із застосуванням нестероїдних протизапальних препаратів сприяє зменшенню кількості й поширеності колоректальних

Характеристика	1 бал	2 бали	3 бали
Кількість поліпів	1-4	5-20	>20
Розмір поліпа (мм)	1-4	5-10	>10
Гістологія	Тубулярний	Тубуло-ворсинчастий	Ворсинчастий
Дисплазія	Слабка	Помірна	Тяжка

0 стадія – 0 балів; I стадія – 4 бали; II стадія – 5-6 балів; III стадія – 7-8 балів; IV стадія – 9-12 балів.

аденом і, що менш достовірно, аденом дванадцятипалої кишки. Через ризик серцево-судинних подій, асоційованих із прийомом нестероїдних протизапальних препаратів (особливо інгібіторів циклооксигенази-2), жоден із них не схвалений для лікування САП або *MUTYH*-асоційованого поліпозу (МАР). При їх використанні слід брати до уваги імовірні побічні ефекти (II; B).

Спостереження за шлунком і тонкою кишкою. Поліпи фундальних залоз часто виявляють у пацієнтів з САП, тоді як неоплазії шлунка – рідко. Поліпи дванадцятипалої кишки наявні у близько 90% пацієнтів із САП, а рак дванадцятипалої кишки є другою причиною смерті від раку при САП із сукупним ризиком протягом життя 5%. Таким чином, гастродуоденоскопічне спостереження рекомендується через кожні 5 років починаючи з 25-30 років або після діагностики поліпозу товстої кишки як для пацієнтів із класичним САП, так і з АСАП (III; C). Якщо виявлено аденоми, спостереження ведеться за рекомендаціями Spiegelman з урахуванням кількості, розміру та гістологічних характеристик цих новоутворень (табл. 3). У разі I стадії за Spiegelman ендоскопічне дослідження верхніх відділів травного тракту рекомендовано через кожні 5 років, а в разі II стадії – через кожні 3 роки, тоді як при більш запущених стадіях інтервали слід скорочувати: через 1-2 роки у разі III стадії і через 6 місяців (або превентивна операція) у разі IV стадії (III; B). Пацієнтам із III і IV стадіями за Spiegelman та/або папілярним ураженням рекомендується додатковий ендоскопічний бічний огляд. Аденоми дванадцятипалої кишки зазвичай лікують за допомогою ендоскопічної поліпектомії, хоча в запущених випадках може знадобитися хірургічне втручання (дуоденектомія або дуоденопанкреатектомія). Ризик розвитку раку порожньої та клубової кишок надзвичайно низький, тому рутинне спостереження за допомогою ендоскопічної капсули не рекомендується (V; C).

Позакишкове спостереження. Деякі експерти рекомендують щорічну пальпацію щитоподібної залози та/або ультразвукове дослідження через 2% ризик раку щитоподібної залози протягом життя у пацієнтів із САП. Спостереження щодо гепатобластоми було запропоновано з визначенням рівня альфа-фетопротеїну в сироватці крові та ультразвуковим дослідженням черевної порожнини у дітей пацієнтів із САП 1 раз на 2 роки від народження до 7 років (IV; C). Розвиток десмоїдних пухлин в основному пов'язаний із сімейним анамнезом, операцією на черевній порожнині та місцем мутації; вони можуть виникати всередині живота або в черевній стінці. У цьому випадку необхідно проводити регулярне медичне обстеження та комп'ютерну томографію черевної порожнини або МРТ. Варіанти лікування включають фармакотерапію (нестероїдні протизапальні препарати та/або антиестрогени), хіміотерапію, хірургічне або променеве лікування.

MUTYH-асоційований поліпоз

МАР є аутосомно-рецесивним синдромом, спричиненим двоалельними мутаціями зародкової лінії в гені *MUTYH*, і зазвичай характеризується фенотипом ослабленого аденоматозного поліпозу та нижчим

ризиком позаободових проявів порівняно з САП. Розвиток поліпів у осіб із двоалельними мутаціями в гені *MUTYH* зазвичай починається на другому або третьому десятилітті життя. Описано, що ризик розвитку KPP становить 19% у 50 років і 43% у 60 років (середній вік 48 років). Ризик розвитку аденоми дванадцятипалої кишки низький.

Клінічна та молекулярна діагностика

Клінічний спектр мутацій зародкової лінії *MUTYH* неоднорідний і включає ослаблений та класичний аденоматозний поліпоз, KPP без поліпозу і синдром Лінча. Двоалельні мутації *MUTYH* слід запідозрити у пацієнтів з ослабленою формою аденоматозного поліпозу або класичним САП із рецесивним типом успадкування. Це також слід припускати у пацієнтів з KPP, який діагностовано до 50 років, і у пацієнтів із множинними поліпами товстої кишки (>10, включаючи як аденоматозні, так і зубчасті).

Найпоширенішими мутаціями в популяції білої раси є *Y179C* та *G396D*. Однак наявні етнічні та географічні відмінності в ландшафті мутації цього гена. Поширеність гетерозигот *MUTYH* у загальній популяції становить 1-2%.

Генетичне тестування має включати всі екзони *MUTYH*. Через включення мультигенних панелей та істотне перекриття клінічного фенотипу синдромів поліпозу ми рекомендуємо виявлення генів, що беруть участь у виникненні колоректального аденоматозного поліпозу (*APC*, *MUTYH*, *PELE*, *POLD1*, *NTHL1*; V; B).

Спостереження та зниження ризику

Колоноскопічне спостереження. Пацієнтам із МАР першу колоноскопію рекомендується проводити у віці 18-20 років і надалі через кожні 1-2 роки (табл. 4). Якщо поліпи неможливо контролювати ендоскопічно, слід розглянути колектомію з клубово-прямокишковим анастомозом за відсутності ураження прямої кишки. Якщо ураження прямої кишки значне – показана тотальна проктоколектомія з клубово-анальним анастомозом. Після операції рекомендується продовжувати спостереження за рештою колоректального сегмента з інтервалом 1-2 роки (III; C).

Скринінг KPP у носіїв моноалельних мутацій рекомендований як для родичів першого ступеня спорідненості пацієнта зі спорадичним KPP. Доказів користі хіміопротекції при цьому стані немає.

Спостереження за шлунком і тонкою кишкою. У більшості випадків стратегія спостереження з використанням ендоскопічного дослідження верхніх відділів травного тракту визначається на основі моніторингу поліпів дванадцятипалої кишки, проведення першої ендоскопії у 25-30 років і продовження залежно від стадії за Spiegelman (табл. 3).

Поліпоз, асоційований з корекцією полімераз

Недавні дослідження дали змогу ідентифікувати два гени з аутосомно-домінантним успадкуванням, асоційовані із множинними аденомами та раннім розвитком KPP: *POLE* та *POLD1*. Мутації в цих генах були пов'язані з різними фенотипами, які

Продовження на стор. 16.

Локалізація	Метод дослідження	Вік (років)	Інтервал (років)
Товста кишка	Сигмоїдоскопія та колоноскопія (за наявності аденоми) ^a	12-15	1-2
Дванадцятипала кишка	Гастродуоденоскопія (передній і бічний огляд)	25-30	1-5 ^b
Щитоподібна залоза	Ультрасонографія або пальпація шийки матки	25-30	1
Печінка	Абдомінальна ультрасонографія та визначення рівня альфа-фетопротеїну	0,5 ^c	1
Десмоїд	Комп'ютерна томографія/МРТ ^d		

^a Якщо аденоми виявляють при сигмоїдоскопії, щорічно до колектомії проводять колоноскопію.
^b Періодичність згідно зі стадією за Spiegelman.
^c До 7 років.
^d За наявності сімейного анамнезу або симптомів, періодичність не визначена.

Спадковий рак шлунково-кишкового тракту: клінічні практичні рекомендації ESMO щодо діагностики, лікування та подальшого спостереження

Продовження. Початок на стор. 14.

варіюють від класичного фенотипу з гастро-дуоденальним залученням до ослаблених форм або пухлин, характерних LS. Рекомендується підхід як при MAP, із регулярним колоноскопичним спостереженням (табл. 4).

Аденоматозний поліпоз, пов'язаний із зародковою мутацією в *NTHL1*

У нещодавніх дослідженнях із секвенування цілого екзома виявили асоціацію

двоалельної зародкової мутації *NTHL1* (16p13.3) з ослабленим аденоматозним поліпозом. Цей новий поліпозний синдром характеризується аутосомно-рецесивним успадкуванням та, ймовірно, підвищеним ризиком розвитку раку ендометрія у носіїв двоалельних мутацій. Немає конкретних настанов щодо ведення цих пацієнтів, тому рекомендується підхід як при MAP, з регулярним колоноскопичним спостереженням.

Синдром	Локалізація	Метод дослідження	Вік (років)	Інтервал (років)
Атенуйований САП	Товста кишка	Колоноскопія	18-20	1-2
	Дванадцятипала кишка	Гастроудоденоскопія (передній і бічний огляд)	25-30	1-5 ^а
MAP	Товста кишка	Колоноскопія	18-20	1-2
	Дванадцятипала кишка	Гастроудоденоскопія (передній і бічний огляд)	25-30	1-5 ^а
PPAP	Товста кишка	Колоноскопія	18-20	1-2
	Матка	Трансвагінальна ультрасонографія	30-35	1
SP	Товста кишка	Колоноскопія	45	1-2 ^б
PJ	Товста кишка	Колоноскопія	8 ^с	1-3
	Шлунок	Гастроудоденоскопія	8 ^с	1-3
	Тонка кишка	Капсульна ендоскопія або МРТ-ентерографія	8 ^с	1-3
	Підшлункова залоза	Ендоскопічна ультрасонографія або МРТ	30	1
Ювенільний поліпоз	Товста кишка	Колоноскопія	15	1-3
	Шлунок	Гастроудоденоскопія	15	1-3

^а Періодичність за Spiegelman.
^б Родичі першого ступеня спорідненості – з 45 років або на 10 років раніше, ніж родич, що захворів. Якщо поліпів немає, повторювати через кожні 5 років.
^с Базова колоноскопія у віці 8 років. Якщо не виявлено поліпів, спостереження починають повторно у віці 18 років.
 PJ – синдром Лейтца – Єгерса; PPAP – поліпоз, асоційований із корекцією полімерази (polymerase proofreading-associated polyposis); SP – зубчастий поліпоз.

Синдром зубчастого поліпозу Поширеність і пенетрантність

Синдром зубчастого поліпозу (SPS) – це стан, що характеризується поєднанням великих та/або численних зубчастих уражень, які поширюються по товстій кишці, з підвищеним ризиком розвитку КРР протягом життя (15-30%). Хоча поширеність SPS не відома, цей синдром стає одним із найчастіших поліпозних синдромів КРР.

Клінічна та молекулярна діагностика

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) у 2019 році розробила критерії визначення SPS. Критерій 1: ≥ 5 зубчастих уражень/поліпів проксимальніше прямої кишки, усі мають розмір ≥ 5 мм, причому ≥ 2 мають розмір ≥ 10 мм. Критерій 2: >20 зубчастих уражень/поліпів будь-якого розміру, розподілених по товстій кишці, причому ≥ 5 розташовані проксимальніше прямої кишки.

