



## Онкологія

## Гематологія

## Хіміотерапія



№ 2 (81) 2023 р.  
10 200 примірників\*  
Передплатний індекс 37634



Доктор медичних наук,  
професор  
**Олексій Ковальов**

**Атмосферні канцерогени  
та рак під час війни  
в Україні**

Читайте на сторінці **14**



Доктор медичних наук,  
професор  
**Ірина Крячок**

**Рецидивна/рефрактерна  
мієлома: пошук  
оптимального  
клінічного рішення**

Читайте на сторінці **18**



Доктор медичних наук  
**Андрій Лукашенко**

**Гепатоцелюлярна  
карцинома:  
епідеміологія,  
діагностика,  
лікування**

Читайте на сторінці **21**



Доктор медичних наук  
**Сергій Кожухов**

**Сучасні принципи надання  
онкологічної допомоги:  
запозичення досвіду  
та впровадження в Україні**

Читайте на сторінці **34**



Кандидат медичних наук  
**Андрій Безносенко**

**Колоректальний рак  
в Україні**

Читайте на сторінці **7**

### КІТРУДА®

(пембролізумаб) інфузія 100 мг, МСД



## КЛЮЧ ДО БІЛЬШИХ МОЖЛИВОСТЕЙ У ЛІКУВАННІ ВАШИХ ПАЦІЄНТІВ:

### КІТРУДА® ПОКАЗАНА ДЛЯ 18 ТИПІВ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН<sup>1</sup>



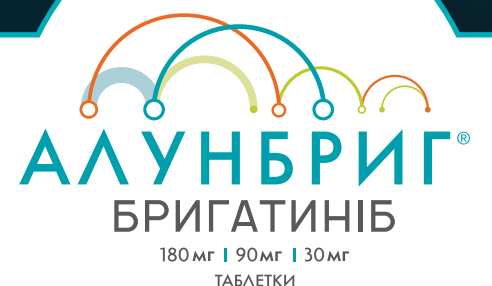
**Посилання:** 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Кітруда®, Р.П. № UA/116209/01/01, наказ МОЗ України № 43 від 11.01.2022 р.  
Компанія MSD не рекомендує застосування лікарських засобів інакше, ніж це передбачено в діючій інструкції для медичного застосування. Перед застосуванням 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-н та раком з TMB-H. 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](mailto:pharmacovigilance.ukraine@msd.com). Якщо у Вас виникли питання з медичної інформації про продукцію компанії MSD, напишіть нам на [medinfo@msd.com](mailto: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](http://www.msd.ua) UA-KEY00261





## ВЖЕ ЗАТВЕРДЖЕНО

ТЕРАПІЯ ПЕРШОЇ ЛІНІЇ З ПРИЙОМОМ РАЗ НА ДОБУ  
ДЛЯ ALK-ПОЗИТИВНОГО НДКРЛ<sup>1</sup>



ALK: кіназа анапластичної лімфоми; НДКРЛ: недрібноклітинний рак легенів  
1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу АЛУНБРИГ®

### КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ЩОДО МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ АЛУНБРИГ®.

Діюча речовина: brigatinib; 1 таблетка містить 30 мг або 90 мг, або 180 мг бригаатинібу. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні та імуномодулюючі засоби. Протипухлинні засоби. Інші неопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Бригаатиніб. Код АТХ L01XE43.

**ПОКАЗАННЯ:** Алунбриг у вигляді монотерапії призначений для лікування дорослих пацієнтів з поширеним недрібноклітинним раком легень (НДКРЛ), позитивним до кінази анапластичної лімфоми (ALK), які раніше не отримували лікування інгібітором ALK. Алунбриг у вигляді монотерапії призначений для лікування дорослих пацієнтів з прогресуючим НДКРЛ, позитивним до ALK, які раніше отримували кризотиніб.

**ПРОТИПОКАЗАННЯ.** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, що входять до складу лікарського засобу Алунбриг®. **Побічні реакції.** Найбільш частими побічними реакціями ( $\geq 25\%$ ), зареєстрованими у пацієнтів, які отримували Алунбриг® в рекомендованих дозах, були підвищення рівня АСТ, підвищення рівня КФК, гіперглікемія, підвищення рівня ліпази, гіперінсулінемія, діарея, підвищення рівня АЛТ, підвищення рівня амілази, анемія, нудота, втомлюваність, гіпофосфатемія, зменшення кількості лімфоцитів, кашель, підвищення рівня лужної фосфатази, висип, збільшення активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ), міалгія, головний біль, артеріальна гіпертензія, зменшення кількості лейкоцитів, задишка та блювання. Найбільш частими серйозними побічними реакціями ( $> 2\%$ ), зареєстрованими у пацієнтів, які отримували Алунбриг® у рекомендованих дозах, окрім випадків, пов'язаних із прогресуванням новоутворення, були пневмонія, пневмоніт, задишка та гарячка. Найбільш поширені побічні реакції, зареєстровані у пацієнтів, які отримували Алунбриг® у дозі 180 мг (N = 274): пневмонія, інфекції верхніх дихальних шляхів, анемія, зменшення кількості лімфоцитів, збільшення АЧТЧ, зменшення кількості лейкоцитів, зменшення кількості нейтрофілів, зменшення кількості тромбоцитів, гіперглікемія, гіперінсулінемія, гіпофосфатемія, гіпомагніємія, гіперкаліємія, гіпонатріємія, гіпокаліємія, зниження апетиту, безсоння, головний біль, периферична нейропатія, запаморочення, порушення пам'яті, дисгевзія, зорове порушення, брадикардія, подовження інтервалу QT на електрокардіограмі, тахікардія, прискорене серцебиття, гіпертензія, кашель, задишка, пневмоніт, підвищення рівня ліпази, діарея, підвищення рівня амілази, нудота, блювання, біль у животі, закреп, стоматит, сухість у роті, диспепсія, метеоризм, підвищення рівня АСТ, підвищення рівня АЛТ, підвищення рівня лужної фосфатази, підвищення рівня лактатдегідрогенази в крові, гіпербілірубінемія, висип, свербіж, сухість шкіри, реакція фоточутливості, підвищення рівня КФК в крові, міалгія, артралгія, скелетно-м'язовий біль у грудях, біль у кінцівках, скелетно-м'язова скутість, підвищення рівня креатиніну в крові, втомлюваність, набряки, гарячка, біль у грудях несерцевого походження, дискомфорт у грудях, біль, підвищений рівень холестерину в крові, зменшення маси тіла. **Фармакологічні властивості.** Механізм дії. Алунбриг® є інгібітором тирозинкінази, мішенями якого є кіназа анапластичної лімфоми (ALK), c-ros онкоген 1 (ROS1) та інсуліноподібний рецептор фактору росту 1 (IGF-1R). У дослідженнях *in vitro* та *in vivo* бригаатиніб інгібував аутофосфорильовання ALK і ALK-опосередковане фосфорильовання низхідного сигнального білка STAT3. В дослідженнях *in vitro* бригаатиніб інгібував проліферацію клітинних ліній, що експресують рекомбінантні білки EML4-ALK і NPM-ALK, і продемонстрував дозозалежне інгібування ксенотрансплантатного росту EML4-ALK-позитивного недрібноклітинного раку легенів (НДКРЛ) у мишей. В дослідженнях *in vitro* та *in vivo* бригаатиніб інгібував життєздатність клітин, що експресують мутантні форми EML4-ALK, асоційовані з резистентністю до інгібіторів ALK, включаючи G1202R та L1196M. **Умови зберігання.** Не потребує особливих умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці! **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Такеда Австрія ГмБХ, Австрія / Takeda Austria GmbH, Austria. Р. П. МОЗ України UA/18553/01/01, UA/18553/01/02, UA/18553/01/03 від 22.02.2021 року. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників для публікації в спеціалізованих виданнях, що призначені для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище, або про скаргу на якість препарату, Ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за телефоном (044) 390 0909.

C-APROM/JA/ALUN/001



ONCOLOGY

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

# Метастатичний недрібноклітинний рак легені: вибір оптимальної стартової терапії

**Сучасне лікування метастатичного недрібноклітинного раку легені (НДРЛ) в Україні базується на клініко-діагностичних аспектах та враховує вітчизняні клінічні настанови й протоколи, а також рекомендації зарубіжних і міжнародних медичних спільнот. Основними складовими лікування є системна хіміотерапія (ХТ), імунотерапія й таргетна терапія. У рамках конференції «Клініко-діагностичні аспекти сучасного лікування метастатичного недрібноклітинного раку легені в Україні» провідні вітчизняні фахівці обговорили сучасні підходи до ведення пацієнтів з НДРЛ, фокусуючи увагу на найбільш ефективних варіантах терапії.**



Про міфи та реалії сучасної парадигми патоморфологічної верифікації НДРЛ розповіла лікар-патологоанатом, завідувачка патологоанатомічного відділення Медичної лабораторії CSD (м. Київ), членкиня Європейського товариства патологів (ESP), Американської та Канадської академії патології (USCAP), Міжнародної академії патології (IAP) **Олена Олександрівна Кошик**.

— Є чимало міфів щодо патоморфологічної верифікації НДРЛ. Так, одним із перших хибних уявлень про рак легені є його гістологічна класифікація, що включає 3-4 типи пухлин, тоді як насправді існує понад 20 різних гістологічних підтипів лише карциноми легені. Цей факт важливий, оскільки за наявності у пацієнта просунутих стадій захворювання необхідне проведення додаткового імуногістохімічного дослідження з метою визначення гістогенезу. Саме останнє впливає на тактику подальшого ведення хворого.

Лікування пацієнтів з НДРЛ ґрунтується не тільки на гістологічному типі пухлини, а й на молекулярних порушеннях, які в ній відбуваються. Деякі фахівці вважають, що найкращим зразком тканини для молекулярно-генетичного дослідження є первинна пухлина. Проте це уявлення хибне, оскільки для дослідження може бути взята тканина первинної пухлини, уражені лімфатичні вузли, якщо останні більш доступні, або метастази. Вибір зразка для тестування має ґрунтуватися на якості та кількості гістологічного матеріалу, а не на його локалізації.

Наступний міф стосується того, що проведення молекулярно-генетичного дослідження можливе тільки на гістологічному матеріалі. Частково це правда, оскільки саме гістологічний матеріал є переважним через його високу клітинність. Проте не варто забувати, що тестування також може бути виконане на цитологічному матеріалі та плазмі крові.

Що стосується діагностики, ще одним міфом є розмір біоптату. Дехто вважає, що довжина біоптату від 5 до 10 мм достатня для проведення гістологічного, імуногістохімічного та подальшого можливого молекулярно-генетичного дослідження. Іноді цього дійсно достатньо, тому що весь матеріал представлений пухлиною. Але близько 30% біоптатів мають низьку клітинність або поширені ділянки некрозу, що унеможлиблює проведення подальших молекулярно-генетичних тестів. Саме тому з метою оцінки придатності зразка для досліджень необхідно використовувати технологію швидкої цитологічної

оцінки на місці (ROSE — rapid on-site evaluation), що істотно підвищує придатність матеріалу для подальших досліджень.

Іншим важливим фактором молекулярно-генетичної діагностики є якість матеріалу. Якість значно залежить від типу матеріалу (операційний чи біопсійний), методів фіксації та подальшого процесингу. Особливо на придатність матеріалу для молекулярно-генетичних досліджень впливає суворе дотримання всіх правил фіксації, які включають тип фіксатора, «холодний ішемічний час», об'єм фіксатора та час фіксації.

НДРЛ з транслокацією гена кінази анапластичної лімфоми (ALK) є особливим типом раку легені, що розвивається внаслідок інверсії в короткому плечі 2-ї хромосоми. Така інверсія зазвичай залучає гени, що кодують ALK (2p23p) та EML4 (2p21), проте можуть бути й інші варіації. Пацієнти з таким типом раку легені є кандидатами на лікування інгібіторами тирозинкінази (ІТК). Також уже відомі мутації в гені ALK, які виникають вторинно в процесі лікування, що робить можливим прогресування хвороби. Таким пацієнтам потрібно проводити нове молекулярно-генетичне тестування з метою виявлення цих мутацій і корекції протоколу лікування.

Ще одним міфом стосовно молекулярно-генетичного дослідження є те, що його не потрібно виконувати через високу вартість. Дійсно, генетичні дослідження є дорогими. Проте зараз у пакети ХТ, променевого лікування, що забезпечуються програмою медичних гарантій Національної служби здоров'я України, введено опції гістологічного, імуногістохімічного та молекулярно-генетичного дослідження (при раку легені вони включають найчастіші мутації EGFR, ALK, ROS1 та експресію PD-L1).



Про зміни в парадигмі лікування НДРЛ поінформував завідувач відділення хіміотерапії КНП ЛОР «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр», кандидат медичних наук, доцент **Ярослав Васильович Шпарик**.

— Загальновідомо, що в загальній структурі захворюваності на рак легені понад 85% припадає саме на НДРЛ. Його найпоширенішим підтипом визнана аденокарцинома, яку діагностують у 40% випадків. Якщо порівнювати парадигми лікування НДРЛ у минулі роки і сьогодні, то, звичайно, підходи значно змінилися. Коли в 1990-ті рр. всі пацієнти отримували приблизно однакову терапію, то зараз в арсеналі клініцистів наявні різні

варіанти лікування, представлені як ХТ, так і таргетними препаратами. Окрім того, в останні 10 років також було виявлено, що аденокарцинома є не однорідним захворюванням, а асоціюється з наявністю так званих драйверних мутацій, і це також відобразилося на терапевтичній тактиці. Сучасний розвиток медицини дозволяє ефективно виявляти ці мутації і на підставі цього обирати відповідну стратегію ведення хворого.

Алгоритм ведення пацієнтів цієї групи включає як хірургічну резекцію пухлини, так і застосування інших підходів, включаючи ад'ювантну та неoad'ювантну ХТ, таргетні препарати. Сьогодні ІТК посідають чільне місце у терапії ALK+ НДРЛ. Зараз доступні кілька поколінь ІТК, найбільш відомими з їх представників є бригаатиніб та алектиніб (друге покоління) і кризотиніб (перше покоління), які демонструють хорошу ефективність та істотно подовжують виживаність пацієнтів.