Будь-який гістологічний підтип зубчастого ураження/поліпа (гіперпластичний поліп, сидяче зубчасте ураження без або з дисплазією, традиційна зубчаста аденома та неklasифікована зубчаста аденома) включається в остаточну кількість поліпів. Кількість поліпів є кумулятивною для кількох колоноскопій. Генетична основа SPS залишається в основному не відомою. Повідомлялося про двоалельні мутації *MUTYH* у деяких пацієнтів, які відповідають критеріям ВООЗ, зазвичай у контексті супутньої ослабленої форми аденоматозного поліпозу. Нещодавно повідомлялося про мутації зародкової лінії RNF-43 у деяких родинах із SPS.

Спостереження та зниження ризику

Останні дані свідчать про те, що спостереження за допомогою колоноскопії слід проводити через кожні 1-2 роки (це можна продовжити до 2 років у більшості пацієнтів з урахуванням певних факторів ризику, наприклад, множинності поліпів або ознак прогресування; табл. 4; III; C). Хоча потрібні додаткові докази, зазвичай рекомендується проводити колоноскопичний скринінг через кожні 5 років у родичів першого ступеня спорідненості пацієнтів із SPS починаючи з 45 років (або на 10 років раніше, ніж вік встановлення діагнозу наймолодшому хворому члену сім'ї). Немає жодних доказів на підтримку скринінгу з приводу КРР у пацієнтів із SPS. Хірургічне втручання призначають пацієнтам із КРР або тим, кому неможливо безпечно провести ендоскопічне лікування. Тотальна колектомія з клубово-прямокишковим анастомозом є методом вибору у пацієнтів із тяжким і рецидивуючим поліпозом, тоді як сегментарна колектомія може бути показана в менш тяжких випадках. Після колектомії рекомендується продовжувати спостереження за рештою колоректального сегмента з інтервалом 1-2 роки (III; C).

Гамартоматозний поліпоз

Синдроми гамартоматозного поліпозу – Пейтца – Єгерса і ювенільного поліпозу – є рідкісними захворюваннями. Діагностичні критерії та рекомендації щодо спостереження базуються на консенсусній думці експертів (табл. 4; IV; C).

Продовження у наступному номері.

За матеріалами Stjepanovic N. et al. Hereditary gastrointestinal cancers: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2019; 30: (10): 1558-1571. Doi: 10.1093/annonc/mdz233.

Підготував Назар Лукавецький

Анкета читача

Заповніть анкету та надішліть за адресою:

ТОВ «Видавничий дім «Здоров'я України. Медичні видання», вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123.

Вкажіть відомості, необхідні для отримання тематичного номера «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»

Прізвище, ім'я, по батькові.....

Спеціальність, місце роботи.....

Індекс.....

місто.....

село.....

район..... область.....

вулиця..... будинок.....

корпус..... квартира.....

Телефон контактний:.....

E-mail:.....

* Я добровільно надаю вказані в анкеті персональні дані ТОВ «Видавничий дім «Здоров'я України. Медичні видання», даю згоду на їх використання для отримання від компанії (її пов'язаних осіб, комерційних партнерів) видань, інформаційних матеріалів, рекламних пропозицій, а також на включення моїх персональних даних у базу даних компанії, необмежене в часі зберігання даних.

Підпис.....

Здоров'я України

Для нас важливо знати вашу думку!

Чи сподобався вам тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»?

Назвіть три найкращі матеріали номера.

-
-
-

Які теми, на ваш погляд, варто розглянути у наступних номерах?

.....

Публікації яких авторів вас цікавлять?

.....

Чи маєте ви бажання стати автором статті для тематичного номера «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»?

На яку тему?

.....

Чи є наше видання корисним для підвищення вашої кваліфікації?

.....

Анкету також можна заповнити тут:



С.С. Лівшун, молекулярний генетик відділу молекулярної патології та генетики Медичної лабораторії CSD LAB, м. Київ

Чи потрібна хіміотерапія при раку молочної залози? Oncotype DX дасть точну відповідь



За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, у 2020 році у світі зареєстровано 2 261 419 нових випадків раку молочної залози. Це становить 11,7% у структурі онкологічної захворюваності, що робить цей тип раку найпоширенішим у світі [1, 2].



Після встановлення точного діагнозу дуже важливо правильно оцінити «поведінку» пухлини та підібрати ефективне лікування, яке не тільки дозволить побороти хворобу, а й знизити ризик виникнення рецидиву.

Люмінальний HER2-негативний рак молочної залози, який є найпоширенішим молекулярним підтипом раку залози (за даними Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program, у 2015-2019 роках на цей підтип припадало 68% усіх випадків раку молочної залози [3]; рис.). Згідно з рекомендаціями Національної онкологічної мережі США (NCCN), які більшість онкологів вважають золотим стандартом терапії злоякісних новоутворень, пацієнткам із люмінальним HER2-негативним раком молочної залози може бути призначена або гормональна терапія, або гормональна терапія у поєднанні із хіміотерапією [4].

На жаль, досить часто оцінка ймовірності розвитку рецидиву та підбір лікування ґрунтуються лише на клінічних і патогістологічних чинниках (вік пацієнта на момент встановлення діагнозу, статус лімфатичних вузлів, розмір пухлини та стадія). Але на практиці виявляється, що аналізу лише цих факторів недостатньо для прийняття обґрунтованого рішення. Досі у клінічній практиці призначення післяопераційної хіміотерапії часто є стандартним протоколом. Насправді такий підхід здебільшого недоцільний через велику кількість побічних ефектів від хіміотерапії, високу вартість такого лікування та відсутність істотної користі для пацієнта.

Як зрозуміти, чи потрібна пацієнту хіміотерапія?

Oncotype DX Breast Recurrence Score є одним з тестів, що призначений для пацієнтів із ранніми стадіями естроген-рецепторпозитивного HER2-негативного інвазивного раку молочної залози (люмінальні HER2-негативні підтипи). Дослідження дає змогу отримати інформацію про ризик віддаленого рецидиву й очікувану користь від хіміотерапії.

Окрім рекомендацій NCCN, тест Oncotype DX Breast Recurrence Score включений до клінічних настанов таких організацій, як Американське товариство клінічної онкології (ASCO), панель Сен-Галенського консенсусу, британський Національний інститут охорони здоров'я й удосконалення медичної допомоги (NICE), Європейське товариство медичної онкології (ESMO), Німецька асоціація гінекологічної онкології (AGO) та інших [5]. Протоколи лікування цих спільнот використовують онкологи всього світу.

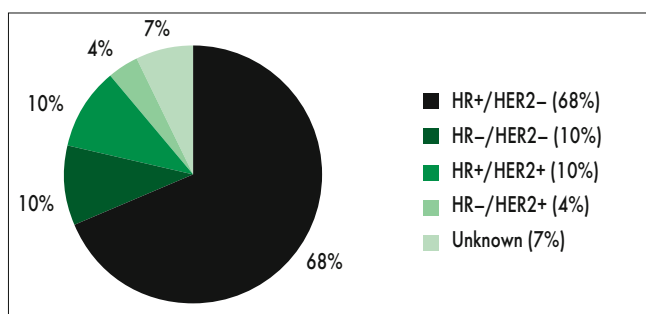


Рис. Частка випадків раку молочної залози за молекулярним підтипом

Тест Oncotype DX Breast Recurrence Score рекомендований пацієнту, якщо:

- був діагностований інвазивний рак молочної залози I, II або IIIA стадії;
- пухлина експресує рецептори до естрогенів;
- пухлина є HER2-негативною;
- пухлинні клітини було виявлено у 0-3 регіонарних лімфатичних вузлах;
- не вирішене питання щодо доцільності призначення хіміотерапії.

Звичайно, Oncotype DX Breast Recurrence Score не є єдиним тестом, і часто лікарі стикаються із проблемою вибору: яке дослідження краще призначити для підбору персоналізованого лікування, адже всі вони дороговартісні.

Світова практика довела, що прийняття рішення щодо проведення того чи іншого дослідження або вибору терапії має базуватись на спільній роботі онколога, медичного генетика та пацієнта.

Які переваги Oncotype DX Breast Recurrence Score перед іншими тестами?

Oncotype DX Breast Recurrence Score на основі результатів численних валідаційних досліджень (RxPONDER, TAILORx, NSABP B-14, NSABP B-20, TransATAC, SWOG 8814) і публікацій був визнаний провідними організаціями як єдиний тест, що має як прогностичне, так і предиктивне значення. Тобто на відміну від інших досліджень, Oncotype DX дозволяє оцінити не лише ризик розвитку рецидиву, а й очікувану користь від призначення хіміотерапії.

Згідно із протоколом NCCN, рекомендовано саме Oncotype DX Breast Recurrence Score, його прогностичне та предиктивне значення підтверджено найвищим рівнем доказовості – I.

Які гени аналізують під час цього дослідження?

Аналізують рівень експресії 21 гена (16 пухлиноасоційованих та 5 референтних, відносно яких рівень експресії і розраховується). Пухлиноасоційовані гени належать до груп генів, що залучені до процесів отримання сигналу до поділу (власне поділу клітин), їх здатності до інвазії (тобто здатності мігрувати у сусідні тканини чи віддалені ділянки тіла), регуляції апоптозу (програмованої загибелі клітин) тощо [6].

На якому матеріалі проводиться тест?

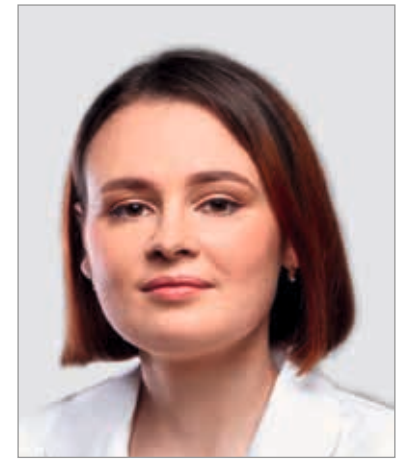
Досліджують як операційний, так і біопсійний матеріал. Після надходження зразків до лабораторії якість матеріалу, а саме кількість пухлини та некрозів, оцінюють у патогістологічному відділі Медичної лабораторії CSD LAB з метою підбору найбільш придатного для аналізу зразка. Після оцінювання якості матеріал відправляють до США для проведення дослідження.

Яку роль відіграє інформація про статус гормональних рецепторів і білка HER2?

Тест Oncotype DX проводиться лише для пацієнтів із люмінальним HER2-негативним раком молочної залози. Тому перед виконанням дослідження пацієнту необхідно оцінити статус гормональних рецепторів і білка HER2. Це потрібно не тільки для правильного підбору подальших досліджень, а й для коректного призначення терапії.

Яку інформацію містять результати тесту Oncotype DX Breast Recurrence Score?

- Результати тесту включають:
- індивідуальний показник Recurrence Score (RS) Result, що базується на кількісному аналізі експресії 21 гена у зразку пухлини пацієнта;
 - індивідуальний ризик віддаленого рецидиву при застосуванні лише гормональної терапії;



С.С. Лівшун

- значення середньої абсолютної користі від хіміотерапії у певній групі (потенційне зниження ризику віддаленого рецидиву при введенні хіміотерапії для всіх вікових категорій у межах певного діапазону значень RS);
- таблицю з додатковими даними про потенційну користь хіміотерапії залежно від віку та групи ризику, що визначається на основі RS (для пацієнтів, у яких лімфатичні вузли не уражені);
- таблицю, у якій наведено реальні результати для пацієнтів, які проходять лікування без хіміотерапії, на основі даних реєстру SEER (для пацієнтів, у яких уражено від 1 до 3 регіонарних лімфатичних вузлів).

Oncotype DX Breast Recurrence Score є єдиним тестом, який дає змогу визначити індивідуальний ризик розвитку рецидиву, тоді як інші геномні дослідження – лише включити пацієнта до групи ризику (високого, низького чи проміжного).

Чому аналіз лише клінічних і патогістологічних показників є недостатнім для прийняття рішення щодо терапії?

Згідно з даними масштабного дослідження TAILORx [7], у якому взяли участь 10 273 особи, 73% пацієнтів із високим клінічним ризиком мали значення RS 0-25, і без проведення тесту Oncotype DX Breast Recurrence Score їм було би призначено надмірне лікування, яке не знизило б ризик рецидиву, проте створило додаткове навантаження на організм і гаманець. 43% пацієнтів із результатом RS 26-100 мали низький клінічний ризик, і без проведення тесту отримали б недостатнє лікування [8].

Команда Медичної лабораторії CSD LAB обирає найкращі лабораторні рішення від провідних компаній світу, щоб забезпечувати наших клієнтів і лікарів повним спектром усіх доступних діагностичних можливостей. Детальніше про дослідження тут: <https://www.csdlab.ua/analyzes/prohnostychni-molekulyarni-doslidzhennya/oncotype-dx-breast-recurrence-score-vyznachennya>.

Список літератури знаходиться в редакції.



CSD LAB - ЕКСПЕРТНА ЛАБОРАТОРІЯ ПЕРСОНАЛІЗОВАНОЇ МЕДИЦИНИ

- ПОВНИЙ СПЕКТР ДОСЛІДЖЕНЬ В ПАТОМОРФОЛОГІЇ
- ПРОВІДНИЙ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНИЙ ЦЕНТР
- СУЧАСНА ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА
- МЕДИКО-ГЕНЕТИЧНА КОНСУЛЬТАЦІЯ

Цілодобовий контакт-центр 0 800 33 00 75 (безкоштовно з усіх номерів по Україні)
Ліцензія на провадження господарської діяльності з медичної практики ТОВ «СІ ЕС ДІ ЛАБ» (код ЄДРПОУ 42519264) відповідно до Наказу МОЗ №811 від 11.04.2019 р. Реєстраційне діло від 04.04.2019 №0404/33-М.



TAKEDA — ГЛОБАЛЬНА БІОФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПАНІЯ-ЛІДЕР, У ЦЕНТРІ УВАГИ ЯКОЇ ЗНАХОДИТЬСЯ ПАЦІЄНТ ТА ЙОГО ПОТРЕБИ.

Takeda фокусує свою діяльність на розробці та дослідженнях (R&D) інноваційних препаратів, аби надавати доступ до інноваційної терапії ще більшій кількості пацієнтів. Компанія має три науково-дослідні центри та 36 виробничих майданчиків по всьому світу й щороку інвестує приблизно \$4,5 млрд у науково-дослідний (R&D) сектор.

У всіх наших діях ми керуємось **4-ма ПРІОРИТЕТАМИ:**

- пацієнт;
- довіра;
- репутація;
- бізнес.

R&D НАПРЯМИ TAKEDA ГЛОБАЛЬНО:



**ГАСТРО-
ЕНТЕРОЛОГІЯ**



НЕВРОЛОГІЯ



ОНКОЛОГІЯ



**РІДКІСНІ
ЗАХВОРЮВАННЯ**



**ТЕРАПІЯ
ДЕРИВАТАМИ
ПЛАЗМИ КРОВІ**



ВАКЦИНИ



ПРІОРИТЕТНІ НАПРЯМИ TAKEDA В ОНКОЛОГІЇ:

- Лімфома Ходжкіна
- Т-клітинна лімфома
- Множинна мієлома
- Хронічний мієлолейкоз
- Мієлопроліферативні захворювання
- Рак легені
- Солідні пухлини



**ПАЦІЄНТ — У ЦЕНТРІ УВАГИ
ВСЬОГО, ЩО МИ РОБИМО**

Контакти ТОВ «Такеда Україна»:
03110, м. Київ, вул. Солом'янська, 11, тел.: (044) 390 0909; www.takeda.ua



C-ANPROM/UA/OG/0001

Ефективність комбінації іксазомібу, леналідоміду та дексаметазону в лікуванні рецидивуючої множинної мієломи

За результатами рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження III фази TOURMALINE-MM1

Іксазоміб – новий селективний інгібітор протеасоми (ІП) 20S, який зв'язується з її субодиницею $\beta 5$, що має хімотрипсиноподібну активність. У дослідженнях *in vitro* показано, що іксазоміб запускає апоптоз як по внутрішньому (каспаза-9), так і по зовнішньому (каспаза-8) сигнальних шляхах через активацію проапоптотичних білкових систем p53-p21, індукує стрес ендоплазматичного ретикулуму та ядерний фактор каппа В (NF- κ B). Імуномодулюючий агент леналідомід успішно застосовується як підтримуюча терапія на всіх етапах лікування множинної мієломи (ММ). Дексаметазон потенціює дію більшості протимієломних препаратів, індукує апоптоз пухлинних клітин через фактори транскрипції NF- κ B та активуючого білка AP-1 і тому включений майже у всі схеми терапії ММ.

Іксазоміб – перший препарат для перорального прийому, який у комбінації з леналідомідом і дексаметазоном рекомендується для лікування ММ. У дослідженні вивчена комбінація іксазомібу з леналідомідом і дексаметазоном у пацієнтів з рецидивуючою ММ. Показано, що застосування комбінації забезпечує 35% виживаність без прогресування (ВБП; відношення ризиків – ВР – 0,54; $p=0,012$). Медіана виживаності у пацієнтів з високим цитогенетичним ризиком поліпшувалася та становила 21,4 проти 9,7 міс у контрольній групі (ВР 0,74; $p=0,021$), а у підгрупі пацієнтів зі стандартним ризиком – 20,6 проти 15,6 міс (ВР 0,64; $p=0,007$). Поєднання іксазомібу з леналідомідом і дексаметазоном супроводжувалося мінімальною додатковою токсичністю. Найпоширенішими небажаними явищами ≥ 3 ступеня в групі іксазомібу були шлунково-кишкові порушення, висип і тромбозитопенія.

У подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження III фази TOURMALINE-MM1 включали пацієнтів із рецидивуючою, рефрактерною або рецидивуючою та рефрактерною ММ для перорального прийому комбінації іксазоміб + леналідомід + дексаметазон (група іксазомібу) або плацебо + леналідомід + дексаметазон (група плацебо). Первинною кінцевою точкою була ВБП.

Результати лікування ММ за останні 15 років значно покращилися завдяки впровадженню ІП та імуномодулюючих препаратів [1, 2] як основи терапії ММ [3]. Результати дослідження III фази з використанням трикомпонентної комбінації показали її кращу ефективність як першої лінії терапії [4–6] та при рецидиві захворювання [7, 8], ніж двокомпонентних схем. Крім того, спостерігається оптимізація протоколів лікування ММ у бік розширеної терапії для подальшого поліпшення довгострокових результатів [9]. Це зумовлює необхідність пошуку додаткових ефективних

препаратів із прийнятними профілями безпеки, які дозволять пацієнтам отримувати терапію протягом тривалого часу.

Іксазоміб належить до класу пероральних ІП та є пептидом борної кислоти. За хімічною структурою та фармакологічними властивостями відрізняється від бортезомібу [10, 11]. У доклінічних дослідженнях показано, що іксазоміб діє синергічно з леналідомідом [12]. У дослідженні іксазомібу на ранній фазі препарат призначався перорально один раз на тиждень у комбінації з леналідомідом і дексаметазоном пацієнтам із раніше не лікованою ММ. Продемонстрована обнадійлива ефективність комбінації (58% оцінених пацієнтів мали повну відповідь або дуже хорошу часткову відповідь) та керовані побічні явища (ПЯ), які включали периферичну нейропатію. За результатами цього дослідження лікування можна продовжувати більше 4 років [13, 14].

Результати ранньої фази клінічних досліджень надали обґрунтування для проведення III фази рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження TOURMALINE-MM1. У ньому порівнювали ефективність і безпеку комбінації іксазоміб (вводився щотижня) + леналідомід + дексаметазон та плацебо + леналідомід + дексаметазон у пацієнтів із рецидивуючою, рефрактерною або рецидивуючою та рефрактерною ММ.

Пацієнти

Усього в дослідженні з 28 серпня 2012 по 27 травня 2014 р. було зареєстровано 722 дорослих пацієнти із 147 центрів у 26 країнах світу, що мали рецидивуючу, рефрактерну або рецидивуючу та рефрактерну ММ.

Дизайн дослідження

Пацієнтам у 28-денних циклах рандомізовано призначали пероральний прийом іксазомібу 4 мг

або відповідного плацебо у 1-й, 8 та 15-й день. Крім того, всі пацієнти отримували перорально леналідомід у дозі 25 мг у 1-21-й дні (10 мг для пацієнтів з кліренсом креатиніну <60 або <50 мл на $1,73 \text{ м}^2$) і дексаметазон 40 мг у 1-й, 8, 15 і 22-й дні. Рандомізацію здійснювали відповідно до кількості попередніх курсів терапії (1 проти 2 або 3), відносно попереднього впливу ІП (не отримували чи отримували лікування) та стадії захворювання (I або II проти III, з більш пізніми стадіями, що вказували на запущене захворювання).

Лікування продовжували до прогресування ММ або розвитку непереносних токсичних ефектів. Тромбопрофілактика була необхідною всім пацієнтам (97% пацієнтів групи іксазомібу і 98% пацієнтів групи плацебо отримували відповідні препарати), а також дозволене супутнє лікування. Дозволялося коригувати дозу, що викликала токсичну дію, відповідно до встановлених рекомендацій, зазначених у протоколі, або згідно з інструкцією для застосування кожного досліджуваного препарату.

Основною кінцевою точкою була ВБП, яка визначалася як час від дати рандомізації до першої документації прогресування захворювання або смерті з будь-якої причини за оцінкою незалежного контрольного комітету, члени якого не знали про завдання дослідницької групи. Попередньо визначеними ключовими вторинними кінцевими точками були загальна виживаність (ЗВ) у групі досліджуваного лікування та ЗВ у пацієнтів з делецією хромосоми 17p (*del(17p)*). Інші вторинні кінцеві точки включали загальну швидкість відповіді, швидкість повної відповіді, дуже хорошу часткову відповідь, тривалість відповіді, час прогресування захворювання, ВБП у пацієнтів із високим ризиком цитогенетичних аномалій, безпеку та зміну загального стану здоров'я.

Дослідження проводилося відповідно до рекомендацій Міжнародної конференції з гармонізації належної клінічної практики та відповідних нормативних вимог. Всі пацієнти надали письмову інформовану згоду.