Результати дослідження PROFILE 1014, у якому оцінювали ефективність терапії кризотинібом додатково до ХТ при лікуванні ALK+ НДРЛ, продемонстрували, що медіана виживаності на фоні застосування ІТК першого покоління кризотинібу складала 11,3 міс, тоді як у групах стандартної терапії вона не досягала і 6,0 міс. Проте в цьому дослідженні були визначені не лише переваги, а й недоліки кризотинібу. Зокрема, виявлено, що у 60% пацієнтів, що приймали ІТК, розвивалися метастази в центральній нервовій системі (ЦНС). І хоча у пацієнтів з метастазами в ЦНС можна досягти відповіді на лікування кризотинібом, рецидиви неминучі.

У дослідженні ALEX, у якому порівнювали ефективність застосування двох ІТК — кризотинібу й алектинібу, визначено, що хоча кризотиніб і є високоефективним, проте використання новішого препарату з групи ІТК надає вищі переваги для пацієнта, в тому числі відображається на медіані виживаності без прогресування (ВБП): кризотиніб — 10,9 міс, алектиніб — 34,8 міс. Вища ефективність препарату пов'язана в тому числі з впливом на внутрішньомозкові новоутворення.

Дослідження ALTA-1L було проведено з метою оцінювання ефективності та безпеки бригаатинібу порівняно з кризотинібом у першій лінії терапії у пацієнтів з ALK+ НДРЛ. Згідно з отриманими даними, бригаатиніб мав значно вищу ефективність, ніж кризотиніб, зокрема забезпечував значно довшу медіану ВБП (бригатиніб — 30,8 міс, кризотиніб — 9,2 міс), вищу 3- та 4-річну виживаність — 45 та 36 міс (кризотиніб 18 і 16 міс відповідно), а також меншу частоту побічних ефектів. Важливо також зазначити, що дизайн дослідження ALTA-1L відрізнявся

від дизайну дослідження ALEX. Так, у ALTA-1L були включені пацієнти, які попередньо отримували одну лінію терапії з приводу метастатичного раку легені, тоді як у дослідження ALEX — тільки первинні пацієнти.

Відповідно до останнього оновлення настанови Національної онкологічної мережі США (NCCN) 2023 р. щодо ведення пацієнтів з НДРЛ, при наявності у хворих мутації ALK перша лінія терапії має включати застосування трьох препаратів: алектинібу, або бригаатинібу, або лорлатинібу (не зареєстрований в Україні). У разі неможливості з певних причин застосовувати препарати першої лінії іншим варіантом терапії є кризотиніб.



Завідувачка хіміотерапевтичного відділення № 2 КНП «Харківський обласний центр онкології» **Наталія Миколаївна Отченаш** у своїй доповіді зупинилася на ефективності застосування бригаатинібу в лікуванні метастатичного ALK+ НДРЛ.

— Завдяки впровадженню в клінічну практику нових поколінь ІТК підходи до терапії НДРЛ зазнали значних змін. Сьогодні золотим стандартом лікування ALK+ НДРЛ є бригаатиніб — низькомолекулярний ІТК. Механізм його дії пов'язаний зі здатністю зв'язуватися з клітинами, які експресують ALK. Це означає, що бригаатиніб має афінність до мутованого ALK, це дозволяє йому взаємодіяти з рецептором ALK на поверхні ракових клітин, які мають цю мутацію. Після зв'язування з ALK бригаатиніб блокує активацію ALK та його сигнальний шлях, що призводить до зупинки подальшого росту і метастазування цих ракових клітин (тобто виявляється антипроліферативна дія на ALK+ ракові клітини).

Бригатиніб наразі є єдиним пан-ІТК. Це означає, що препарат інгібує активність не тільки мутованої форми ALK, а й кількох варіантів «дикого» типу ALK. Це робить бригаатиніб більш дієвим лікарським засобом порівняно з іншими представниками групи ІТК, такими як кризотиніб. Бригатиніб також може чинити додатковий вплив на інші сигнальні шляхи, які відіграють роль у проліферації клітин (ROS1, FLT3, RET та ін.), що робить його потенційно корисним для лікування пацієнтів з різними видами раку та різними мутаціями в цих генах.

Результати сучасних досліджень підтвердили ефективність застосування бригаатинібу при терапії ALK+ НДРЛ. Попередньо були розглянуті загальні показники ВБП пацієнтів у дослідженні ALTA-1L, згідно з якими терапія бригаатинібом характеризувалася високою ефективністю порівняно з кризотинібом. Що стосується підгрупового аналізу, ВБП при попередній ХТ (популяція всіх хворих,

Продовження на стор. 4.

# Метастатичний недрібноклітинний рак легені: вибір оптимальної стартової терапії

Продовження. Початок на стор. 3.

включаючи тих, що вибули та не отримали повний курс лікування – популяція ІТТ) за оцінкою BIRC (незалежний комітет з оцінки в засліпленому режимі) складала у групі бригаатинібу 24 міс, у групі кризотинібу – 11 міс; ВБП у групі пацієнтів, які попередньо не отримували ХТ, становила у групі бригаатинібу 24,0 міс, у групі кризотинібу – 10,8 міс.

Важливі дані також були отримані після аналізу підгруп пацієнтів залежно від статусу метастазів у ЦНС: ВБП у пацієнтів із будь-якими метастазами в ЦНС на початку в групі бригаатинібу складала 24 міс, тоді як в групі кризотинібу не досягла і 6 міс. При цьому показники 3- і 4-річної виживаності на фоні застосування бригаатинібу у цій групі хворих також значно відрізнялися та склали 33 і 28 міс відповідно. Схожі дані були отримані і стосовно пацієнтів без метастазів у ЦНС на початку: у групі бригаатинібу ВБП досягла 29,3 міс, у групі кризотинібу – 15,6 міс. Що стосується показників 3- і 4-річної виживаності, у групі бригаатинібу вони склали 47 і 40 міс, у групі кризотинібу – 24 і 22 міс відповідно. Внутрішньочерепна ВБП (за оцінкою BIRC) у популяції ІТТ на фоні застосування бригаатинібу складала 44,1 міс, у групі кризотинібу – 21,2 міс, у когорті пацієнтів з будь-якими метастазами в ЦНС на початку дослідження у групі бригаатинібу – 21,0 міс, у групі кризотинібу – 5,5 міс.

У дослідженні ALTA-1L порівнювали не лише ефективність, а й безпеку оцінюваних препаратів. За даними аналізу використання бригаатинібу хоча і зумовлювало певні побічні ефекти, які включали легеневу токсичність, гіпертензію, брадикардію тощо, але все ж характеризувалося кращим профілем безпеки порівняно з кризотинібом. Це також відобразилося й на якості життя хворих. Так, загальна оцінка здоров'я та якості

життя пацієнтів з ALK+ НДРЛ на фоні застосування бригаатинібу була вищою. Пацієнти мали довшу тривалість покращення за показниками загальної оцінки здоров'я/якості життя з медіаною 26,7 проти 8,31 міс у групі кризотинібу.



**Лікар-онколог, хіміотерапевт, запрошений доцент Онкологічного центру Легоррета, Університет Брауна (Провіденс, США), кандидат медичних наук, доцент Дінара Есенбеківна Риспаєва** проаналізувала можливість таргетної терапії при метастазах у ЦНС при ALK+ НДРЛ.

– Розвиток метастазів у ЦНС у хворих на ALK+ НДРЛ має свої «підводні камені», зокрема більша частина випадків метастазів реєструються при аденокарциномі легені. При цьому частота метастазів є однаковою як у молодих осіб, так і в осіб віком 60-65 років. На відміну від церебральних метастазів інших видів раку, де, як правило, має місце латентний період метастазування, метастази в мозку при раку легені часто виникають через місяці або навіть одночасно з діагностикою первинної пухлини.

Результати нещодавнього опитування в Європі, в якому взяли участь 462 пацієнти, продемонстрували, що метастази в головному мозку спостерігаються навіть при первинному виявленні НДРЛ I-II стадії. Відповідно до сучасних даних, найвища частота метастазів у головному мозку реєструється саме при драйверних мутаціях. У ретроспективному огляді T. Patil та співавт. (2018), в який загалом було включено 579 пацієнтів із IV стадією НДРЛ, визначено, що метастази цієї локалізації мають кореляцію з онкогенним статусом, зокрема

ROS1+ і ALK+. Узагальнюючи сучасні дані, клінічними і молекулярними факторами, що асоціюються із підвищеним ризиком метастазування в ЦНС, є аденокарцинома легені та наявність драйверних мутацій. Наявність метастазів у головному мозку пов'язана з поганим прогнозом із загальною виживаністю 4-6 міс. Ці дані підтверджують важливість застосування при ALK+ НДРЛ інгібіторів тирозинкінази, ефективних проти внутрішньомозкових метастазів.

На сьогодні наявна значна кількість міжнародних досліджень щодо ефективності використання ІТК різних поколінь при ALK+ НДРЛ. Найцікавіші результати щодо впливу на метастази в ЦНС були отримані у двох дослідженнях – ALEX та ALTA-1L. У них оцінювали ефективність застосування ІТК другого покоління алектинібу (ALEX) та бригаатинібу (ALTA-1L) порівняно з кризотинібом. Згідно з отриманими даними, бригаатинібу мав вищу ефективність у пацієнтів з метастазами в ЦНС, ніж алектинібу. Під час остаточного аналізу результатів дослідження ALTA-1L внутрішньочерепна ВБП, оцінена BIRC, свідчила про зниження ризику на 71% при використанні бригаатинібу порівняно з кризотинібом, підтверджуючи більш виражену загальну ефективність щодо ВБП у пацієнтів із початково наявними метастазами в головному мозку.

У кокранівському систематичному огляді (Cameron L. et al., 2022), визнаному найвищим стандартом у доказовій медицині, проаналізовано дані рандомізованих клінічних досліджень, у яких порівнювалося застосування ІТК та цитотоксичної ХТ або іншого ІТК при терапії НДРЛ. За отриманими даними, алектинібу, бригаатинібу і лорлатинібу є кращими варіантами першої лінії терапії при НДРЛ, а якщо врахувати результати дослідження ALTA-1L – бригаатинібу характеризується найвищою загальною ефективністю ВБП, яка спостерігалася у пацієнтів із початковими метастазами в головному мозку, серед трьох препаратів цієї групи.

Отже, зараз в арсеналі клініцистів наявно чимало представників групи ІТК різних поколінь, і ключовим питанням для кожного фахівця є вибір найбільш ефективної стратегії терапії хворого на ALK+ НДРЛ із метастазами в головному мозку. Узагальнюючи всі вищевведені дані, доцільно подати алгоритм прийняття рішення щодо ведення пацієнтів цього профілю, який би був корисним у рутинній клінічній практиці (рис.).



**Власним досвідом ведення пацієнта з метастатичним ALK+ НДРЛ поділився керівник центру торакальної онкохірургії Клінічної лікарні «Феофанія» ДУС (м. Київ) Володимир Олександрович Войтко.**

## Клінічний випадок

Пацієнт Н., 43 роки, не курець, без хронічної легеневої патології. Під час профілактичного огляду у 2018 р. виявлено новоутворення середньої частки легені розміром 32 мм.

Було виконано біопсію під контролем комп'ютерної томографії, на основі отриманих результатів хворому було встановлено доопераційний діагноз аденокарцинома середньої частки легені T2N1M0, ІІВ стадія. Виконано позитронно-емісійну комп'ютерну томографію, проведено неoad'ювантну поліхіміотерапію.

У 2019 р. пацієнт був прооперований в об'ємі верхньої білобечки. За даними післяопераційного гістологічного дослідження визначено уражений одиничний нижній паратрахеальний лімфатичний вузол. Розпочата ад'ювантна терапія.

У березні 2020 р. виявлено прогресування захворювання у вигляді метастазів у головному мозку. Проведено променевою терапію та призначено алектинібу.

У грудні 2022 р. зафіксовано прогресування вогнищ у головному мозку. Відмічалася помірно виражена загальномоглозкова симптоматика. Призначено бригаатинібу. Наразі пацієнт отримує терапію, його загальний стан задовільний.

На фармацевтичному ринку України представлені три ІТК – бригаатинібу, кризотинібу та алектинібу. Враховуючи дані сучасних досліджень і власний клінічний досвід, можна констатувати, що найбільш ефективним представником цієї групи є саме бригаатинібу. Відповідно до інструкції, бригаатинібу рекомендовано застосовувати 1 раз на добу у дозі 180 мг (у перші 7 днів по 90 мг на добу) незалежно від вживання їжі. Так, перевагою бригаатинібу є його використання 1 раз на добу, тоді як інші препарати групи ІТК потрібно вживати по 2 рази на добу разом з їжею, що відображається й на якості життя пацієнтів. Важливо також зазначити, що доза, затверджена для ІТК, становить від 1 до 8 таблеток на добу, це, звичайно, значно ускладнює прийом препаратів та асоціюється з ризиком недотримання режиму терапії. Останній фактор є важливим і впливає на результати лікування, оскільки одним з предикторів поганої прихильності хворих до терапії є складність і тривалість лікування.

Таким чином, наразі в арсеналі українських клініцистів наявні кілька представників ІТК, з яких найвищою ефективністю та безпекою характеризується бригаатинібу. Згідно з результатами дослідження ALTA-1L, бригаатинібу демонструє переваги порівняно з кризотинібом у лікуванні хворих на метастатичний ALK+ НДРЛ. Ще однією важливою перевагою бригаатинібу є його ефективність у контролі внутрішньомозкових метастазів у пацієнтів цієї групи. Результати досліджень і клінічний досвід свідчать, що бригаатинібу може впливати на метастази в ЦНС, допомагаючи контролювати їх поширення та знижуючи ризик появи нових метастазів.