Відповіді в дослідженні оцінювали кожного циклу до прогресування захворювання на підставі результатів центральної лабораторії, критеріїв Міжнародної робочої групи з мієломи (2011), а також висновків незалежного контрольного комітету, члени якого не знали про завдання дослідницької групи, та оцінок дослідників. Спостерігали всіх пацієнтів за критерієм виживаності після прогресування захворювання (через кожні 12 тижнів до смерті або припинення дослідження). Цитогенетичні аномалії оцінювала центральна лабораторія під час скринінгу. Вони включали високий ризик аномалій, визначений як *del(17p)*, транслокації між хромосомами 4 і 14 [*t(4;14)*] або 14 і 16 [*t(14;16)*]. Пов'язану зі здоров'ям якість життя оцінювали на основі анкет пацієнтів, рекомендованих Європейською організацією з вивчення і лікування онкологічних захворювань. Базова анкета якості життя – модуль Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) і модуль, специфічний для мієломи (EORTC QLQ-MY20).

Виконано статистичний аналіз первинної кінцевої точки ВБП і ключових вторинних кінцевих точок ЗВ і ЗВ у пацієнтів з *del(17p)*. Було заплановано три послідовні проміжні аналізи та остаточний аналіз, скориговані для виявлення 30% різниці в ЗВ (відношення ризиків – ВР – смерті у групі іксазомібу 0,77; $p=0,05$). Завданням дослідження було виявлення переваги іксазомібу над плацебо стосовно ВБП (ВР 0,74). Проміжний аналіз планувався тоді, коли приблизно у 36% пацієнтів спостерігалася подія (прогресування захворювання або смерть).

Під час першого попередньо визначеного аналізу при середньому спостереженні приблизно 15 міс продемонстровано, що прийом іксазомібу забезпечував значні переваги щодо ВБП порівняно з плацебо. Згідно з протоколом дослідження продовжувалося подвійним сліпим способом. Другий планований аналіз для оцінки ЗВ був проведений при середньому спостереженні приблизно 23 міс.

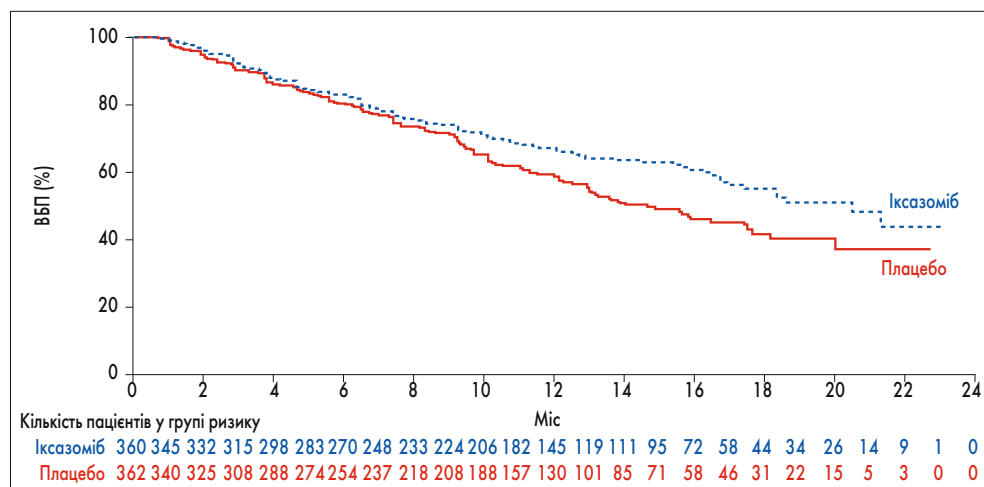


Рис. 1. ВБП в ІТТ-популяції дослідження TOURMALINE-MM1

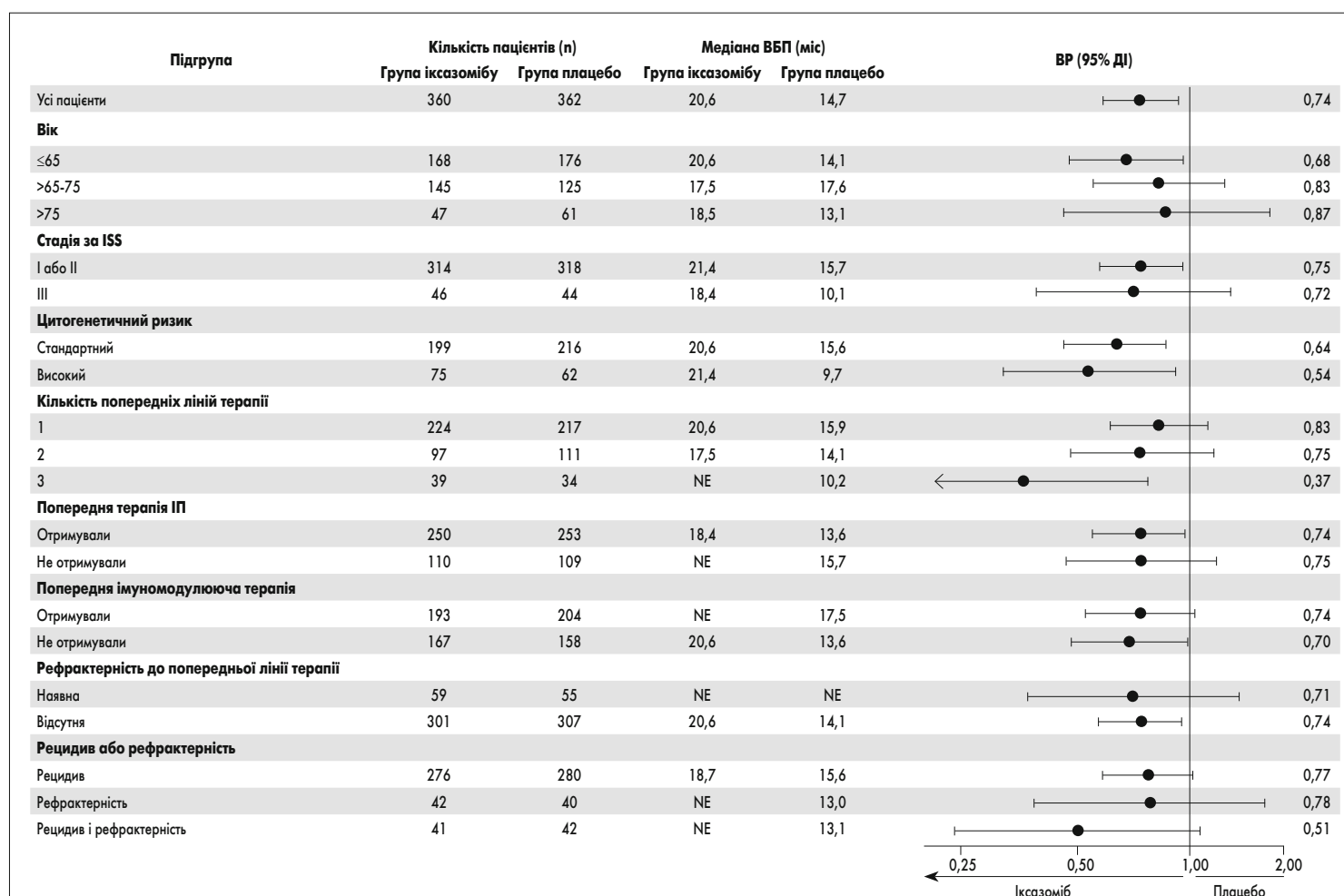


Рис. 2. Результати підгрупового аналізу дослідження TOURMALINE-MM1

ISS (The Multiple Myeloma International Staging System) – Міжнародна система стадіювання ММ; NE – не оцінено.

Продовження на стор. 20.

Ефективність комбінації іксазомібу, леналідоміду та дексаметазону в лікуванні рецидивуючої множинної мієломи

За результатами рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження III фази TOURMALINE-MM1

Продовження. Початок на стор. 19.

Результати

Результати цитогенетичного аналізу були доступні для 76% пацієнтів, 19% із яких мали високій ризик цитогенетичних аномалій, у тому числі 10% — *del(17p)*. Істотних відмінностей між двома групами в зазначених характеристиках не спостерігалось. Рефрактерність до будь-якої попередньої терапії ІП була визначена спонсором у сліпому клінічному огляді. Всі пацієнти, за винятком одного пацієнта з групи плацебо, мали рефрактерність до попередньої терапії леналідомідом. Основні результати дослідження представлені в таблиці 1. Результати ВБП були послідовні в усіх ключових попередньо визначених підгрупах пацієнтів (рис. 1, 2), включаючи осіб із поганим прогнозом, таких як пацієнти з високим ризиком цитогенетичних порушень, III стадією захворювання, старші 75 років і ті, хто отримував дві або три попередні лінії терапії. Медіана ВБП у пацієнтів із високим ризиком цитогенетичних аномалій (75 пацієнтів у групі іксазомібу та 62 пацієнти в групі плацебо) становила 21,4 та 9,7 міс відповідно (ВР прогресування захворювання або смерті в групі іксазомібу 0,54; 95% довірчий інтервал — ДІ — 0,32-0,92; $p=0,02$). Медіана ВБП у пацієнтів з *del(17p)* (36 пацієнтів у групі іксазомібу та 33 у групі плацебо) становила 21,4 та 9,7 міс відповідно (ВР 0,60; 95% ДІ 0,29-1,24), а у пацієнтів з *t(4;14)* без *del(17p)* або *t(14;16)* (36 пацієнтів у групі іксазомібу та 25 у групі плацебо) — 18,5 та 12,0 міс відповідно (ВР 0,65; 95% ДІ 0,25-1,66).

Загальна частота відповіді становила 78,3% в групі іксазомібу та 71,5% в групі плацебо ($p=0,04$; табл. 1). Відповідь була швидкою, тривалою та покращувалася при продовженні тривалості лікування (тобто більше пацієнтів мали відповідь, а тип відповіді також покращувався з часом, при цьому збільшувалася частка пацієнтів, які мали дуже хорошу часткову або повну відповідь).

Оскільки ВБП була значно довшою в групі іксазомібу, ніж у групі плацебо, а групи істотно не відрізнялися щодо ЗВ при першому аналізі, подальший аналіз ЗВ проведено 12 липня 2015 р. Медіана спостереження становила 23 міс. Медіана ЗВ ще не була досягнута в жодній із досліджуваних груп. За результатами 23-місячного аналізу зафіксовано 171 випадок смерті (81 у групі іксазомібу та 90 у групі плацебо), що становить 35% від попередньо визначеної кількості смертей, необхідних для остаточного аналізу ЗВ, тому спостереження було продовжено.

Безпека

Профіль безпеки оцінювали в обох аналізах. Профіль безпеки з більшою тривалістю впливу (другий аналіз) відповідав такому з меншою тривалістю впливу (перший аналіз). При 23-місячному аналізі безпеки вибірка включала 361 пацієнта в групі іксазомібу і 359 у групі плацебо. Пацієнти групи іксазомібу отримували досліджувані препарати в середньому 17 циклів, а групи плацебо — 15 циклів (48 і 43% пацієнтів у відповідних досліджуваних групах отримували лікування протягом >18 циклів, а 20 і 19% — упродовж >25 циклів). Призначене лікування було припинено у 62% пацієнтів з групи іксазомібу та у 63% пацієнтів групи плацебо. Основними причинами припинення терапії були прогресування захворювання (у 34% пацієнтів групи іксазомібу і 40% групи плацебо) та ПЯ (у 17 і 14% пацієнтів відповідно).