Підготувала Анна Сочнева

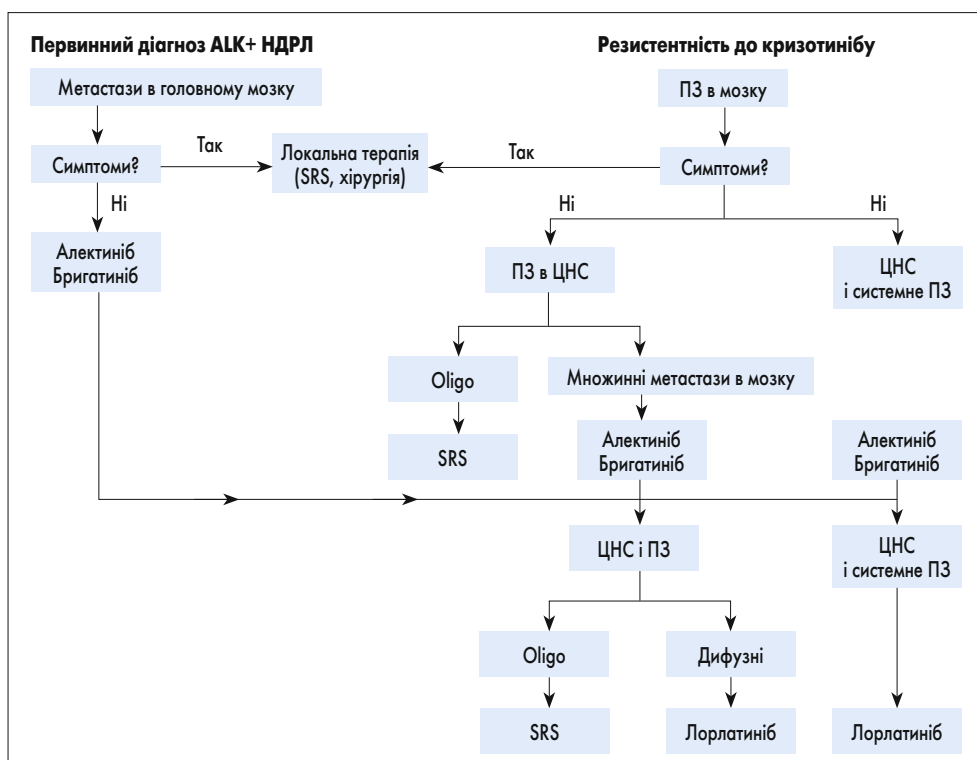


Рис. Алгоритм прийняття рішення при наявності метастазів у ЦНС при ALK+ НДРЛ (за V. Ernani, T. Stinchcombe, 2019)

Oligo – олигометастази; ПЗ – прогресування захворювання; SRS – стереотаксична радіохірургія.

## З М І С Т

## ОНКОЛОГІЯ

<b>Метастатичний недрібноклітинний рак легені:</b>	
вибір оптимальної стартової терапії	
О.О. Кошик, Я.В. Шпарик, Н.М. Отченаш та ін. ....	3-4
<b>Колоректальний рак в Україні</b>	
А.П. Безносенко, С.П. Поліщук .....	7
<b>Роль таргетних препаратів</b>	
у лікуванні пацієнтів із недрібноклітинним раком легені та вторинним метастазуванням у ЦНС	
І.О. Буріна, М.О. Гук, О.В. Сафронова та ін. ....	11-13
<b>Оновлені результати</b>	
п'ятирічного дослідження III фази KEYNOTE-189	
Використання пембролізумабу в комбінації з пеметрекседом і препаратами платини у пацієнтів із неплоскоклітинним недрібноклітинним раком легені .....	17
<b>Гепатоцелюлярна карцинома:</b>	
епідеміологія, діагностика, лікування	
А.В. Лукашенко, В.В. Пацко, Ю.В. Остапенко та ін. ....	21-28
<b>Вплив терапії комбінацією іксазоміб + леналідомід + дексаметазон на загальну виживаність пацієнтів із множинною мієломою</b>	
Аналіз результатів дослідження TOURMALINE-MM1 у підгрупі новостворюваних ринків	
А. Spencer, О. Samoilova, W.-J. Chng та ін. ....	31-32
<b>Лейоміома матки</b>	
Стандарти медичної допомоги .....	36-37

## ГЕМАТОЛОГІЯ

<b>Набута гемофілія А:</b>	
що відомо сьогодні? .....	8-9

## ОНКОГЕМАТОЛОГІЯ

<b>Рецидивна/рефрактерна мієлома:</b>	
пошук оптимального клінічного рішення	
І.А. Крячок, С.В. Клименко, Т.В. Скрипечь .....	18-19
<b>Досвід і перспективи трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин: що відомо?</b>	
П. Лунгман .....	38

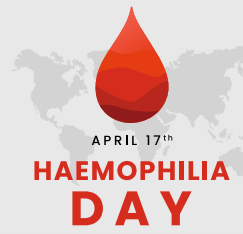
## МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

<b>Біорегуляційний підхід до реабілітації пацієнтів онкологічного профілю</b>	
В.С. Соловйова .....	20
<b>Роль молекулярно-генетичних досліджень у діагностиці та персоналізації лікування пацієнтів з колоректальним раком</b>	
О.М. Сулаєва .....	29

## ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

<b>Атмосферні канцерогени та рак під час війни в Україні</b>	
О.О. Ковальов, К.О. Ковальов .....	14-15
<b>Сучасні принципи надання онкологічної допомоги: запозичення досвіду та впровадження в Україні</b>	
С. Кожухов, О. Єфіменко, С. Крулько та ін. ....	34-35

## 17 КВІТНЯ – ВСЕСВІТНІЙ ДЕНЬ ГЕМОФІЛІЇ



Гемофілія – це рідкісне генетичне захворювання, за якого порушується згортання крові, тож навіть незначне ушкодження може призвести до великої кровотрати. Серйозною проблемою є внутрішні кровотечі, що можуть також загрожувати життю людини. Проте у разі постійного профілактичного застосування необхідних препаратів пацієнти можуть повноцінно жити. Для запобігання спонтанним кровотечам внутрішньовенно вводять фактор згортання крові. У разі середньотяжких і легких форм захворювання фактор згортання крові застосовують після травми.

### Безоплатна медична допомога для пацієнтів із гемофілією за Програмою медичних гарантій

Програма медичних гарантій передбачає безкоштовне надання медичної допомоги пацієнтам із гемофілією.

У разі припущення наявності гемофілії сімейний лікар може дати направлення на безоплатні аналізи: загальний клінічний аналіз крові, коагулограму. За їх результатами він створює направлення до гематолога. Гематолог, своєю чергою, консультує пацієнта та виписує направлення на спеціальні дослідження гемостазу. Ці дослідження дають змогу встановити діагноз, від якого залежатиме подальше лікування. Для пацієнта з гемофілією лікуючим лікарем є гематолог. Він веде пацієнта і коригує терапію.

Таким чином, **безоплатну медичну допомогу можна отримати:**

- у свого сімейного лікаря. Лікар первинної ланки може допомогти виявити хворобу, адже це лікар, до якого потрібно звертатися у першу чергу у разі будь-яких змін чи погіршення здоров'я. Також він допомагає контролювати стан органів і систем, які найчастіше уражаються, у 80 % випадків це суглоби. За потреби сімейний лікар направить пацієнта до інших спеціалістів, наприклад, до ортопеда;
- у лікарнях, які уклали договір на амбулаторну допомогу і мають у штаті лікаря-гематолога (якщо немає потреби у госпіталізації);
- у гематологічних відділеннях лікарень, які мають договір на пакет стаціонарної допомоги, якщо є потреба у госпіталізації, наприклад, це можуть бути обласні клінічні лікарні.

Лікування та медичний супровід на всіх етапах є безоплатними за Програмою медичних гарантій. Дорогими препаратами пацієнтів забезпечує держава через централізовані закупівлі.

Якщо пацієнту потрібна операція, щоб отримати послугу безоплатно, він звертається у заклад, який уклав договір з Національною службою здоров'я України на хірургічну допомогу.

### Хворі на гемофілію кияни сьогодні мають повний доступ до життєво необхідного їм лікування – Валентина Гінзбург



Гемофілія – спадкова хвороба, при якій спостерігається порушення механізму згортання крові. Через відсутність або недостатність одного з біологічно активних факторів у плазмі крові час її згортання подовжується, і хворі страждають від сильних кровотеч навіть при мінімальних травмах. Хворі на гемофілію кияни сьогодні мають повний доступ до життєво необхідного їм лікування. Про це 17 квітня, в Міжнародний день боротьби з гемофілією, повідомила директорка Департаменту охорони здоров'я Валентина Гінзбург.

«Порушення згортання крові – це вкрай небезпечно для життя людини. І єдине, що дієво допомагає, – термінове введення хворому дефіцитного для нього фактора», – пояснила Валентина Гінзбург. Вона розповіла, що на сьогодні золотим стандартом лікування гемофілії є профілактична терапія – регулярне введення пацієнту препаратів, що дають змогу уникнути кровотеч і ускладнень захворювання. Завдяки цьому якість життя пацієнта значно підвищується. Фактично людина живе без потреби контролювати кожен свій рух, без остраху поранитися та стекти кров'ю без термінової медичної допомоги.

Упродовж трьох останніх років завдяки фінансуванню з міського бюджету у столиці впроваджено сучасні ефективні принципи лікування, що ґрунтуються на положеннях Всесвітньої організації охорони здоров'я та Всесвітньої федерації гемофілії. Завдяки міській цільовій програмі «Здоров'я киян» на сьогодні досягнуто майже 100% забезпечення хворих на гемофілію препаратами для факторної замісної терапії. Це дало змогу не тільки ефективно проводити лікування та профілактику кровотеч, а й навіть виконувати складні хірургічні та ортопедо-травматологічні операції цій категорії хворих без ризику для їхнього життя.

«Зараз ми можемо з упевненістю констатувати той факт, що столиця залишається лідером серед інших міст і регіонів України з надання найбільш сучасної та повноцінної медичної допомоги хворим на гемофілію. Та головне не це. Головне, що 242 хворих дорослих (85 із яких мають тяжку форму) та 77 дітей позбавлені страждань і реальних ризиків для життя, що супроводжують це захворювання», – наголосила Валентина Гінзбург.

За матеріалами пресслужби КМДА (<https://kyivcity.gov.ua>) та МОЗ України (<https://moz.gov.ua>)



**А.П. Безносенко**, завідувач науково-дослідного відділення пухлин органів черевної порожнини, ДНП «Національний інститут раку»;  
**С.П. Поліщук**, завідувач ендоскопічного відділення, ГастроЦентр Olymed, м. Київ

# Колоректальний рак в Україні



**Боротьба з онкологічними захворюваннями, мабуть, є одним із найважливіших викликів для сучасної медицини. Березень традиційно визначається як місяць обізнаності про колоректальний рак, який сьогодні разом з раком молочної залози та раком легені входить у трійку найпоширеніших онкологічних захворювань у світі.**



Час, необхідний для трансформації поліпа товстої кишки в аденокарциному, може варіювати від кількох років до десятків років. Зазвичай процес розвитку займає від 5 до 10 років, але цей час може змінюватися залежно від багатьох факторів, таких як розмір і тип поліпа, ступінь його злоякісності, а також спосіб життя і генетична схильність особи до раку товстої кишки. Так, наприклад, розмір є одним із найважливіших факторів ризику злоякісної трансформації при колоректальній аденомі. Частота раку в поліпі становить до 40% у новоутвореннях >25 мм і до 75%, коли розмір досягає 35 мм. В одному із досліджень було встановлено чітку кореляцію між розміром поліпів і появою несприятливих гістологічних ознак (таких як вільозний компонент, дисплазія високого ступеня та інвазивний рак). Ця кореляція становила в поліпах до 5 мм 1,7%, 6-9 мм – 6,5%, а >10 мм – 30,6%.

Перетворення поліпів у колоректальний рак є багатоетапним процесом, який може бути спричинений різними факторами. Основні причини трансформації поліпів у колоректальний рак включають:

- генетичні мутації: поліпи товстої кишки можуть мати генетичні мутації, які призводять до порушення нормального функціонування клітин і їх безперервного поділу;
- вплив зовнішніх факторів: куріння, надмірне споживання алкогольних напоїв, висококалорійна дієта, недостатня фізична активність, а також вік;
- наявність інших захворювань: запальних захворювань товстої кишки, таких як хвороба Крона та неспецифічний виразковий коліт;
- недостатня рання діагностика й ендоскопічне лікування.

Тому, звичайно, важливо регулярно проводити скринінг на наявність поліпів і раку товстої кишки, особливо у людей з підвищеним ризиком, щоб вчасно виявляти та лікувати пацієнтів саме з передраковими захворюваннями і раннім раком, а не занедбаними стадіями онкологічного процесу.

У рамках заходів, присвячених місяцю обізнаності про колоректальний рак,



ENDOAcademy на базі офіційного тренінгового центру Olympus (ГастроЦентр Olymed) 25 березня організувала цікавий і надзвичайно ефективний Medical Expert Training in Colorectal cancer screening – multidisciplinary work of an endoscopist, pathologist and oncologist. У тренінгу взяли участь лікарі-ендоскопісти з багатьох регіонів України, які вже мають досвід

виконання колоноскопії, зокрема, скринінгової. Захід складався з двох частин. Перша частина була лекційна, до речі, відбувалася пряма трансляція на Youtube (можна переглянути за посиланням: [https://www.youtube.com/watch?v=Qz\\_PdI1Xe88&ab\\_channel=Endo](https://www.youtube.com/watch?v=Qz_PdI1Xe88&ab_channel=Endo)). Було висвітлено актуальні питання проведення колоноскопії. **Сергій Поліщук** продемонстрував важливість і можливості такого поняття, як «оптичний діагноз», що дозволяє прижиттєво встановити найточніший варіант імовірної гістологічної будови того чи іншого колоректального новоутворення та відповідно одразу прийняти рішення щодо подальшої тактики ендоскопічного видалення колоректальних поліпів або проведення тільки інцизійної біопсії у разі чітких ендоскопічних ознак глибокої інвазії новоутворення в стінку кишки та направлення пацієнта до онколога.

Лікар-ендоскопіст **Вадим Корп'як** представив можливості ендоскопічного лікування складних колоректальних

новоутворень методом ендоскопічної підслизової дисекції (ESD). Ця методика дозволяє радикально видалити практично будь-які колоректальні неоплазії на ранній стадії.

Безсумнівно, сучасна ендоскопія шлунково-кишкового тракту не може обійтися без допомоги лікаря-патолога. Лікар-патолог **Ярослав Домбровський** розповів про всі гістологічні аспекти колоректальних поліпів і карцином.

**Андрій Безносенко** повідомив про нові можливості лікування колоректального раку – раннє виявлення, тотальну неад'ювантну терапію раку прямої кишки, лапароскопічну хірургію колоректального раку, малоінвазивні технології лікування раннього раку, неспроможності колоректального анастомозу та метастатичні форми раку.