Середня відносна інтенсивність дози леналідоміду та дексаметазону була подібною в обох досліджуваних групах; медіана відносної інтенсивності дози для іксазомібу становила 97,4%, а для плацебо — 98,8%.

Профілі безпеки при 23-місячному аналізі зведені в таблиці 2. Критерії серйозних ПЯ: припинення лікування через ПЯ та смерть під час лікування (зафіксовано через 30 днів після отримання останньої дози досліджуваного препарату або плацебо) були подібними в групах іксазомібу та плацебо.

Тромбоцитопенія як ПЯ терапії, що спостерігалась при застосуванні іксазомібу та леналідоміду з дексаметазоном [14, 17-19], була зареєстрована у 31% пацієнтів групи іксазомібу та у 16% пацієнтів групи плацебо; тромбоцитопенія 3 і 4 ступеня виникала частіше в групі іксазомібу (19%), ніж у групі плацебо (9%). Транзиторне і циклічне зниження кількості тромбоцитів виявляли в обох досліджуваних групах. Схема переливання тромбоцитів була подібною в обох групах (8% у групі іксазомібу та 6% у групі плацебо), як і частота тяжкої тромбоцитопенії (2% у кожній групі) та припинення лікування через тромбоцитопенію (по 1% у кожній групі).

Негативні ПЯ, які спостерігалися як при застосуванні іксазомібу, так і леналідоміду з дексаметазоном, включали шлунково-кишкові події та висип [14, 17-19]. Шлунково-кишкові події були більш поширеними в групі іксазомібу, ніж у групі плацебо, але вони виникали переважно протягом перших 3 міс терапії, були нетяжкими та керуваними підтримуючою терапією. 22% пацієнтів групи іксазомібу і 19% групи плацебо отримували протидіарейні засоби, а 21 і 13% відповідно — протипілювальні препарати. Усунення діареї включало використання протидіарейних засобів (в першу чергу лопераміду) та коригування дози леналідоміду або іксазомібу. Частота висипу становила >36% в групі іксазомібу і 23% в групі плацебо. Різниця між групами була зумовлена насамперед ПЯ 1 та 2 ступеня. Висип на шкірі виникав переважно в перші 3 міс дослідження і часто не потребував лікування. 21% пацієнтів групи іксазомібу і 12% групи плацебо повідомили, що ПЯ минули без втручання. Лікування висипу включало застосування антигістамінних препаратів (передусім цетиризину) або місцевих кортикостероїдів і корекцію дози для контролю симптомів.

Периферична нейропатія є відомим ПЯ при лікуванні бортезомібом, першим ІП у своєму класі [20]. Частота периферичної нейропатії становила 27% у групі іксазомібу та 22% у групі плацебо. Не зареєстровано тяжкої периферичної нейропатії. Частота периферичної нейропатії з болем становила 4% в групі іксазомібу і 3% в групі плацебо.

Ніяких міжгрупових відмінностей не спостерігалось щодо частоти серцевої недостатності (4% у кожній досліджуваній групі) й аритмій (16% у кожній групі).

Крім того, повідомлялося про аритмію 5 ступеня у двох пацієнтів групи іксазомібу та трьох пацієнтів групи плацебо, а також про тромбоемболію 5 ступеня в одного пацієнта в кожній групі. Гіпотензія 5 ступеня була зареєстрована в одного пацієнта групи іксазомібу; серцева недостатність 5 ступеня зафіксована в одного пацієнта групи іксазомібу і трьох пацієнтів групи плацебо. Інфаркт міокарда 5 ступеня був зареєстрований в одного пацієнта групи іксазомібу та двох пацієнтів групи плацебо.

Проведено ретельний моніторинг появи нової первинної злоякісної пухлини. При 23-місячному аналізі не спостерігалось істотної різниці в частоті цього показника (5% у групі іксазомібу і 4% в групі плацебо). Представлені дані щодо гіпертонічної хвороби (6 і 5% відповідно) й інфаркту міокарда (1 і 2%) у досліджуваних групах не відрізнялися. Аналіз 23-місячних показників EORTC QLQ-C30 та QLQ-MY20 вказував на подібну якість життя, про яку повідомляли пацієнти, у групах іксазомібу та плацебо.

Обговорення

У представленому дослідженні продемонстровано, що у пацієнтів з рецидивуючою, рефрактерною або рецидивуючою та рефрактерною ММ лікування пероральним іксазомібом з леналідомідом і дексаметазоном асоціювалося зі значно довшою ВБП з медіаною тривалості приблизно 6 міс, ніж плацебо з леналідомідом і дексаметазоном. Переваги щодо ЗВ поки не показані. Переваги прийому іксазомібу щодо ВБП спостерігалися послідовно у всіх ключових попередньо визначених підгрупах, у тому числі у пацієнтів з несприятливим прогнозом, таких як пацієнти літнього віку, особи, що отримували дві або три попередні лінії терапії, пацієнти із запущеною стадією захворювання, а також з високим ризиком цитогенетичних порушень, для яких комбінація леналідоміду з дексаметазоном була менш ефективною [22]. Згідно з медіаною ВБП, досліджувана схема прийому іксазомібу може сприяти покращенню прогнозу для пацієнтів із високим ризиком цитогенетичних порушень, які традиційно пов'язані з несприятливим прогнозом, шляхом подовження ВБП до такої межі клінічних проявів, що характерні для пацієнтів зі стандартними цитогенетичними ознаками. Заявлена клінічна користь у цьому дослідженні узгоджується з результатами попередніх звітів (особливо два попередні дослідження комбінації леналідоміду з дексаметазоном і третім препаратом порівняно з лише леналідомідом і дексаметазоном у пацієнтів з раннім рецидивом ММ [8, 24]), які показали, що трикомпонентні схеми є більш ефективними, ніж двокомпонентні [4-8].

Отримані результати щодо клінічної користі застосування іксазомібу узгоджуються з висновками попередніх звітів, які продемонстрували, що трикомпонентна терапія є ефективнішою порівняно з двокомпонентними режимами лікування рецидивуючої ММ. Однак результати щодо частоти відповіді та медіани ВБП у дослідженнях відрізняються. У представленому дослідженні медіана ВБП становила 20,6 міс у групі іксазомібу та 14,7 міс у групі плацебо; у дослідженні Stewart та співавт. [8] медіана ВБП дорівнювала 26,3 міс у групі, яка отримувала карфілзоміб + леналідомід + дексаметазон, і 17,6 міс у групі, яка приймала лише леналідомід з дексаметазоном. У дослідженні Lonial та співавт. [24] медіана ВБП становила 19,4 міс у групі, яка отримувала елотузумаб + леналідомід + дексаметазон, і 14,9 місяців у групі, що застосовувала лише леналідомід із дексаметазоном. Однак перехресні порівняння вносять розбіжності через відмінності в дизайні, методах дослідження та вибірках пацієнтів (наприклад, відмінності у включенні пацієнтів з порушенням функції нирок, первинним рефрактерним захворюванням і рівнями захворювання). Проте відносна оцінена перевага таких трикомпонентних схем над леналідомідом з дексаметазоном

виявилася послідовною з ВР 0,74 (поточне дослідження) та 0,69 [8] і 0,70 [24].

Підвищена увага до безперервної терапії [8, 9, 17, 26, 27] посилила потребу в схемах, які мають прийнятні профілі безпеки, легко вводяться та дозволяють підтримувати задовільну якість життя. Тривалість терапії комбінацією з іксазомібом була значною, майже половина пацієнтів отримували лікування щонайменше 18 циклів згідно з 23-місячним аналізом. Показники дотримання схем прийому іксазомібу та плацебо виявилися високими і були збіговими в обох групах, що узгоджується зі спостережуваними профілями ПЯ. Це свідчить, що схема перорального прийому іксазомібу була простою та зручною для пацієнтів, як і схема плацебо. У цьому подвійному сліпому дослідженні пацієнти групи іксазомібу не повідомляли про негативний вплив лікування на якість життя. Розглядаючи цей висновок у контексті даних про якість життя з інших досліджень, слід зазначити, що існує тенденція до переоцінки користі для якості життя у відкритих дослідженнях [28]. Цей висновок слід також розглядати в контексті обмежень наявних інструментів [29, 30].

Частота серйозних ПЯ, припинення лікування через ПЯ та смерті протягом дослідження була подібною в обох групах. Єдиним ПЯ 3 ступеня або вище, для якого існувала принаймні 5% різниця між групами іксазомібу та плацебо, була тромбоцитопенія, відомий побічний ефект бортезомібу та карфілзомібу [31, 32], явних клінічних наслідків якої не встановлено. Розвиток ПЯ з боку серцево-судинної системи, нирок або дихальних шляхів при використанні іксазомібу не зафіксований. Додавання іксазомібу до леналідоміду та дексаметазону зумовлювало вищу частоту периферичної нейропатії (27% у групі іксазомібу та 22% у групі плацебо), а у 2% пацієнтів у групі іксазомібу відмічені події 3 ступеня (порівняно з 6% пацієнтів, які отримували підшкірно бортезоміб [33], та 3% у пацієнтів, які отримували карфілзоміб [8] в інших дослідженнях). У 2015 році іксазоміб зареєстрований Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США як перший пероральний ІП та затверджений у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном для лікування пацієнтів, що отримали хоча б одну попередню лінію терапії.

Висновки

Додавання іксазомібу до схеми леналідомід + дексаметазон сприяло досягненню значно довшої ВБП у пацієнтів з рецидивуючою, рефрактерною або рецидивуючою та рефрактерною ММ та обмеженими додатковими токсичними ефектами. Відповідно до отриманих даних, загальна частота відповіді становила 78% у групі іксазомібу та 72% у групі плацебо. Частота повної відповіді та дуже хорошої часткової відповіді становили 48 та 39%. Медіана часу до отримання відповіді складала 1,1 міс у групі іксазомібу та 1,9 міс у групі плацебо, медіана тривалості відповіді — 20,5 та 15,0 міс відповідно. Протягом періоду спостереження, який загалом склав 23 міс, медіана ЗВ не була досягнута в жодній із груп, наразі спостереження триває.

Частота серйозних ПЯ була подібною в обох групах дослідження — 47% у групі іксазомібу та 49% у групі плацебо; це також стосується і смертності — 4 та 6% відповідно. ПЯ від мінімального до тяжкого ступеня зафіксовані у 74 та 69% пацієнтів відповідно. Тромбоцитопенія 3 та 4 ступеня тяжкої реєструвалася частіше в групі іксазомібу (відповідно у 12 та 7% пацієнтів), ніж у групі плацебо (відповідно 5 та 4% пацієнтів). Висип, так само як і ПЯ з боку шлунково-кишкового тракту, виникали частіше в групі іксазомібу, ніж у групі плацебо (36 проти 23%).