Другою offline-частиною тренінгу була так звана hands-on training zone. Під час практичної частини учасники змогли детально вивчити та розібрати понад 500 ендоскопічних зображень, кожне



А.П. Безносенко



С.П. Поліщук

з яких супроводжувалося гістологічною картиною та коментарем від лікаря-патолога. Відпрацьовано базові мануальні навички виконання інтубації товстої кишки на спеціальному тренажері-симуляторі CM-15. Особливою частиною було удосконалення технічних навичок проведення всіх видів колоректальної поліпектомії на спеціально підготовленій для цього заходу біологічній моделі товстої кишки. Тренінг отримав велику кількість схвальних відгуків учасників, таке навчання відмічене як надзвичайно ефективне.

ENDOAcademy у 2022 році провела 10 медичних експертних тренінгів на тему ендоскопічної діагностики колоректальних неоплазій і скринінгової колоноскопії. У них взяли участь 90 лікарів-ендоскопістів з усіх регіонів України. Велику увагу під час навчального процесу приділено саме виконанню якісних колоноскопій. Європейське товариство гастроінтестинальної ендоскопії (ESGE) надало чіткі рекомендації для характеристики й оцінки роботи лікаря-ендоскопіста. Основним із них є Adenoma Detection Rate (ADR): відсоток пацієнтів віком від 50 років, у яких виявлено та гістологічно підтверджено хоча б одну аденому при проведенні колоноскопії. Мінімально цей показник має становити 25%. На жаль, в Україні зазначений показник не прийнято обчислювати, через це команда ENDOAcademy взяла на себе місію навчити українських лікарів-ендоскопістів дотримуватися цих рекомендацій. Також робота ENDOAcademy із навчання українських ендоскопістів під час воєнних дій була відмічена американськими колегами, а її досягнення будуть представлені на щорічному Digestive Disease Week (DDW2023) у Чикаго (США) у вигляді стендової доповіді Training and practice colorectal cancer screening at the wartime Ukraine.



# Набута гемофілія А: що відомо сьогодні?

**Класична гемофілія є спадковим X-зчепленим захворюванням системи гемостазу, в основі якого лежить зниження або порушення синтезу власних факторів згортання крові. Окрім класичної спадкової форми виділяють також набуту форму гемофілії – спонтанну імункоагулопатію, яка характеризується синтезом аутоантитіл до власних факторів згортання крові, що спричиняє тяжкі, а іноді й смертельні кровотечі. Сучасні дані свідчать, що низка медичних працівників недостатньо знають про цю патологію, це призводить до затримки діагностики, відсутності призначення ефективного лікування, а в деяких випадках і до смерті пацієнта. Мета представленого огляду статті – сприяння поширенню основних концепцій щодо епідеміології, етіопатогенезу, діагностики, лікування та ведення пацієнтів з набутою гемофілією А (НГА).**

У пацієнтів з аномальною за обсягом або локалізацією кровотечею, відсутністю в анамнезі коагулопатії та подовженим активованим частковим тромбoplastиним часом (АЧТЧ) завжди слід запідозрити наявність набутої гемофілії [1]. Набута гемофілія – аутоімунне органоспецифічне порушення згортання крові, що характеризується формуванням аутоантитіл до власних плазматичних факторів згортання крові. Найпоширенішим варіантом набутої гемофілії є розвиток аутоантитіл до фактора згортання крові VIII (FVIII) – НГА.

Відповідно до статистичних даних, НГА визначається як достатньо рідкісне захворювання. Проте захворюваність може бути недооцінена через обмеженість наявних реєстрів, недостатні знання про неї медичних працівників, високу частоту супутньої терапії антикоагулянтними або антитромбоцитарними препаратами, пов'язану з похилим віком пацієнтів, і, нарешті, через клінічну картину захворювання, оскільки в деяких випадках НГА може мати стертий перебіг, без чітких клінічних симптомів [2]. Зазвичай виділяють дві групи хворих на НГА: жінки в післяпологовий період та особи похилого віку.

Сучасні дані свідчать, що смертність внаслідок НГА коливається від 7 до 38% [3-8]. Більша частина випадків смерті внаслідок НГА зумовлена саме розвитком тяжкої кровотечі, а також інфекцій, що пов'язано з отриманням імуносупресивної терапії (ІСТ) з метою ерадикації інгібітора або терапії основного захворювання [3-8, 10]. Тому, враховуючи тяжкість перебігу НГА, з метою зниження захворюваності та смертності у цій групі хворих важливо, щоб лікар, відповідальний за ведення пацієнта, знав рекомендації, яких необхідно дотримуватися для вчасного встановлення діагнозу.

## Епідеміологія

Захворюваність на НГА коливається від 1 до 6 на 1 млн осіб на рік [3, 9-11]. Проте ці дані є неточними через недостатню діагностику захворювання. Середній вік початку НГА складає 65 років, але захворюваність має двофазний розподіл. Так, перший пік захворюваності на НГА припадає на молодий вік, хворіють переважно жінки, особливо часто після пологів та з супутніми аутоімунними захворюваннями. Другий пік – ≥60 років без чітких гендерних відмінностей [3, 7]. Наявні також дані про розвиток НГА у дітей з оціночною частотою 0,045 на 1 млн на рік [12, 13].

Хоча у понад 50% всіх випадків НГА є ідіопатичною (табл. 1), часто її пов'язують з післяпологовим періодом, прийомом деяких лікарських засобів і коморбідною патологією, такою як аутоімунні захворювання, зокрема ревматоїдний артрит (РА) або системний червоний вовчак (СЧВ), злоякісні новоутворення та інфекційні хвороби [14-18]. Лікарські засоби, застосування яких, як повідомляється, асоційоване з розвитком НГА, включають пеніциліни, сульфаніламід, фенітоїн, інтерферони та флударабін [14].

При аутоімунних захворюваннях формування аутоантитіл до власного FVIII відбувається переважно у разі системного ураження (РА, СЧВ, синдром Шегрена, синдром Гудпасчера, дерматоміозит та ін.) [19-21]. При цьому наявний високий титр інгібіторів, що традиційно асоціюється з невеликою кількістю спонтанних ремісій і поганою відповіддю на лікування кортикостероїдами [19, 22].

У разі НГА, асоційованої з онкологічним захворюванням, відсутнє домінуюче онкологічне новоутворення, хоча при більшості випадків НГА повідомляють про зв'язок саме з солідними пухлинами [23]. Іноді виникнення НГА може передувати виявленню самої пухлини, тому в цьому контексті її можна називати паранеопластичним синдромом [31, 32]. Іноді виявлення інгібітора до власного фактора відбувається вже після початку лікування конкретного новоутворення, в такому випадку вкрай складно виключити вплив інших супутніх чинників (наприклад, ІСТ та/або променевої терапії) на розвиток інгібіторів.

Що стосується НГА, асоційованої з вагітністю, вона зазвичай розвивається вже після пологів, між 1-м і 4-м місяцями, хоча описані випадки виникнення НГА і через 1 рік після пологів [33-35]. Найпоширенішим симптомом є аномальні кровотечі в післяпологовий період [34].

## Патофізіологія НГА

Механізм розвитку аутоантитіл до власних факторів згортання крові при НГА до кінця не з'ясований. Саме по собі виникнення аутоантитіл є результатом балансу різних імунних процесів, зокрема, елімінації аутореактивних Т-лімфоцитів та анергії або втрати Т- і В-лімфоцитів з антигенною специфічністю. Як і інші білки, FVIII має епітопи, що універсально розпізнаються CD4+ Т-лімфоцитами. Ця відповідь з часом змінюється, і, ймовірно, залежить від структурної варіабельності та кількості антигену. Толерантність, пов'язана з анергією через апоптоз CD4+, є вторинною щодо безперервної стимуляції циркулюючого FVIII.

## Характеристика аутоантитіл до FVIII

Інгібіторні аутоантитіла до FVIII, як правило, є поліклональними молекулами імуноглобуліну (Ig) G4 і проявляють специфічність проти одного епітопу молекули FVIII [51]. Виявлення аутоантитіл IgA та M є епіфеноменом, характерним для НГА, пов'язаної з лімфоїдними новоутвореннями та парапротейнеміями [54]. При цьому приблизно 60% інгібіторів спрямовані проти домену A2 або C2 молекули FVIII, а не проти обох одночасно. Це є відмінністю від інгібіторів при класичній гемофілії, 85% яких мають специфічність проти кількох доменів одночасно [56, 57]. Інгібітори до епітопів доменів A2 і B зустрічаються спорадично.

У свою чергу механізм дії інгібіторів до FVIII пов'язаний з тим, що вони мають здатність нейтралізувати прокоагулянтну активність фактора різними шляхами: пригнічуючи прокоагулянтну функцію FVIII безпосередньо через зв'язування з функціональними ділянками білка або прискорюючи його катаболізм і кліренс [58].

## Скарги та симптоми, лабораторна діагностика

Пацієнти зазвичай звертаються за медичною допомогою зі скаргами на гострий або нещодавній епізод

аномальної кровотечі без попередньої згадки про геморагічний діатез в анамнезі. Відповідно до даних лабораторного аналізу, при НГА наявне ізольоване подовження АЧТЧ. Характерна підшкірна кровотеча (рис. 1), яка є найпоширенішою (спостерігається у 80% пацієнтів), за нею йдуть м'язові, шлунково-кишкові, сечостатевої та ретроперитонеальні кровотечі [3, 5, 10, 43]. Важливим фактом, виявленим в іспанському реєстрі [5], є те, що 1/3 пацієнтів з НГА отримують антикоагулянтну або антитромботичну терапію на момент встановлення діагнозу, що пов'язано зі старшим віком. Така терапія затримує своєчасне встановлення діагнозу НГА та призначення відповідної терапії. Саме тому слід з'ясувати причину незрозумілого подовження АЧТЧ [14]. При веденні пацієнтів з кровотечами доцільне вимірювання рівнів факторів VIII, X і XI та тестування на стани, що можуть подовжити АЧТЧ, такі як дефіцит вовчакового антикоагулянту (ВА) та фактора XII.

З метою диференціювання дефіциту фактора від наявності набутих інгібіторів до FVIII рекомендовано проводити так званий мікс-тест (тест змішування). Суть цього методу полягає у змішуванні плазми крові пацієнта з нормальною плазмою у співвідношенні 1:1 і повторною оцінкою АЧТЧ. Значне подовження часу інкубації суміші вказує на наявність циркулюючого інгібітора в плазмі пацієнта. Подальше ведення хворого включає ретельне обстеження, паралельно слід виконати аналіз специфічної активності, щоб виявити фактор, нейтралізований інгібітором, та відповідно забезпечити ранню діагностику. Ізольований низький рівень FVIII дозволяє припустити діагноз НГА, але необхідно також виключити інші причини низького рівня FVIII, такі як хвороба фон Віллебранда, вроджена гемофілія або набутий синдром фон Віллебранда [66]. Окрім того, НГА також важливо диференціювати від синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ) крові. Хоча симптоми можуть бути досить схожими, при ДВЗ-синдромі гемостатичне виснаження відбувається за рахунок декількох факторів згортання, а не лише одного специфічного. Крім того, при ДВЗ-синдромі подовжений АЧТЧ коригується шляхом змішування плазми пацієнта з нормальною плазмою. Також у пацієнтів спостерігається зниження кількості тромбоцитів і підвищення рівня D-димеру [73].

Сьогодні використовують декілька тестів для виявлення та кількісного визначення ігнітронних аутоантитіл [74], але найчастіше – тест Бетезда [75]. Титр інгібітора дорівнює зворотній величині розведення плазми, що призводить до 50% інгібування FVIII в нормальній плазмі після інкубації протягом 2 год [76]. Титри інгібіторів вимірюються в одиницях Бетезда (БО), де 1 БО дорівнює кількості аутоантитіл, які нейтралізують 50% активності FVIII в нормальній плазмі [14]. Цей тест було розроблено з метою виявлення та кількісного визначення при вродженій гемофілії А аутоантитіл до FVIII, які мають лінійну кінетику 1 типу. Але його застосування також корисне для виявлення інгібіторів при НГА, хоча вони часто мають складну нелінійну кінетику 2 типу, і тому аналіз у деяких випадках не дає можливості оцінити справжню активність аутоантитіл [16, 61]. Важливим наслідком цього є те, що в багатьох дослідженнях описана відсутність кореляції між FVIII або титром інгібітора та фенотипом кровотечі при НГА [3, 9, 10]. Чутливість і специфічність тесту Бетезда покращується за допомогою модифікації Nijmegen (буферизація нормальної плазми) і термічної інактивації плазми пацієнта при 56 °C (для осадження циркулюючого залишкового FVIII) перед оцінкою тесту [77, 78].

Ідіопатична НГА	Дерматологічні захворювання:
Післяпологовий період/аборт/вагітність	• псоріаз • пемфігус
Аутоімунні захворювання: • СЧВ • розсіяний склероз • РА • гігантоклітинний артеріїт • синдром Шегрена • аутоімунна гемолітична анемія • міастенія гравіс • хвороба Грейвса • аутоімунний гіпотиреоз • запальні захворювання кишечника	Цукровий діабет
Прийом лікарських засобів Пеніциліни, похідні сульфаніламідів і хінолонів, фенітоїн, хлорамфенікол, метилдопа, леводопа, інтерферон-α, пегільований інтерферон, вакцина БЦЖ, клопідогрел, антидепресанти	Інфекційні захворювання: • вірус імунодефіциту людини (ВІЛ) • гепатит В і С • коронавірусна хвороба
Гематологічні захворювання: • хронічний лімфоцитарний лейкоз • неходжкінські лімфоми • множинна мієлома • хвороба Вальденстрема • мієлодиспластичний синдром • мієлофіброз • еритролейкоз	Солідні пухлини: • легені • товстої кишки • передміхурової залози • підшлункової залози • шлунка • жовчних проток • голови і шиї • шкіри і нирки

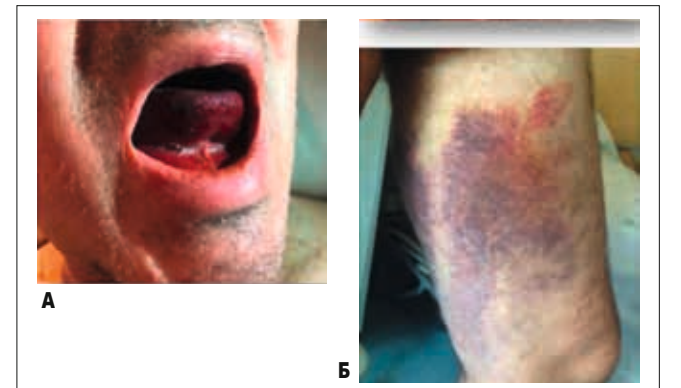


Рис. 1. Приклади кровотечі при НГА: А – гематома язика та м'якого піднебіння; Б – геморагічна інфільтрація підшкірної клітковини внаслідок кровотечі з м'язів-аддукторів



Крім того, якщо рекомбінантний свинячий FVIII (pFVIII) є терапевтичним варіантом, слід розглянути можливість проведення специфічного для pFVIII тесту Бетезда, оскільки це може допомогти у прийнятті рішення щодо лікування [15]. З метою виявлення антитіл до FVIII можна використовувати імуноферментний аналіз, але він не може визначити нейтралізуючу здатність [14]. Таким чином, діагностика НГА має здійснюватися поетапно [14-16]. Можливий алгоритм діагностики НГА представлено на рисунку 2.