Таким чином, отримані результати продемонстрували, що додавання іксазомібу до схеми лікування леналідомідом і дексаметазоном асоціювалося зі значно кращою ВБП; додаткові токсичні ефекти були обмежені [34]. Через профіль ПЯ та ефективність цей режим перорального застосування є додатковим терапевтичним варіантом для пацієнтів з рецидивуючою, рефрактерною або рецидивуючою та рефрактерною ММ.

Список літератури знаходиться в редакції.
За матеріалами Moreau P. et al. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2016; 374: 1621-34. Doi: 10.1056/NEJMoa1516282.

Підготувала Валентина Момот
VV-MEDMAT-81807

Характеристика	Потрійна комбінація (n=360)	Плацебо + подвійна комбінація (n=362)	P
Загальна частота відповіді, %	78	72	0,04
Найкраща відповідь			
Повна ремісія, %	12	7	0,02
Дуже хороша часткова ремісія, %	36	32	-
Часткова ремісія, %	31	33	-
Медіана часу до отримання відповіді, міс	1,1	1,9	0,09
Медіана тривалості відповіді, міс	20,5	15,0	-
Медіана часу до прогресування захворювання, міс	21,4	15,7	0,007
Оцінка виживаності			
Медіана ВБП, міс	20,6	14,7	0,01
Випадки смерті за 23 міс спостереження	81	90	

ПЯ	Потрійна комбінація (n=360)		Плацебо + подвійна комбінація (n=362)	
	Всіх ступенів	3-4 ступеня	Всіх ступенів	3-4 ступеня
Нейтропенія	33	23	31	24
Тромбоцитопенія	31	19	16	9
Анемія	29	9	27	13
Діарея	45	6	39	3
Висип на шкірі	36	5	23	2
Закреп	35	<1	26	<1
Втомлюваність	29	4	28	3
Нудота	29	2	22	0
Периферичні набряки	28	2	20	1
Периферична нейропатія	27	2	22	2
Блювання	23	1	12	<1

О.О. Ковальов, д. мед. н., професор завідувач кафедри онкології, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

Всеукраїнська освітня платформа «Школа сучасної онкології» — навчальні програми, адаптовані до майбутнього



Поліпшення доступу до якісної онкологічної допомоги потребує не тільки сучасних лікарень, препаратів і спеціального обладнання, а й безпосередньо залежить від медичного персоналу, який займається лікуванням раку. Медичні працівники є найціннішим активом та основним інструментом для покращення результатів лікування онкологічних пацієнтів. Лікар є сполучною ланкою між наукою, знаннями й ефективними діями, необхідними для діагностики, лікування та догляду за хворими. Тож не дивно, що підготовка медичних кадрів є головним стратегічним компонентом системи охорони здоров'я більшості країн.

Сьогодні очевидно, що в Україні необхідно зосередити увагу на підготовці кваліфікованих і мотивованих лікарів нового покоління, які не відстають у професійному розвитку від своїх європейських колег та здатні до міждисциплінарного командного підходу в лікуванні раку.

В останні десятиліття безпрецедентна швидкість розвитку нових наук і технологій призвела до появи численних онкологічних професій, спеціальностей та підспеціальностей із відповідними програмами підготовки. Сьогодні для лікування онкологічного хворого може знадобитися участь лікарів різних спеціальностей: хірургічних і клінічних онкологів, радіологів, променевих терапевтів, фахівців із ядерної медицини, патологів, молекулярних біологів. В останні роки радикальні зміни в онкологічній практиці були пов'язані з підвищенням ролі нових медичних спеціальностей — лікарів з догляду за хворими, які надають паліативну допомогу та підтримуючу терапію, гериатричних онкологів, психоонкологів. Залежно від виду раку у лікуванні можуть брати участь кардіологи, гастроентерологи, урологи, пульмонологи, дерматологи, панкреатологи, нефрологи, гематологи, гепатологи, гінекологи, неврологи, гериатричні та дитячі онкологи. Всі ці фахівці є рушійною силою системи охорони здоров'я та мають вирішальне значення для забезпечення пацієнтів якісною допомогою. У процес надання допомоги хворим на рак інтегровано також лікарів первинної медико-санітарної допомоги, чия роль є критично важливою для забезпечення профілактики, скринінгу, ранньої діагностики, а також спостереження за пацієнтами після завершення лікування та ведення їх наприкінці життя.

Вживаність при багатьох видах раку справді можна поліпшити, якщо використовувати мультидисциплінарний підхід до протипухлинної терапії. Консиліум, що є запорукою стандарту якості лікування, має складатися з лікарів різних спеціальностей, які працюють разом для оцінки, планування й керування доглядом за хворими на рак. Відсутність такого інструменту в лікувальному закладі може призвести до нерационального розподілу ресурсів, затягування початку терапії та неправильного лікування, що негативно вплине на якість життя пацієнтів і результат захворювання. Як зазначено в Європейському кодексі протиракової практики (2020), кожен онкологічний хворий повинен мати право на отримання допомоги з боку спеціалізованої міждисциплінарної команди (<https://www.eurocancer.org>).

Взаємодія експертів різних медичних спеціальностей з різним професійним досвідом, метою яких є лікування хворих з онкологічним діагнозом, — основний принцип сучасної онкології. Оскільки лікування пацієнтів стає все складнішим, лікарі різних медичних дисциплін повинні не тільки тісно співпрацювати, а й добре знати основи фундаментальної та практичної онкології. Це потребує розроблення принципово нових міждисциплінарних навчальних програм.

Згідно з визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я (2010), мультидисциплінарна освіта у широкому розумінні становить собою педагогічний підхід до викладання та навчання, що сприяє спільній роботі двох або більше медичних працівників. Це визначення повністю відповідає підготовці членів команди з лікування раку.

Існує велика різноманітність методів викладання та навчання, що використовуються для реалізації подібних програм, та інтерес до них у всьому світі продовжує зростати. Проте головною тезою є **забезпечення безперервного процесу професійного розвитку**, який полягає у здобутті, підтримці та документуванні набутих знань і навичок.

Міждисциплінарна програма навчання лікарів найбільш актуальним питанням клінічної онкології складна. Нові потреби післядипломної освіти онкологічних кадрів диктують необхідність навчання фундаментальним і практичним питанням онкології, навичкам цифрової медицини, роботі зі штучним інтелектом, розуміння основ геноміки та персоналізованої медицини. На сучасному етапі розвитку медицини програма повинна включати питання цифровізації, оскільки ці зміни в охороні здоров'я революціонізували лікування раку.

Так, були створені алгоритми на основі штучного інтелекту, що дозволяють прогнозувати та підвищувати ефективність програм скринінгу. На основі машинного навчання та патологічної діагностики раку за рахунок інтеграції геномних даних підвищено точність радіологічної діагностики. Завдяки впровадженню методів секвенування нового покоління (NGS) й оцінки мегаданих за допомогою методів біоінформатики змінено стратегії лікування онкологічних хворих.

Крім революційного спрямування цифрової медицини, ще одна глибока трансформація, що відбувається у сфері онкологічної освіти, полягає у збільшенні доступності для лікарів програм дистанційного навчання. Для такої форми навчання, яка швидко стала традиційною у всьому світі, використовуються освітні онлайн-заходи, вебінари, презентації й електронні матеріали, вебтрансляції, а також змішане гібридне (фізичне/віртуальне) навчання. Онлайн-вебінари для практикуючих лікарів найчастіше складаються із всебічного аналізу складних і цікавих клінічних прикладів. Формат передбачає активну участь аудиторії в їх обговоренні. Такі регулярні зустрічі допомагають молодим фахівцям на початку кар'єри допустити якнайменше помилок, а онкологам з багаторічним досвідом роботи з'ясувати свої погляди на лікування хворих з думкою колег з інших медичних центрів. Успішним прикладом такого виду навчання в Україні є **проект «Як я лікую»**, який об'єднав навколо проблеми гастроінтестинального раку вже близько 700 онкологів (<http://www.gicancerexpert.com.ua>).

Ключовою потребою віртуальної освіти має бути забезпечення якості навчальних програм відповідно до сучасного передового досвіду. Для цього потрібна акредитація провайдерів і програм дистанційного навчання в галузі онкології, яка в Україні починає впроваджуватися центром тестування Міністерства охорони здоров'я.

У країнах Європейського Союзу акредитацію постачальників безперервної медичної освіти (НМО) надає Європейська рада з акредитації онкології (АСОЕ), яка є однією з чотирьох європейських рад з акредитації фахівців (ESAB), відомих UEMS. Акредитацію АСОЕ одержують провайдери найвищого рівня якості освіти (асое. [eurocancer.org](http://www.eurocancer.org)).

У країнах Євросоюзу давно існує та активно розвивається практика стипендій для молодих

онкологів. Наприклад, Міжнародна протиракова спілка (UICC) забезпечує короткострокове міжнародне навчання фахівців, які працюють у всіх аспектах боротьби з раком. Воно включає індивідуальні чи колективні віртуальні зустрічі з провідними експертами для отримання технічних знань та індивідуальних рекомендацій.

Стипендії, засновані 1962 р., є однією з найдавніших та найавторитетніших програм Міжнародної протиракової спілки. Мета цієї програми залишається незмінною протягом багатьох десятиліть: зміцнити кадровий потенціал у галузі боротьби з раком, сприяючи обміну знаннями, досвідом і технічними навичками у профілактиці, ранньому виявленні, діагностиці, лікуванні та паліативній допомозі.

Подібний проєкт під назвою «Покоління лідерів» реалізується в Євросоюзі з ініціативи Європейського товариства медичної онкології (ESMO). Ця програма дає молодим талановитим спеціалістам можливість узяти участь в інтенсивному курсі навчання, який допомагає їм розвинути свої навички, щоб у майбутньому обійняти керівні посади в онкології. З 2016 р. програму завершили понад 130 випускників, а нові учасники розпочнуть навчання цього року.

Навчальна платформа World Cancer Report Updates, яку також підтримує ESMO, пропонує лікарям усіх спеціальностей, залучених до лікування онкологічних пацієнтів, безкоштовний доступ до навчальних матеріалів, що ґрунтуються на обраному контенті зі Світового звіту Міжнародного агентства з вивчення раку (IARC, 2020), а також останніх досягнень у галузі досліджень з профілактики раку. Спільно розроблені вебінари ESMO-IARC дозволяють отримати уявлення про поточний стан і майбутній розвиток скринінгу раку різних локалізацій.

Такі стипендії та проєкти також дають змогу налагодити співпрацю між онкологічними установами різних країн і створювати віртуальні мережі для практичного навчання молодих спеціалістів.

Одним із загально визнаних успішних методів післядипломної освіти лікарів є клінічне навчання за допомогою **Європейських віртуальних довідкових мереж (ERN)**. Вони були створені Європейською комісією у 2017 р., щоб полегшити обговорення складних захворювань (включаючи рідкісні види раку), які вимагають спеціалізованого лікування та ресурсів. Ці мережі були високо оцінені онкологічним співтовариством як успішні приклади мультидисциплінарного обговорення складних і рідкісних хвороб з метою вироблення оптимального плану лікування пацієнтів в епоху цифрових технологій. ERN стали прикладом того, як можна покращити співпрацю в галузі охорони здоров'я у всій Європі.

У рамках віртуальних довідкових мереж можуть активно використовуватися подкасти. Мета подкасту — навчати й інформувати. Це не заміна професійної медичної освіти і не засіб для використання в діагностиці або лікуванні конкретних хворих, однак це один із способів донести до слухачів думку відомого фахівця, яка ґрунтується на його досвіді.

Таким чином, у всьому світі форми післядипломної медичної освіти постійно вдосконалюються, проте основним принципом сучасної освіти є її якість та безперервність. Недарма девіз

Наша наука така велика, що цілого життя для її вивчення недостатньо.

Гіппократ



О.О. Ковальов

одного з конгресів ASCO — «Ябираю навчання, а не знання. Знання — це запорошена книга, що стоїть на полиці у бібліотеці».

Для ефективного безперервного професійного розвитку лікарів України, які беруть участь у лікуванні раку, нами, співробітниками однієї з найстаріших кафедр онкології в країні, було створено **Всеукраїнську освітню платформу «Школа сучасної онкології»** (oncoschool.org.ua). Її метою стала реалізація цілісної програми безперервної післядипломної освіти лікарів на основі міждисциплінарної взаємодії та з урахуванням індивідуального підходу до здобуття знань (персоналізована освіта). Завдання Школи сучасної онкології повністю збіглися з нещодавно прийнятим Європейським планом боротьби з раком та новою Європейською освітньою ініціативою «Грамотність у питаннях здоров'я для профілактики та лікування онкологічних захворювань».



Професор Іван Михайлович Воронцов (1904-1986). У 1946 році створив кафедру онкології, яка з 1956 року перебувала у Запорізькому державному інституті удосконалення лікарів (пізніше — Запорізька медична академія післядипломної освіти). «Школа сучасної онкології» створена на багаторічних традиціях цієї кафедри

Всеукраїнська освітня платформа «Школа сучасної онкології» створила новаторський навчальний план для міжпрофесійного навчання та розвитку. Мета полягає у тому, щоб представники різних онкологічних професій удосконалювали свої навички у рамках спільних програм навчання.

Освіта у Школі сучасної онкології поєднує у собі онлайн-компонент з індивідуальними семінарами як самостійного навчання лікарів, так підвищення кваліфікації викладачів. Онлайн-метод є ключовим, оскільки сьогодні він забезпечує максимальну доступність отримання спеціалізованих знань у галузі боротьби з раком.

За допомогою спеціальної платформи Школа прагне надати лікарям можливість спілкуватися один з одним і навчатися на інтерактивних живих сесіях та дискусійних заходах.

Ми заохочуємо зворотний зв'язок і відгуки учасників вебінарів з метою кращого використання онлайн-навчання та інших форм освіти для задоволення професійних потреб онкологічної спільноти. Ми також добре розуміємо, що пасивні методи навчання відходять у минуле, а майбутнє належить лише активному навчанню.

Організатори платформи «Школа сучасної онкології» вважають перспективним створення у майбутньому Всеукраїнської креативної освітньої мережі (наприклад, edu.onco.net) для об'єднання офіційних провайдерів онкології в Український протираковий альянс (УПРА), який зміг би отримати акредитацію АСОЕ у Євросоюзі.

Інтеграція України у світову систему потребує швидкого та рішучого продовження реформ, у тому числі вдосконалення системи післядипломної освіти. Як казала Червона Королева з книги Льюїса Керролла, «нам тут треба бігти щосили, щоб залишатися на одному місці. Якщо ж ми хочемо кудись потрапити, треба бігти щонайменше вдвічі швидше».

ВІТАННЯ!



19 березня – ювілей видатної української вченої, доктора медичних наук, професора, патофізіолога, онкоімунолога, лауреатки Державної премії України в галузі науки і техніки (2016), премій ім. І.І. Мечникова (1997), ім. Р.Є. Кавецького (2005) та ім. О.О. Богомольця (2019) НАН України, провідного наукового співробітника Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України **Нінель Михайлівни Бережної**.

Численні результати наукових досліджень і практичні розробки проф. Н.М. Бережної внесені в скарбницю світової і вітчизняної теоретичної та прикладної імунології. Нінель Михайлівна має свій власний вектор у сфері онкології – імунологія злякисного росту.

Проф. Н.М. Бережна є авторкою 10 монографій і понад 300 наукових робіт із різних аспектів онкоімунології, а монографії «Система інтерлейкинов и рак (новые аспекты взаимодействия опухоли и организма)» (2000), «Иммунология злокачественного роста» (2005), «Семейства интерлейкинов: биология и онкогенез» (2013) є справжніми енциклопедичними виданнями для фахівців з онкоімунології, патофізіології, онкології.

Вітаємо шановну Нінель Михайлівну з її високоліттям!

Колектив ІЕПОР ім. Р.Є. Кавецького НАН України
Редакція «Медичної газети «Здоров'я України»



2023
Львівський медичний форум
23-25 травня
ПАЛАЦ МИСТЕЦТВ
(вул.Коперника, 17)
МЕДИЧНА ВИСТАВКА «ТанMED»

ТЕМАТИЧНІ РОЗДІЛИ ВИСТАВКИ:

- Лікувальне, діагностичне та реабілітаційне обладнання;
- Медичні прилади та інструменти;
- Лабораторна механіка;
- Засоби реабілітації та товари для людей з обмеженими можливостями;
- Офтальмологічне обладнання та оптика;
- Фармацевтичні препарати;
- Сучасна клініка та послуги;
- Страхова медицина;
- Медичний одяг, засоби санітарії та дезінфекції;

В РАМКАХ ВИСТАВКИ:

- Усі спеціалізована експозиція «Реабілітація»

В РАМКАХ ФОРУМУ:

- науково-практичні конференції;
- фахові школи;
- майстер-класи;
- демонстрації нових технологій, матеріалів за участю провідних спеціалістів медицини та відомих фірм-виробників

ЗА ПІДТРИМКИ:

- Міністерства охорони здоров'я України
- Департаменту охорони здоров'я ЛОДА
- Управління охорони здоров'я ЛМР

ПАРТНЕРИ ФОРУМУ: AS PHILIPS Medlab

ПАРТНЕР ВИСТАВКИ:

Інформаційні партнери: 11200041234567890.com

Організатор форуму: **Гал-ЕКСПО**
АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО
Тел: (032) 2949112

www.galexpo.com.ua/galmed
www.facebook.com/Lviv.Medical.Forum/



Всесвітній день боротьби проти раку

Щороку 4 лютого світова онкологічна спільнота відзначає Всесвітній день боротьби проти раку (World Cancer Day). Цим показують готовність підтримати хворих і пропагувати заходи боротьби з нездоровим способом життя. 2023 рік не став винятком, цьогорічне гасло – «Закрити розрив у догляді».

Головною метою проведення Всесвітнього дня боротьби проти раку є:

- підвищення обізнаності про рак як про одне із найтяжчих захворювань сучасної цивілізації;
- привернення уваги суспільства до профілактики, скринінгу, лікування злякисних новоутворень;
- формулювання завдань, що стоять перед світом у боротьбі з онкологічною патологією;
- заклик до політиків і членів організації «Міжнародна спілка боротьби з раком» ставитися до раку як до політичного пріоритету.

Прогноз лікування при більшості форм онкологічної патології хороший у разі їх виявлення на ранній стадії. Наприклад, рак молочної залози на I стадії виживає у 95% жінок. У кожній четвертій жінки в Україні рак молочної залози діагностують вже на пізніх стадіях, коли ефективність терапії значно знижується. Схожа ситуація і зі здоров'ям чоловіків: у 21% випадків рак передміхурової залози виявляють вже за наявності метастазів. Саме тому важливість скринінгу, особливо осіб з групи високого ризику розвитку онкологічних захворювань, є важливим етапом профілактики, про який не варто забувати.

ЯКІ ОБСТЕЖЕННЯ І В ЯКОМУ ВІЦІ СЛІД ПРОЙТИ ЖІНКАМ



	20-29 років	30-39 років	40-49 років	Після 50 років
КЛІНІЧНЕ ОБСТЕЖЕННЯ МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ	1 раз на рік	1 раз на рік	1 раз на рік	1 раз на рік
ЦИТОЛОГІЧНА ДІАГНОСТИКА (ПАП-ТЕСТ)	1 раз на 3 роки після 21 року	1 раз на 5 років	1 раз на 5 років	
ТЕСТ НА ВІРУС ПАПІЛОМИ ЛЮДИНИ		1 раз на 5 років	1 раз на 5 років	
МАМОГРАФІЯ			1 раз на 2 роки	1 раз на 2 роки
КОЛОНОСКОПІЯ				1 раз на 5 років

Після 60 років інші обстеження призначає за потреби сімейний лікар чи терапевт.

❗ Якщо ви помітили будь-які зміни у здоров'ї, негайно зверніться до свого сімейного лікаря чи терапевта. Він направить вас на відповідні обстеження чи до вузького спеціаліста.

ЯКІ ОБСТЕЖЕННЯ І В ЯКОМУ ВІЦІ СЛІД ПРОЙТИ ЧОЛОВІКАМ



	40-49 років	Після 50 років
ОГЛЯД УРОЛОГА Після огляду лікар може призначити аналіз крові на простатичний специфічний антиген	1 раз на рік	1 раз на рік
КОЛОНОСКОПІЯ		1 раз на 5 років

Після 60 років інші обстеження призначає за потреби сімейний лікар чи терапевт.

❗ Якщо ви помітили будь-які зміни у здоров'ї, негайно зверніться до свого сімейного лікаря чи терапевта. Він направить вас на відповідні обстеження чи до вузького спеціаліста.

ВПЛ-негативний рак шийки матки: що відомо сьогодні

Вірус папіломи людини (ВПЛ) вважається основною причиною раку шийки матки вже понад 25 років. Повідомляється, що приблизно 5,5-11,0% усіх видів раку шийки матки є ВПЛ-негативними, що можна пояснити як відсутністю асоціації із ВПЛ-інфекцією, так і хибнонегативними результатами тестування. ВПЛ-негативний рак шийки матки часто діагностується на занедбаній стадії й характеризується поганим прогнозом, тому ведення пацієнтів із ним потребує більшої уваги.

Рак шийки матки є четвертим за поширеністю злоякісним новоутворенням у світовій жіночій популяції, на нього припадає приблизно 7% усіх випадків раку у жінок (R.L. Siegel, 2020). Стійка ВПЛ-інфекція, особливо викликана генотипами ВПЛ високого ризику, вважається основною причиною раку шийки матки. ДНК ВПЛ реплікується з вільної ДНК у базальних клітинах шийки матки у початковий період ВПЛ-інфекції, а потім інтегрується у геном хазяїна в міру прогресування інфекції з подальшим посиленням експресії онкогенів *E6* і *E7* (C.V.J. Woodman, 2007). ВПЛ можна виявити майже при всіх плоскоклітинних карциномах шийки матки та передракових станах, включаючи плоскоклітинні інтраепітеліальні ураження високого ступеня (HSIL) або цервікальну інтраепітеліальну неоплазію шийки матки II-III ступенів (CIN II-III). Хоча чутливість тестування на ВПЛ значно покращилася в останні роки, невелика частка раку шийки матки продовжує реєструватися як ВПЛ-негативний. Ця онкопатологія часто діагностується на занедбаній стадії й асоціюється з поганим прогнозом.