При НГА ризик кровотечі не залежить від титру інгібітора та залишкового рівня FVIII. Поки рівень FVIII не перевищує 50%, а інгібітор не визначається, ризик кровотечі у пацієнта з НГА залишається [1, 80]. Тому рання діагностика та призначення лікування є ключовими для безпеки пацієнта. Відповідно до сучасних рекомендацій, терапія НГА складається з чотирьох основних компонентів: запобігання епізодам кровотечі та базовий догляд, лікування основного захворювання, гемостатична терапія й ерадикація інгібітора.

Загальні рекомендації щодо терапії НГА:

- враховуючи потенційну тяжкість кровотечі та складність гемостатичного й імуносупресивного лікування, слід направити пацієнта до спеціалізованого центру або принаймні на консультацію до відповідного фахівця;
- уникати застосування антикоагулянтів або антитромботичних препаратів. Відновити таку терапію пацієнтам, яким вона призначена, рекомендовано лише після того, як рівень FVIII перевищуватиме 50% і кровотеча буде відсутня;
- не виконувати взяття артеріальної крові, внутрішньом'язові ін'єкції або інші інвазивні процедури без відповідної гемостатичної терапії і завжди в рамках адекватного обґрунтування;
- за потреби великого або малого хірургічного втручання відкласти процедуру до повної ерадикації інгібітора і, якщо неможливо виконати найбільш ефективне гемостатичне забезпечення, під наглядом досвідченого медичного персоналу;
- пацієнти можуть проходити амбулаторне спостереження, за винятком випадків неконтрольованої кровотечі за цих обставин або пов'язаної з важливими супутніми захворюваннями чи умовами, які ставлять під загрозу подальше спостереження;
- пацієнта важливо навчити розпізнавати тривожні ознаки та симптоми, які потребують консультації, з гарантованим доступом до такої консультації протягом 24 год на добу.

Що стосується спостереження за розвитком геморагічних симптомів, то детальна клінічна оцінка разом із суворим контролем рівня гемоглобіну та феритину можуть бути достовірними параметрами як у легких, так і у тяжких випадках. Визначення міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) й АЧТЧ є цінними інструментами для спостереження за станом пацієнта кожні 7 днів або рідше. При цьому кількісне визначення інгібіторів слід проводити через кожні 7-15 днів відповідно до динаміки МНВ [1, 84]. Візуалізаційні дослідження, такі як комп'ютерна або магнітно-резонансна томографія, є дуже корисними для діагностики, але вони не завжди доступні. З цієї причини обґрунтуванням та економічно ефективним методом діагностики і насамперед спостереження за геморагічними симптомами без кумулятивного ефекту опромінення є ультразвукове дослідження [1, 84]. Слід підкреслити, що показання до додаткових досліджень для виключення супутньої патології або проведення диференційної діагностики слід ретельно оцінювати, виходячи з гострої та майбутньої клінічної ситуації пацієнта. У таблиці 2 описані

Завдання	Рекомендовані дослідження
Припинення кровотечі з урахуванням серцево-судинного ризику	Комп'ютерна томографія шийного та торакоабдомінального відділу хребта
Якнайшвидше усунення основного захворювання	Аналіз крові
Індивідуалізація ІСТ для запобігання небажаним явищам	Метаболізм заліза Мазок периферичної крові Біохімічні дослідження: загальний, печінковий, нирковий і ліпідний профіль Рівень лактатдегідрогенази Протеїнограма Вірусна серологія (герпес-вірус, ВІЛ, гепатотропні віруси) Визначення рівня гормонів щитоподібної залози Антинуклеарні антитіла та анти-ДНК Ревматоїдний фактор, С-реактивний протеїн

деякі дослідження, рекомендовані для виключення основних станів, що піддаються лікуванню. Врешті-решт необхідно враховувати, що 75% несприятливих подій (кровотечі та інфекції) у цих пацієнтів виникають у перші 100 днів після встановлення діагнозу, а 50% випадків смерті — у перші 2 місяці після встановлення діагнозу [5, 85]. З цієї причини спостереження за пацієнтами з НГА має бути щотижневим до ерадикації інгібітора і щомісячним до 6 місяців після цього [1]. Після цього обстеження можна проводити через 3-6 місяців, залежно від потреб пацієнта.

Що стосується НГА та вагітності, то ймовірність рецидиву становить 22%, тому під час вагітності спостереження слід здійснювати щонайменше щомісяця [42]. Спостереження за станом плода та новонародженого має бути аналогічним спостереженню за особами з гемофілією, оскільки аутоантитіла до FVIII зазвичай є IgG і проникають через плаценту, підвищуючи ризик тяжких геморагічних ускладнень у плода. Цей ризик зникає після пологів з прогресивним зниженням рівня IgG, що передається від матері до дитини, протягом 1-4 місяців [36, 86-88]. Показані уникнення інвазивних процедур, інструментальних пологів і ретельний моніторинг за допомогою трансфонтанельного ультразвукового дослідження у перші 24-48 год після народження для раннього виявлення можливих внутрішньочерепних крововиливів [89].

### Сучасні стратегії терапії

Гемостатичне лікування НГА базується на використанні так званих шунтуючих засобів, таких як рекомбінантний фактор VIIa (pFVIIa) [90] та активований протромбіновий концентрат (aPCC) [91], а також pFVIII [92]. Концентрат FVIII і десмопресин не є дуже ефективними, навіть при низьких титрах інгібіторів (<5 БО) [8, 93], тому їх слід застосовувати лише за відсутності інших варіантів [1-3]. У китайському реєстрі ефективність концентратів FVIII становила 34% порівняно з 84-100% шунтуючих агентів [8]. У дослідженні EACH2 також продемонстровано перевагу шунтуючих агентів з гемостатичною ефективністю 93% порівняно з 71% для факторів FVIII у багатофакторному аналізі, скоригованому за віком, статтю, рівнем FVIII, титром інгібіторів, рівнем гемоглобіну, локалізацією, тяжкістю і причиною кровотечі [93].

Час початку гемостатичної терапії та її інтенсивність залежать від локалізації та тяжкості кровотечі. Якщо гемостатичне лікування показано, його слід розпочати якомога раніше, щоб уникнути прогресування геморагічної події та її ускладнень [1, 15, 84]. У реєстрі EACH2 наявність чи відсутність хорошої відповіді на гемостатичну терапію була зумовлена затримкою її призначення [93]. Вибір гемостатичного препарату ґрунтується на досвіді центру, де спостерігається пацієнт, наявності лікарського засобу та відповіді на попереднє лікування, якщо вона відома [1, 84, 85].

Гемостатичну терапію рекомендовано застосовувати у разі неконтрольованої кровотечі, кровотечі 2 ступеня або вище за шкалою Всесвітньої організації охорони здоров'я, а також у разі необхідності проведення хірургічного втручання для запобігання кровотечі (табл. 3) [1, 15, 82, 84].

### Імуносупресивне лікування для усунення нейтралізуючих аутоантитіл

ІСТ при НГА разом з гемостатичним лікуванням є наріжним каменем для досягнення найкращого клінічного результату. Настанови щодо ІСТ варіюють залежно від національного досвіду. Імуносупресія кортикостероїдами та циклофосфамідом є найпоширенішим варіантом лікування [206, 113-115]. В EACH2 підтверджено, що кортикостероїди окремо або в комбінації з циклофосфамідом є найпоширенішою схемою лікування з хорошими клінічними

Процедура	Профілактика кровотечі
Видалення зубів	aPCC від 50 до 75 МО/кг маси тіла на 12 год, 2-3 дози, починаючи безпосередньо перед операцією pFVIIa від 90 до 120 мкг/кг на 2 год, 3-4 дози, починаючи безпосередньо перед хірургічним втручанням
Малі хірургічні втручання	aPCC від 50 до 100 МО/кг на 8-12 год, не більше 200 МО/кг на добу, починаючи безпосередньо перед операцією. Лікування протягом 3-7 днів залежно від симптомів pFVIIa від 90 до 120 мкг/кг на 2-3 год протягом 24 год, починаючи безпосередньо перед операцією. Повторювати дозу через кожні 4-6 год протягом 3-7 днів залежно від симптомів
Великі хірургічні втручання	aPCC від 75 до 100 МО/кг на 8-12 год у 1-6-й дні, потім через кожні 12 год у 7-15-й дні, не більше 200 МО/кг на добу, починаючи безпосередньо перед операцією. Коригувати відповідно до симптомів pFVIIa від 90 до 120 мкг/кг на 2 год протягом 24 год, через кожні 2-3 год у 2-й день, кожні 4 год у 3-5-й дні, кожні 6 год у 6-15-й дні, починаючи безпосередньо перед операцією. Коригувати відповідно до симптомів

результатами. Також були описані випадки лікування у першій лінії ритуксимабом окремо або в комбінації з кортикостероїдами [5, 82, 113].

Дози кортикостероїдів (в еквіваленті преднізолону) починають з 1 мг/кг на 24 год протягом 3 тижнів з подальшим поступовим зниженням. Загалом прийнято вважати, що за відсутності відповіді на введення кортикостероїдів після 3 тижнів лікування слід призначити циклофосфамід або ритуксимаб, якщо вони не застосовувалися раніше. Рекомендована доза циклофосфаміду становить 1-2 мг/кг на 24 год, а ритуксимабу — 375 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла на тиждень, загалом 4 дози [4, 113, 115-117]. Однак відомий досвід застосування ритуксимабу при НГА в дозах 100 мг/м<sup>2</sup> на тиждень з хорошими результатами [118, 119].

Рекомендації щодо ІСТ у пацієнтів особливих груп:

- з новоутвореннями: лікування основного новоутворення полегшить елімінацію інгібітора, хоча й не замінить ІСТ. У цій групі пацієнтів ІСТ має бути індивідуалізована відповідно до віку, супутніх захворювань, а також типу і прогнозу пухлини;
- під час вагітності/у післяпологовий період: сучасні дані свідчать, що у цій групі пацієнтів рівень смертності є найнижчим — від 1,7 до 3,0% [42]. Незважаючи на це, ІСТ слід розпочинати якомога швидше, оскільки завжди існує загроза сильної або загрозливої для життя кровотечі. Рекомендованою першою лінією лікування є кортикостероїди;
- НГА, вторинна до медикаментів: сучасні дані свідчать, що ІСТ може бути корисною у цій групі хворих, але слід враховувати, що після відміни препарату НГА спонтанно регресує [14, 43];
- діти: серед педіатричних пацієнтів спостерігається висока частота спонтанних ремісій. Рекомендоване лікування першої лінії — кортикостероїди [15]. У новонароджених внаслідок трансплацентарного перенесення аутоантитіл від матері симптоми зникають без застосування ІСТ [42].

### Рецидив

Відповідно до останніх серій досліджень, частота рецидивів НГА складає від 7,1 до 20,0% [4-8, 10]. P.W. Collins та співавт. [10] описують частоту рецидивів 20% серед 90 пацієнтів, які відмінили інгібітор. Середній час до рецидиву становив 7,5 місяця, а період спостереження після ремісії — 13,0 місяця (діапазон 0-37 місяців). Друга ремісія була досягнута у 10 пацієнтів з рецидивом.

У разі рецидиву немає рекомендацій щодо схем імуносупресивного лікування. Вибір буде залежати від особливостей пацієнта на той момент і можливих супутніх причин, тривалості відповіді на лікування та переносимості попередніх схем [1, 15, 84].

### Висновки

НГА є рідкісним захворюванням, яке в більшості випадків потребує невідкладної гематологічної допомоги. Відповідно до сучасних рекомендацій, лікування НГА має базуватися на застосуванні шунтуючих препаратів, pFVIII та імуносупресивних препаратів відповідно до супутніх захворювань пацієнта.

Реферативний огляд Mingot-Castellano M.E., Rodriguez-Martorell F.J., Nunez-Vázquez R.J. et al. Acquired Haemophilia A: A Review of What We Know. J Blood Med. 2022 Nov 23; 13: 691-710. Doi: 10.2147/JBM.S342077.

Підготувала Анна Хиць

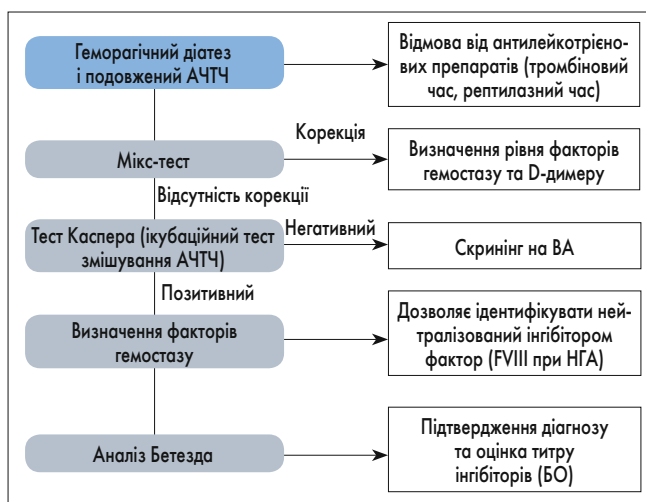


Рис. 2. Алгоритм діагностики НГА

ТАГРІССО РОЗСУВАЄ МЕЖІ МОЖЛИВОГО,  
ДЕМОНСТРУЮЧИ БЕЗПРЕЦЕДЕНТНІ РЕЗУЛЬТАТИ  
ЛІКУВАННЯ ЯК ПІЗНІХ, ТАК І РАННІХ СТАДІЙ НДРЛ



# ТАГРІССО — перший ТКІ EGFR,

що продемонстрував зниження ризику рецидиву чи смерті **на 80%**  
у пацієнтів із НДРЛ (стадія ІВ/ІІ/ІІІА) з мутацією у гені EGFR  
після повної резекції пухлини порівняно з плацебо

(BP = 0,20 [99, 12% ДІ: 0, 140, 30]; P < 0,001)

НДРЛ – недрібноклітинний рак легень. EGFR – рецептор епідермального фактора росту; ВВП – виживаність без прогресування; ЗВ – загальна виживаність.

1. Інструкція для медичного застосування препарату ТАГРІССО (осимертиніб), затвердженої Наказом МОЗ України №673 від 22.04.2022. Реєстраційне посвідчення № UA/16232/01/01, № UA/16232/01/02, термін дії з 22.04.2022 по 22.04.2027. 2. Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al; FLAURA Investigators. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2018;378(2):113-125. 3. Suresh S, Ramalingam, et al, Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. N Engl J Med 2020; 382:41-50

#### Коротка інформація щодо медичного застосування препарату ТАГРІССО (осимертиніб) 40, 80 мг.

Склад: діюча речовина: osimertinib; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить: 40 мг або 80 мг осимертинібу. Фармакотерапевтична група: Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Показання. Тагриссо як монотерапію застосовують: 1) як ад'ювантну терапію після повної резекції пухлини у дорослих пацієнтів зі стадією ІВ-ІІІА недрібноклітинного раку легень (НДКРЛ), що має мутації рецептора епідермального фактора росту (EGFR): делеції в екзоні 19 або заміну (L858R) в екзоні 21; 2) як терапію першої лінії місцевопоширеного або метастатичного НДКРЛ з активуючими мутаціями EGFR у дорослих пацієнтів; 3) для лікування місцевопоширеного або метастатичного НДКРЛ з позитивним статусом мутації Т790М EGFR у дорослих пацієнтів. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Не слід застосовувати разом з препаратом Тагриссо звіробій. Тагриссо не слід застосовувати під час вагітності, за винятком випадків, коли клінічний стан жінки вимагає лікування саме осимертинібом. Годування груддю слід припинити під час лікування лікарським засобом Тагриссо. Побічні реакції. Більшість побічних реакцій відповідали критеріям 1 або 2 ступеня тяжкості. Найбільш частими побічними реакціями (ПР) були діарея (47%), висип (45%), пароніхія (33%), сухість шкіри (32%) та стоматит (24%). Побічні реакції 3 та 4 ступенів тяжкості в цих дослідженнях становили 10% та 0,1% відповідно. У пацієнтів, які приймали лікарський засіб Тагриссо у дозі 80 мг на добу, зменшення дози внаслідок ПР було потрібне 3,4% пацієнтів. Випадки відміни лікарського засобу внаслідок побічної реакції становили 4,8%. Окремими ПР, які вимагають уваги, в дослідженнях були інтерстиціальна хвороба легень (частота виникнення 1,6% серед пацієнтів азіатського походження, та 2,5% у пацієнтів іншого (не азіатського) походження). У більшості випадків після перерви у лікуванні було досягнуто поліпшення стану або одужання. Детальний опис побічних реакцій наведено у повній інструкції для медичного застосування препарату. Спосіб застосування та дози. Рекомендована доза становить 80 мг осимертинібу один раз на добу. Пацієнти мають отримувати лікування в ад'ювантному режимі до рецидиву захворювання або розвитку неприйнятної токсичності. Тривалість лікування більше 3 років не вивчалася. Пацієнти з місцевопоширеним або метастатичним раком легень мають отримувати лікування до прогресування захворювання або розвитку неприйнятної токсичності. Побічні реакції. Зниження апетиту, діарея, висип, свербіж, пароніхія, зменшення кількості лейкоцитів, лімфоцитів, тромбоцитів та нейтрофілів. Повна інформація щодо можливих небажаних явищ при застосуванні препарату Тагриссо див. в Інструкції для медичного застосування. Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Потужні індуктори CYP3A4 можуть знижувати вплив осимертинібу. Для отримання більш детальної інформації перед призначенням слід ознайомитись з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Категорія відпуску. За рецептом. Упаковка. По 10 таблеток у блистері; по 3 блистери у картонній коробці. Реєстраційні посвідчення UA/16232/01, UA/16232/02, термін дії з 22.04.2022 по 22.04.2027. Текст складено відповідно до Інструкції для медичного застосування препарату ТАГРІССО, затвердженої Наказом МОЗ України №673 від 22.04.2022. Ця інформація для лікарів. Призначена тільки для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах із медичної тематики, а також для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ і лікарів. Якщо у Вас, у Вашого пацієнта, родича було відмічено виникнення побічної реакції чи випадок відсутності ефекту на будь-який з продуктів компанії АстраЗенека, будь ласка, повідомте про це в ТОВ «АстраЗенека Україна» одним із наведених нижче способів. Це можливо за телефоном: +38 044 39152 82 (запросити відповідального за фармаконагляд) або електронною поштою PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com. Також, ви можете повідомити нам дану інформацію за посиланням: <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть мову та опцію «повідомити про побічну реакцію»). Запити, що стосуються медичної інформації, направляйте, будь ласка, за адресою <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть опцію «запит медичної інформації»). Також, запит можна відправити електронною поштою: [Ukraine-Medinfo@astrazeneca.com](mailto:Ukraine-Medinfo@astrazeneca.com)

Тагриссо – торгова марка, власність компанії АстраЗенека.

© AstraZeneca 2017–2022

За повною інформацією звертайтеся до ТОВ «АстраЗенека Україна»:

01033, м. Київ, вул. Сім'ї Прахових, 54, тел. +38 044 391 52 82, факс +38 044 391 52 81.

AstraZeneca

# Роль таргетних препаратів у лікуванні пацієнтів із недрібноклітинним раком легені та вторинним метастазуванням у ЦНС

**25 березня відбулася конференція «Сучасне лікування метастатичного недрібноклітинного раку легені в Україні». Провідні вітчизняні науковці висвітлили ключові проблеми, з якими стикаються клініцисти при веденні пацієнтів з недрібноклітинним раком легені (НДРЛ). Зокрема, фокус доповідей було зміщено саме на аспекти діагностики та сучасні можливості лікування вторинних метастазів у центральній нервовій системі (ЦНС) при НДРЛ.**



**USSO**  
Ukrainian Society of Surgical Oncology



Методи виявлення метастазів НДРЛ у ЦНС охарактеризувала лікар-радіолог КЛ «Феофанія» ДУС (м. Київ) **Ірина Олегівна Буріна**.

– Відповідно до сучасних рекомендацій, золотим стандартом діагностики НДРЛ є позитронно-емісійна комп'ютерна томографія (ПЕТ-КТ) з внутрішньовенним (в/в) контрастуванням. При неможливості її проведення рекомендована комп'ютерна томографія (КТ) грудної, черевної порожнини та малого таза з в/в контрастуванням (D.S. Ettinger, 2022). Треба зазначити, що ні КТ, ні ПЕТ-КТ не підходять для сканування головного мозку з метою виявлення метастазів у ЦНС. Однак загальновідомо, що понад 20% пацієнтів з НДРЛ на момент встановлення діагнозу мають метастази в головному мозку, і не проведення візуалізаційного обстеження ЦНС призводить до заздалегідь некоректного вибору подальшої терапії, швидкого прогресування захворювання саме в ЦНС і вкрай негативно впливає на прогноз пацієнта. Стандартом візуалізаційної діагностики новоутворень у ЦНС є магнітно-резонансна томографія (МРТ) із в/в контрастуванням, яку необхідно проводити в рамках стандартного комплексу базового первинного обстеження пацієнтів з НДРЛ перед початком лікування. Особливо це важливо для пацієнтів з наявністю мутацій *EGFR* та *ALK*, оскільки статистичні дані свідчать, що від 25 до 40% пацієнтів з *EGFR*-позитивним НДРЛ мають метастази в головному мозку на початку хвороби, а впродовж усього захворювання – понад 50% (L.J. Schouten, 2002; M. Nishino, 2019; F. Petrelli, 2018).

Відомими факторами ризику розвитку метастазів у ЦНС при НДРЛ є молодий вік пацієнта на момент встановлення діагнозу, неплазматична гістологічна форма НДРЛ, тобто аденокарцинома легені, ступінь диференціювання GII і GIII, лімфоваскулярна інвазія, ураження хілярних лімфатичних вузлів і наявність драйверних мутацій, особливо *EGFR* (С.Н. Han, 2017; Н.Н. Kang, 2014). У рекомендаціях Національної онкологічної мережі США (2023) з ведення хворих на НДРЛ зазначено, що проведення МРТ головного мозку з в/в контрастуванням

рекомендовано починати з II стадії, при IV стадії виконувати опціонально, як і за наявності центральних пухлин  $\geq 1$  см при I стадії НДРЛ (D.S. Ettinger, 2022). Важливо також зазначити, що відсутність неврологічної симптоматики у хворих на НДРЛ зовсім не виключає наявності метастазів у головному мозку. Сучасні дані свідчать, що метастази в головному мозку у 35-40% пацієнтів є безсимптомними, тому важливість проведення МРТ із в/в контрастуванням на початку захворювання з подальшим моніторингом не викликає сумнівів.

Метастатичне ураження ЦНС не лише змінює прогноз у пацієнтів, а й вимагає зміни терапевтичної стратегії. Так, симптомні ураження з вираженим компресійно-дислокаційним синдромом частіше підлягають хірургічному видаленню. При асимптомних вогнищах невеликих розмірів можна застосовувати радіохірургію. Наявність у хворого множинного ураження потребує призначення препаратів, які мають здатність проникати через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ; N. Lamba, 2021; M.A. Vogelbaum, 2022).

Сам по собі факт можливості безсимптомного метастазування пухлини у комбінації з супутніми факторами ризику у пацієнта, а також наявності драйверних мутацій вимагає більш частого радіологічного контролю. Сучасні стратегії діагностики метастатичного НДРЛ мають свої особливості. Так, проведення КТ без контрастування пацієнтам цього профілю не рекомендоване, оскільки може використовуватися лише з метою швидкого виключення небезпечних для життя станів, таких як крововилив, гідроцефалія, вклинення головного мозку та ін. КТ з контрастуванням не є методом вибору, оскільки показана лише при неможливості проведення МРТ. Це пов'язано з тим фактом, що КТ має певні обмеження: обмежену візуалізацію вогнищ  $< 2$  см та прилеглих до кісткових структур, а також недостатнє диференціювання дуральних метастазів від менінгіом, внутрішньомозкових гематом від крововиливу в метастаз, неможливість розрізнити рецидив від постпроменевого некрозу (N. Chakrabarty, 2023). Враховуючи всі обмеження КТ, золотим стандартом діагностики при метастазах у ЦНС є саме МРТ із в/в контрастуванням, яку рекомендовано проводити пацієнтам починаючи з II стадії НДРЛ, а також у разі центральної пухлини  $\geq 1$  см при I стадії НДРЛ. Важливо також зазначити, що візуалізація пухлин має свої особливості. Так, при більшості мутацій *EGFR* та *ALK* новоутворення є кістозними, мають геморагічні включення та нечіткі контури, периферичний або кільцеподібний тип накопичення контрастної речовини (G.N. Marta, 2018; F. Facchinetti, 2019).

Наявність/відсутність первинних метастазів у ЦНС принципово впливає на подальшу стратегію лікування, в тому числі на призначення препаратів, що проникають через ГЕБ і створюють високу концентрацію у лікворі. З метою спостереження за відповіддю на призначену терапію та контролю ефективності лікування при метастатичному ураженні проводиться оцінка за критеріями Response Assessment in Neuro-Oncology Brain Metastases (RANO BM), особливо при наявності мутацій *EGFR* та *ALK*. Критерії RANO BM включають різні параметри, такі як розмір пухлин, кількість метастазів, симптоми тощо, дозволяють оцінити ефективність лікування і приймати рішення про його подальшу тактику у пацієнтів з метастатичним ураженням головного мозку (F. Deng, 2021; D.S. Ettinger, 2022).

## Клінічний випадок 1

Пацієнт Ч., 60 років, НДРЛ, безсимптомний.

Немуциозна аденокарцинома G3 нижньої частки лівої легені T1N0M0, I стадія.

Клінічно неврологічна симптоматика відсутня, проте результати МРТ з контрастуванням вказують на наявність метастазів у головному мозку (рис. 2А).

## Клінічний випадок 2

Пацієнт Ч., 73 роки, НДРЛ, метастази в головному мозку.

Плоскоклітинна карцинома нижньої частки правої легені cT3N3M1c (головний мозок – рис. 2Б, права надниркова залоза, хребець L3), PDL+, EGDR-.

Неврологічна симптоматика: згладження правої пригубної складки, легка девіація язика праворуч, зниження сили в правій кінцівці до 4 балів, легке похитування при ходьбі.

Результати сучасних досліджень свідчать, що чим довший час минув після встановлення діагнозу, тим вищий ризик розвитку метастазів наявний у пацієнта. M. Kim та співавт. (2021) продемонстрували, що метастазування в ЦНС має пряму кореляцію з часом після встановлення діагнозу, стадією захворювання (зокрема III-IV стадія характеризується найвищим ризиком розвитку метастазів), наявністю аденокарциноми легені порівняно з плоскоклітинною карциномою, а також драйверних мутацій *EGFR* та *ALK*.

Отже, золотим стандартом виявлення метастазів у ЦНС при НДРЛ є МРТ із в/в контрастуванням. При цьому важливо враховувати, що відсутність неврологічної симптоматики у хворого не виключає наявності у нього метастазів у головному мозку. Саме тому проведення МРТ рекомендовано починати при II стадії захворювання, а також у пацієнтів з центральною пухлиною  $\geq 1$  см та I стадією захворювання. Це особливо стосується хворих із наявними драйверними мутаціями, при яких значно підвищується ризик метастазування в ЦНС. Правильне використання методів візуалізації та дотримання термінів контрольних обстежень допомагає уникнути хибнопозитивних результатів, а у разі променевої та імунотерапії – виключити псевдопрогресування.