За оцінками, приблизно 5,5-11,0% випадків раку шийки матки в світі є ВПЛ-негативними (K.U. Petry, 2017). Однак лише деякі рідкісні патологічні типи цього захворювання дійсно не пов'язані з ВПЛ-інфекцією. Тому надзвичайно важливо розрізнити не асоційований із ВПЛ рак шийки матки, неправильно класифікований рак та хибнонегативні випадки ВПЛ-асоційованого раку шийки матки.

ВПЛ-незалежний рак шийки матки

ВПЛ-незалежний рак шийки матки, який вважається справді ВПЛ-негативним, не пов'язаний з інфекцією ВПЛ. Плоскоклітинний рак шийки матки рідко є ВПЛ-негативним. Натомість при аденокарциномі шийки матки частота негативного результату ВПЛ-тестування становить приблизно 15-38% (G.M. Clifford, 2003). Показник ВПЛ-позитивності при карциномі *in situ* змінюється залежно від різних гістологічних ознак (E.C. Pirog, 2017). Хоча точний механізм, що лежить в основі ВПЛ-незалежного раку шийки матки, не зрозумілий, більшість дослідників вважають, що він спричинений мутаціями пухлиноасоційованих генів, таких як *TP53*, *PIK3CA* та *CDKN2A* (D. Jenkins, 2020).

Помилки у класифікації раку шийки матки

Рак шийки матки може бути не лише первинним, а й вторинним при поширенні карциноми ендометрія або раку, що виникає внаслідок віддалених метастазів інших первинних ВПЛ-негативних пухлин. Дослідження показали, що майже у 68% випадків ВПЛ-негативний рак шийки матки був помилково діагностований як первинний рак шийки матки (K.U. Petry, 2017). Дослідження щодо ВПЛ-негативної аденокарциноми шийки матки показало, що більше 50% випадків неможливо відрізнити від карциноми ендометрія лише на основі гістологічних ознак (C. Norenhaun, 2014). Усе це вказує на необхідність проведення імуногістохімічного дослідження пухлини та строми у випадку ВПЛ-негативних результатів для виявлення первинної локалізації пухлини й зниження частоти хибнонегативних результатів (E.C. Pirog, 2017).

Хибнонегативні результати ВПЛ-тестування при раку шийки матки

Прихована ВПЛ-інфекція

Природна ВПЛ-інфекція має латентний період, коли реплікація вірусу обмежена імунною системою, а експресія генів ВПЛ пригнічена (P.E. Gravitt, 2017). П'ятирічне дослідження із застосуванням чутливого аналізу до ДНК ВПЛ показало, що здебільшого ВПЛ-інфекція зникає протягом двох років, за винятком тих випадків, у яких виникли передракові ураження або рак шийки матки. Приховані інфекції часто мають низьку частоту пухлинного генезу та більшу ймовірність хибнонегативного результату, оскільки вірусне навантаження занадто низьке, щоб його можна було виявити за допомогою ВПЛ-тесту. Проте, за повідомленнями, майже 0,05% ВПЛ-негативних випадків прогресували до CIN III або раку шийки матки протягом наступних 3-5 років (H.A. Katki, 2011).

Втрата фрагментів ВПЛ під час інтеграції вірусу

Фрагмент ВПЛ L1 є головною мішенню генотип-специфічних праймерів у багатьох тестах на виявлення ВПЛ. Однак інтеграція геному ВПЛ у геном хазяїна включає руйнування фрагментів E1, E2, L2 або L1 (K. Akagi, 2014). Тому ВПЛ-тестування, спрямоване на L1, може бути менш надійним, ніж націлене на онкогени *E6/E7*, оскільки експресія L1 може бути втрачена, натомість експресія *E6/E7* завжди є наявною. Рівень позитивних результатів тестування на ВПЛ 16 і 18 типу, спрямованих на фрагмент ВПЛ L1, становив 91,7 і 72,1% відповідно. Це свідчило про те, що тестування на ВПЛ L1 пропустило 8,3% інфекцій ВПЛ 16 типу і 27,9% ВПЛ 18 типу порівняно з тестуванням на ВПЛ, спрямованим на *E6/E7* (W.A.A. Tjalma, 2013).

Дослідження, що вивчали механізми інфікування ВПЛ, показали, що за появи пухлини часто приймається експресія онкогенів ВПЛ *E6/E7* (ВПЛ-негативний аналіз). Таким чином, хоча саме ВПЛ спровокував онкогенез, результат тесту мРНК *E6/E7* ВПЛ буде хибнонегативним (C.E. Banister, 2017).

Рак шийки матки, спричинений штамами ВПЛ низького ризику

У кількох дослідженнях повідомлялося про зв'язок між раком шийки матки та інфекцією ВПЛ 6, 11, 42, 44 і 70 типів низького ризику (E. González-Bosquet, 2006). Не відомо, чи спричиняє ВПЛ низького ризику рак шийки матки чи рак розвивається з інших причин. K.U. Petry et al. (2017) підрахували, що 1-2% первинних випадків раку шийки матки були пов'язані з інфекцією ВПЛ невисокого ризику. Сьогодні більшість тестів націлені на підтипи ВПЛ високого ризику й не можуть виявити інфекцію, не пов'язану з високоонкогенними штамами, що призводить до часткових хибнонегативних результатів.

Помилки при проведенні ВПЛ-тестування

Окрім недосконалості використовуваного методу тестування, хибнонегативні результати ВПЛ-тесту також пов'язані з помилками вибірки. Погана життєздатність клітин із некротичних та/або запальних ділянок часто призводить до хибнонегативних результатів аналізу на ВПЛ. Неправильні методи взяття зразків, включаючи забір зразків, змішаних із кров'ю, а також порушення процедури фіксації, можуть призвести до помилкових

результатів тестування. Тому точність ВПЛ-тесту в опублікованих дослідженнях слід стримано поставити під сумнів.

Деякі випробування використовували ВПЛ-тестування для дослідження раніше збережених зразків раку шийки матки, але не відомо, чи точно такі зразки відображали ВПЛ-інфекцію у пацієнтів. Ретроспективне дослідження продемонструвало, що зразки пацієнтів літнього віку або ті, які зберігалися протягом тривалого часу, мали нижчий рівень ВПЛ-позитивних результатів.

Інші фактори, які впливають на результати ВПЛ-тестування, включають час між взяттям матеріалу та його фіксацією, а також тип фіксатора. У ретроспективному дослідженні використання небуферизованої формалінової фіксації було важливим фактором, що зумовлював більш часті негативні результати ВПЛ-тестування (E.C. Pirog, 2014).

Особливості ВПЛ-негативного раку шийки матки

Глобальне дослідження 760 випадків аденокарциноми шийки матки показало, що старший вік пацієнтів на момент початкової діагностики був пов'язаний із нижчим рівнем позитивних тестів на ДНК ВПЛ (E.C. Pirog, 2014). Подібну тенденцію було виявлено при плоскоклітинному раку без будь-якої чіткої причини. Одним із можливих пояснень є те, що життєздатність вірусу поступово знижується під час прогресування пухлини, особливо у літніх пацієнтів. Інше пояснення полягає у тому, що у пацієнтів літнього віку рак розвивається через ВПЛ-незалежний механізм – як, наприклад, при карциномі вульви (D. Jenkins, 2020).

Патологічний тип раку впливає на результати виявлення ВПЛ, про що свідчать відмінності у частоті інфікування ВПЛ при плоскоклітинному раку шийки матки й аденокарциномі. У світі 12,7% випадків плоскоклітинного раку та 15-38% аденокарциноми шийки матки є ВПЛ-негативними (E.C. Pirog, 2017).

Прогноз при ВПЛ-негативному раку шийки матки

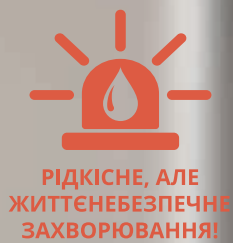
Дослідження G. Riou (1990) 106 випадків інвазивного раку шийки матки на ранній стадії за допомогою полімеразної ланцюгової реакції виявило, що ризик загального рецидиву не відрізнявся у ВПЛ-позитивних пацієнтів із різними генотипами ВПЛ, але був у 2,6 раза вищим у ВПЛ-негативних пацієнтів. Також у ВПЛ-негативних випадках відзначався у 4,5 раза вищий ризик віддалених метастазів, ніж у ВПЛ-позитивних пацієнтів. Крім того, 24-місячна безрецидивна виживаність у ВПЛ-позитивних пацієнтів була вищою, ніж у ВПЛ-негативних (77 проти 40%). Метааналіз P. Li (2017) 2838 випадків раку шийки матки із 17 досліджень показав, що ВПЛ-позитивний рак шийки матки корелює з кращим прогнозом. На сьогодні й інші дослідження дійшли такого ж висновку – ВПЛ-негативний рак шийки матки асоціюється з поганим прогнозом (I. Nicolas, 2019).

Висновки

Попри те що ВПЛ-негативний рак шийки матки має відмінні характеристики від ВПЛ-позитивного, більшість досліджень ігнорують ВПЛ-статус раку шийки матки. Це обмежує належне уявлення про ВПЛ-негативний рак шийки матки, а отже, й підходи до його діагностики та лікування. Клініцисти повинні обережно класифікувати та лікувати ВПЛ-негативні випадки раку шийки матки, оскільки саме такий ВПЛ-статус найчастіше пов'язаний із занедбанними стадіями онкозахворювання та поганим прогнозом. З огляду на це дуже важливо забезпечити жінкам із негативним ВПЛ-тестом більш детальну діагностику та ефективне лікування.

Реферативний огляд за матеріалами: Xing B., Guo J., Sheng Y., Wu G. and Zhao Y. Human Papillomavirus-Negative Cervical Cancer: A Comprehensive Review. *Front. Oncol.*, 17 February 2021. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.606335>.

Підготувала **Анастасія Романова**



РІДКІСНЕ, АЛЕ
ЖИТТЕНЕБЕЗПЕЧНЕ
ЗАХВОРЮВАННЯ!

АНОМАЛЬНА КРОВОТЕЧА?
НЕ ЗВОЛІКАЙТЕ!
НАПРАВТЕ ДО ГЕМАТОЛОГА!

ВПІЗНАЙТЕ СИМПТОМИ —

ВРЯТУЙТЕ ЖИТТЯ!¹⁻⁴

Набута гемофілія А

ПОСИЛАННЯ:

1. Tiede A., et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *Haematologica* 2020, Vol. 105(7): 1791–1801.
2. Escobar M.A., Dyer C.B. *J Gerontol Geriatr.* 2019; 67: 141–153.
3. Coppola A., et al. *Semin Thromb Hemost.* 2012; 38: 433–446.
4. Baudo F., et al. *Blood.* 2012; 120(1): 39–46.

БІЛЬШЕ ІНФОРМАЦІЇ НА САЙТІ:



ТОВ «Такеда Україна», вул. Солом'янська, 11 БЦ Eleven, 11-й поверх, 03110, Київ, Україна
Тел.: +380 44 390 09 09. Факс: +380 44 390 29 29. E-mail: ua-info@takeda.com

C-ANPROM/UA/FEI/0004