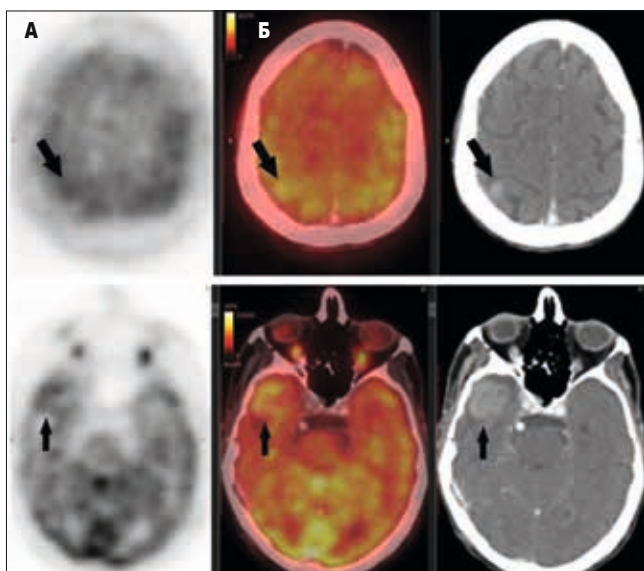


Рис. 1. Порівняння ПЕТ-КТ (А) і МРТ (Б) при дослідженні метастазів (показані стрілками) головного мозку (за A.Y. Chakrabarty et al., 2022, doi: <https://doi.org/10.1016/j.crad.2022.09.134>)

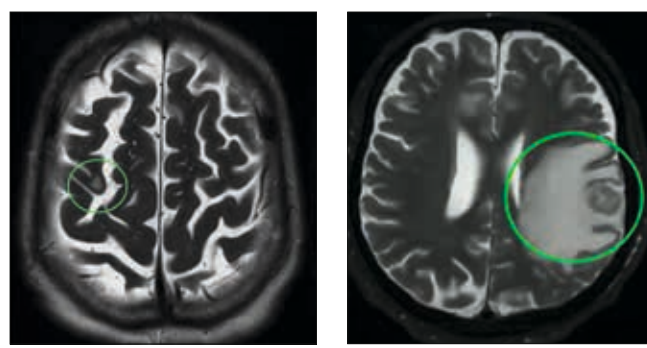


Рис. 2. МРТ із внутрішньовенним введенням контрастної речовини у пацієнта з НДРЛ та метастазами (А – безсимптомний метастаз, Б – симптомний) у головному мозку



Про роль нейрохірурга у прийнятті рішення щодо ведення пацієнтів з метастатичним ураженням головного мозку розповів лікар-нейрохірург вищої категорії, головний науковий співробітник відділу нейроонкології та нейрохірургії дитячого віку Інституту нейрохірургії ім. академіка А.П. Ромоданова НАМН України (м. Київ), доктор медичних наук **Микола Олександрович Гук**.

Продовження на стор. 12.

# Роль таргетних препаратів у лікуванні пацієнтів із недрібноклітинним раком легені та вторинним метастазуванням у ЦНС

Продовження. Початок на стор. 11.

– Метастази в головному мозку є найпоширенішою формою внутрішньочерепних пухлин у дорослих, частота яких у популяції хворих на рак становить близько 25%. За популяційними даними, лише 8-10% пацієнтів з раком мають симптомні метастатичні новоутворення в головному мозку. При цьому, завдяки досягненням у діагностиці та лікуванні, значна частка хворих не помирає безпосередньо від прогресування цих метастатичних уражень. Тому актуальним питанням є стратегії ведення таких пацієнтів, зокрема вибір найефективнішої стратегії терапії. Основні варіанти вторинного ураження наведені в таблиці.

Таблиця. Основні варіанти вторинного ураження	
Локалізація	Кількість метастазів
Над наметом мозочка Задня черепна ямка (під наметом) Метастази в гіпофізі Хребет/кістки основи черепа Оболонки головного/спинного мозку	Одиничний (солітарний) Деякі метастази (олігометастазування) Множинні (міліарні) Лептоменінгеальне метастазування

Важливо зазначити, що незважаючи на успіхи сучасної медицини, одного лише хірургічного видалення метастазів у мозку недостатньо для досягнення місцевого контролю захворювання. Мета оперативного лікування при метастазах полягає в тому, щоб отримати тканини для діагностики (за запитом онколога), зменшити вираженість неврологічних симптомів, мас-ефекту та набряку. Рішення про необхідність проведення хірургічного втручання є дискусійним і розглядається мультидисциплінарною командою фахівців для кожного пацієнта індивідуально. І хоча сучасні рекомендації регламентують проведення оперативного лікування метастазів у ЦНС, які підлягають безпечному та повному видаленню, на практиці ж ці рекомендації не виконуються через суб'єктивність прийняття рішення, а градації радикальності хірургічного втручання відсутні. За даними Інституту нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, лише 3-5% хворих з метастазами в ЦНС оперовані в ургентному порядку, у решті випадків є час, щоб визначити обґрунтовану тактику ведення, в тому числі застосування стереотаксичної променевої хірургії (stereotactic radiosurgery – SRS), променевої терапії на всю ділянку головного мозку (Whole Brain Radiation Therapy – WBRT) або таргетної терапії. Остання зараз є найефективнішим варіантом лікування метастазів за умови наявності відповідних мутацій.

### Клінічний випадок 3

Пацієнт Н., 55 років, НДРЛ, метастази в головному мозку.

Отримував хіміотерапію (ХТ) з приводу НДРЛ. Протягом 2021-2022 рр. декілька разів переніс хірургічне лікування: березень 2021 – лобектомія правої легені (плоскоклітинна карцинома) та медіастинальна лімфодисекція; травень 2021 – ХТ карбоплатином і неoad'ювантна променева терапія (сумарна вогнищева доза 50 Гр); лютий 2022 – поява неврологічної симптоматики: геміплегія та гемігіпестезія.

У 2022 р. на МРТ із в/в контрастуванням виявлено солітарний метастаз зі значним набряком, що потребувало ургентного нейрохірургічного лікування (рис. 3А). Результатом оперативного втручання стало неповне видалення солітарного метастазу, проте на момент контрольного обстеження після операції – 17.03.2022 – спостерігалось полегшення клінічної симптоматики у хворого: регресування рухових розладів (рис. 3Б).

Пацієнту була призначена радіохірургія (на ділянку частково видаленого метастазу), після якої його загальний стан погіршився – наростав геміпарез, епілептичні напади. Під час МРТ була виявлена незрозуміла рентгенологічна картина, яку можна було трактувати у трьох варіантах: постпроменевий набряк, некроз чи продовження прогресування метастазу (рис. 3В). Важливо зазначити, що протягом двох років терапії пацієнту так і не виконано молекулярно-генетичне дослідження, хоча направлення були і після лобектомії правої легені, і після нейрохірургічної операції.

Через погіршення загального стану, появу неврологічної симптоматики та погіршення якості життя вирішено провести другу нейрохірургічну операцію. Після хірургічного втручання було досягнуто локального контролю захворювання за даними МРТ (рис. 3Г), але якість життя лишилася невисокою (50-60 за шкалою Карновського). Пацієнт постійно отримує протинабрякову та протисудомну терапію, але він все одно має пройти другий курс променевої терапії.

Отже, хірургічне лікування метастазів у головному мозку є обмеженим, а його ефективність вкрай низька. Саме тому відповідь на питання щодо доцільності проведення нейрохірургічної резекції метастазів у ЦНС має давати мультидисциплінарна команда фахівців у кожному випадку окремо.



Завідувачка відділення променевої терапії Національного інституту хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова (м. Київ), кандидат медичних наук **Олена Валеріївна Сафронова** представила доповідь «Стратегії лікування метастазів в ЦНС при наявності драйверних мутацій: WBRT/SRS чи інгібітори тирозинкінази – що обрати лікарю?».

– Сьогодні у розпорядженні клініцистів чимало результатів досліджень щодо різних підходів до ведення пацієнтів з метастазами в ЦНС при НДРЛ. Вони

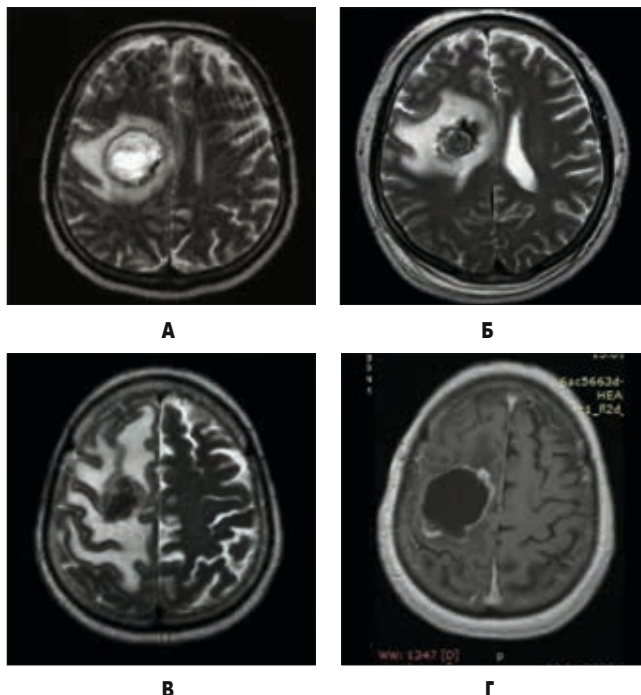


Рис. 3. Клінічний приклад складного пацієнта з метастатичним НДРЛ: А – солітарний метастаз у головному мозку; Б – результати нейрохірургічного лікування (часткове видалення солітарного метастазу); В – стан після оперативного втручання на головному мозку та опромінення (псевдопрогресування, постпроменевий набряк чи некроз?); Г – стан після другого нейрохірургічного втручання – досягнуто локальний контроль?

включають як застосування інгібіторів тирозинкінази (ІТК), так і стандартні схеми лікування, зокрема WBRT та SRS. Кожен з варіантів такої терапії має свої переваги й обмеження. Так, за сучасними даними, застосування ІТК I покоління, які не проникають через ГЕБ, та WBRT з ХТ не покращують виживаності без прогресування (ВБП) і загальної виживаності (ЗВ) хворих із метастазами в головному мозку (J.J. Yang, 2017). T. Jiang та співавт. (2016) продемонстрували, що у пацієнтів з EGFR+ НДРЛ та метастазами в ЦНС поєднане використання ІТК та WBRT забезпечувало зрівнювану інтракраніальну і системну ВБП, але гіршу ЗВ порівняно з монотерапією ІТК I покоління.

S.L. Pechoux та співавт. (2016) визначили, що у пацієнтів після WBRT наявний високий ризик розвитку неврологічних ускладнень, які включають гостру енцефалопатію, сомноленцію, різноманітні нейрокогнітивні порушення, деменцію та ін. Так, отримання променевої терапії перед початком прийому осимертинібу (ІТК III покоління) не лише не сприяло подовженню ЗВ і ВБП, а й мало токсичний вплив на ЦНС (L. Xie, 2018; A.E. Dohm, 2022). Враховуючи вищезазначені дані, а також рекомендації різних міжнародних профільних медичних товариств, можна констатувати, що єдиним ефективним варіантом лікування метастазів у ЦНС при НДРЛ у пацієнтів з мутаціями EGFR та ALK є застосування таргетних препаратів, зокрема ІТК III покоління осимертинібу, який характеризується високою проникністю в ЦНС (M.A. Vogelbaum, 2022).

Відповідно до сучасних рекомендацій, варіантом лікування безсимптомних метастазів у головному мозку при НДРЛ є застосування ІТК I-II поколінь. При наявності неврологічної симптоматики можна розглянути можливість додавання локальної терапії, зокрема SRS показана при розмірі ураження <20 см<sup>3</sup>, WBRT рекомендована при ураженні >20 см<sup>3</sup> та мультифокальному ураженні (A. Bulbul, 2018). Схожі рекомендації і для ведення пацієнтів з ALK+ НДРЛ: за відсутності симптомів доцільно розпочинати лікування специфічними ALK-інгібіторами II і III поколінь, тоді як променеву терапію використовувати під час прогресування пухлини або при появі неврологічних симптомів. Саме така стратегія лікування забезпечує найкращу якість життя хворих (S. Ceddia, 2021).

Таким чином, згідно з останніми даними, додавання WBRT не впливає на ЗВ пацієнтів з безсимптомними метастазами в ЦНС, асоціюється з затримкою початку системної терапії, а також чинить токсичний вплив на когнітивне здоров'я.



Завідувачка відділення хіміотерапії №1 КНП КОР «Київський міський клінічний онкологічний центр», доцент кафедри онкології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, кандидат медичних наук **Ольга Володимирівна Пономарьова** розповіла про основні переваги застосування ІТК III покоління при терапії метастатичного НДРЛ, фокусуючи увагу на здатності препаратів цієї групи проникати через ГЕБ.

– Сучасні стратегії лікування НДРЛ з метастазами в ЦНС значною мірою визначаються статусом мутації та безпосередньою кількістю цих метастазів (G. Tsakonas, 2017). Так, за наявності 1-3 метастазів, мутацій EGFR або ALK та відсутності позачерепних уражень рекомендованою стратегією лікування при НДРЛ є застосування ІТК та, за можливості, проведення хірургічного втручання. При наявності понад

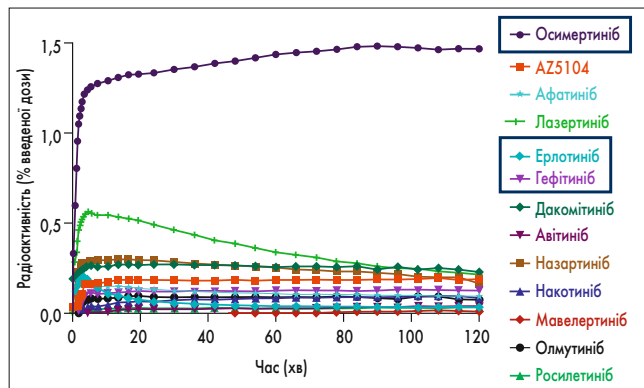


Рис. 4. Результати дослідження N. Colclough та співавт. (2021)

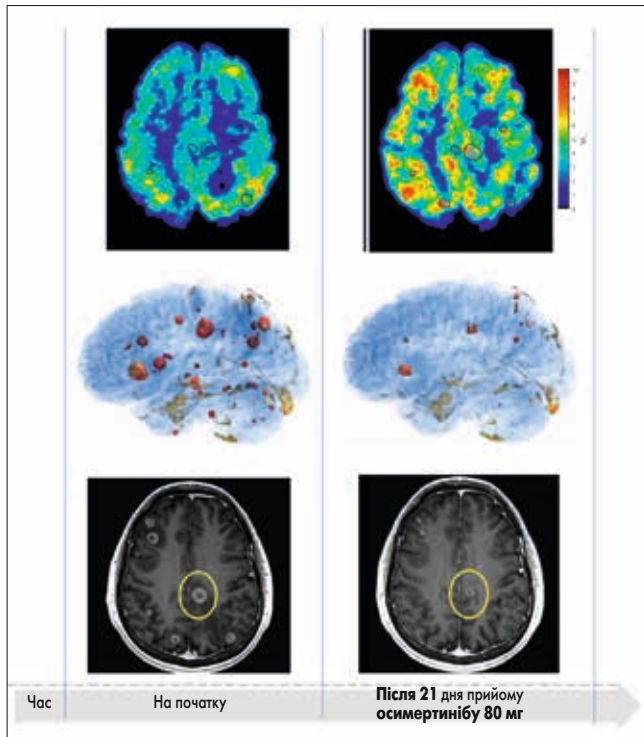


Рис. 5. Результати дослідження S. Екман та співавт. (2019)

3 метастазів у ЦНС крім мутацій *EGFR* або *ALK* показане використання лише ІТК, а також затримка/пропуск WBRT. У разі наявності 1-3 метастазів у ЦНС та відсутності у пацієнта клінічно значущих мутацій рекомендоване застосування ХТ або локальне лікування ЦНС за показаннями. При наявності більше 3 метастазів у ЦНС або екстракраніальних уражень рекомендована імунотерапія, затримка/пропуск WBRT.

Загальновідомо, що проникність ІТК через ГЕБ є важливим аспектом їх фармакокінетики й ефективності лікування метастазів у ЦНС. ГЕБ є комплексною системою захисту, що представлена клітинами ендотелію, базальної мембрани й астроцитів, які «співпрацюють» для забезпечення високої селективності проникності різних речовин до мозку. Проникність ГЕБ безпосередньо залежить від ліпофільності речовини та щільних міжклітинних контактів (W.K. Oldendorf, 1974; R. Kaliszan, 1996); молекулярної маси речовини та розмірів молекул, а також ефлюкс-системи, яка забезпечує зменшення концентрації лікарських препаратів у ЦНС (W.K. Oldendorf, 1974; R. Kaliszan, 1996).

Одним із важливих механізмів, які регулюють проникність ГЕБ, є ефлюкс-система, яка включає спеціальні насоси, що забезпечують активний транспорт різних речовин через клітинні мембрани. Основні ефлюкс-системи в ГЕБ мають здатність виводити різні речовини з мозку у кров, зменшуючи їх концентрацію в мозковій тканині. Це також стосується і лікарських засобів. Сучасні дані демонструють, що такі препарати, як ерлотиніб і гефитиніб, хоча і мають здатність проникати через ГЕБ, але одразу виштовхуються з клітин ЦНС, що забезпечується ефлюкс-системою.

Перевагою препарату осимертиніб є його здатність блокувати ефлюкс-системи в ГЕБ шляхом пригнічення Р-глікопротеїну. Це забезпечує терапевтичну концентрацію лікарського засобу в ЦНС – так званий ефект губки – ЦНС, немов губка, насичується речовинами крові, які згодом не виштовхуються назад у кров, а залишаються в головному мозку. При цьому осимертиніб швидко досягає максимальної концентрації в ЦНС та рівномірно розподіляється між усіма відділами головного мозку (N. Colclough, 2021; K. Vishwanathan,

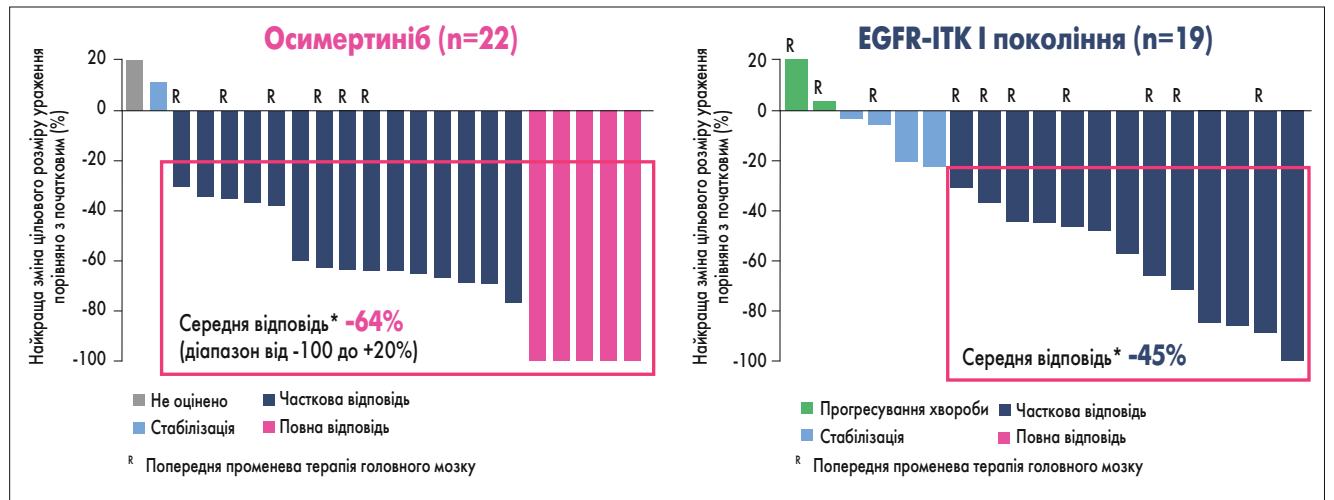


Рис. 6. Результати дослідження FLAURA: оцінка відповіді в ЦНС

FLAURA data cut-off: June 12, 2017.

\*Найкраща зміною цільового розміру ураження у відсотках було максимальне зменшення порівняно з початковим або мінімальне збільшення порівняно з початковим розміром за відсутності зменшення. Уся попередня променева терапія проведена менш ніж за 6 міс до рандомізації. Reungwetwattana T. et al. J Clin Oncol. 2018; 36: 3290-3297.

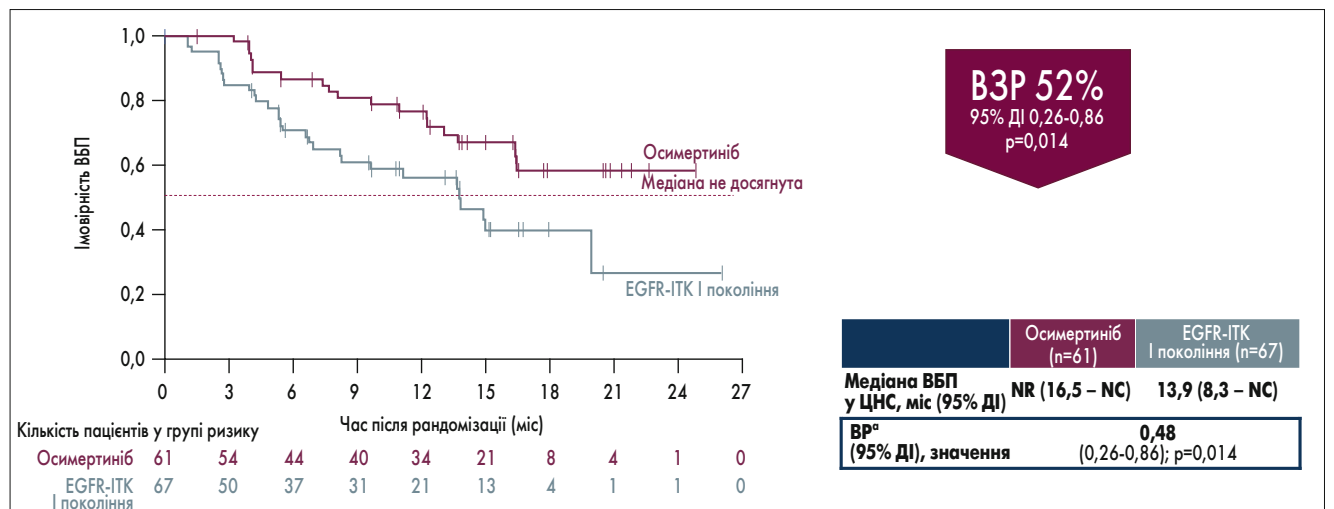


Рис. 7. Результати дослідження FLAURA: зниження ризику прогресування у ЦНС у пацієнтів з EGFR+ НДРЛ

ВЗР – відносне зниження ризику; ДІ – довірчий інтервал; ВР – відносний ризик; NC – не обчислюється; NR – не досягнуто.

<sup>a</sup> ВР було розраховано за моделлю пропорційних ризиків Кокса з фактором лікування; ДІ розраховували за використанням правдоподібності профілю. ВР <1 засвідчує перевагу осимертинібу. 1. Reungwetwattana T. et al. J Clin Oncol. 2018; 36: 3290-3297; 2. Vansteenkiste J. et al. Presented at: European Society for Medical Oncology (ESMO) Asia Conference; November 17-19, 2017; Singapore. Ann Oncol. 2017; 28 (suppl). Abs LBA5.

2018; рис. 4). Що це дає пацієнту? У 2019 р. S. Екман та співавт. показали, що на тлі високої концентрації осимертинібу в ЦНС відбувалося значне зменшення кількості первинних метастатичних вогнищ у різних відділах головного мозку (рис. 5).

Висока концентрація осимертинібу в ЦНС відображається на клінічних результатах лікування більш широкої популяції пацієнтів з метастатичним НДРЛ. Так, у дослідженні FLAURA частота загальної (в тому числі і повної) відповіді у ЦНС у групі осимертинібу була вищою та склала 64%, тоді як у групі ІТК I покоління – лише 45% без випадків повної відповіді на терапію (рис. 6). Одночасно треба зазначити, що в ході дослідження кількість пацієнтів з ураженням ЦНС зменшувалася при застосуванні осимертинібу та зростає при використанні ІТК I покоління порівняно з початковим рівнем (T. Reungwetwattana, 2018). Це також підтверджувалося зниженням відносного ризику прогресування у ЦНС в групі осимертинібу на 52% порівняно з терапією ІТК I покоління (95% довірчий інтервал 0,26-0,86; p=0,014; рис. 7).

Якщо розглядати дані клінічної практики, то у дослідженні FLOURISH також було продемонстровано ефективність осимертинібу щодо ВБП у пацієнтів з метастатичним НДРЛ на рівні 77-78% протягом 12 міс незалежно від наявності чи відсутності метастазів у ЦНС на початку лікування. Крім вищезазначеного треба відмітити, що в клінічному дослідженні ADAURA, де вивчали ефективність застосування осимертинібу в ад'ювантному режимі у пацієнтів з EGFR+ НДРЛ на більш ранніх стадіях (II-III стадії), 97% хворих не мали рецидиву у ЦНС протягом 3 років після радикального втручання.

#### Клінічний випадок 4

Пацієнтка А., НДРЛ, метастази в ЦНС.

У лютому 2020 р. хворій проведена операція – передня лобектомія лівої легені, лімфодисекція з подальшим призначенням 4 циклів ад'ювантної поліхіміотерапії (вінрелбін + цисплатин) з березня по червень 2020 р.

У грудні 2019 р. під час профілактичного огляду виявлено новоутворення в лівій легені, після чого вперше звернулася на консультацію до онкоторакального

хірурга. Рекомендовано КТ органів грудної порожнини, на якій виявлена пухлина лівої легені з ураженням лімфатичних вузлів середостіння. На підставі отриманих даних пацієнтці встановлено діагноз аденокарцинома лівої легені pT1bN2M0, IIIA стадія з метастазуванням в лімфатичні вузли середостіння.

У вересні 2020 р. зафіксовано прогресування захворювання, на КТ виявлені нові метастатичні вузли 0,6-1,2 см у нижніх частках обох легень. Відповідно до даних МРТ метастази в ЦНС не виявлені. Хворій призначено 6 циклів поліхіміотерапії (цисплатин + пеметрексед) із вересня по січень 2021 р. Після проведення КТ-контролю виявлено, що діаметр уражень збільшився на +15, нових вогнищ не зафіксовано (стабілізація захворювання).

Після стабілізації захворювання з січня по квітень 2021 р. хворій призначена таргетна терапія ІТК I покоління ерлотинібом. У квітні 2021 р. хвора почала скаржитися на головний біль і нудоту. Проведено МРТ, виявлені численні внутрішньочерепні метастази. Відповідно до даних КТ діаметр уражень у легенях зменшився на 35% (часткова відповідь), нових вогнищ не виявлено.

Після прогресування захворювання у червні 2021 р. хворій було призначено таргетний препарат осимертиніб (Таргіссо) у дозі 80 мг. За даними контрольної КТ діаметр уражень у легенях зменшився на 42% (часткова відповідь); МРТ з контрастуванням виявила зменшення внутрішньочерепних метастазів на 75% (часткова відповідь).

У вересні 2022 р. під час контрольної МРТ ознаки внутрішньочерепних метастазів були відсутні – повна відповідь; на КТ білатеральні метастатичні вузли у легені зменшені.

Таким чином, ЦНС є поширеною локалізацією метастазів при НДРЛ. Осимертиніб – лікарський засіб, який демонструє високу ефективність у лікуванні пацієнтів з EGFR+ НДРЛ. Результати сучасних досліджень, таких як FLAURA та FLOURISH, підтвердили його високу ефективність як для лікування, так і профілактики метастазів у ЦНС у пацієнтів без початкового метастатичного ураження.

Підготувала Анна Сочнева

**О.О. Ковальов**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри онкології  
ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»;  
**К.О. Ковальов**, к. мед. н., директор благодійного фонду «Світ проти раку», м. Запоріжжя

# Атмосферні канцерогени та рак під час війни в Україні



Сучасне місто, ймовірно, є найбільш непривабливим і штучним місцем на цій планеті.  
Генрі Форд

Дерева забруднюють повітря більше, ніж автомобілі.  
Рональд Рейган



О.О. Ковальов



К.О. Ковальов

Люди щодня роблять тисячі вдихів і споживають близько 10 000 літрів повітря на день. Разом з необхідним киснем легені отримують також значні дози забруднювачів, які можуть бути присутніми у різних концентраціях. Забруднювачем повітря вважається будь-яка речовина, що не осідає на поверхню Землі під дією сили тяжіння і може завдати шкоди здоров'ю людей, екосистемі або всій планеті. Деякі забруднювачі, такі як діоксид вуглецю та метан, сприяють зміні клімату, інші речовини безпосередньо впливають на здоров'я людини.

## Країни із забрудненим повітрям

Сьогодні забруднення повітря у світі визнано найбільшою екологічною загрозою для цивілізації. У 2016 році 90% населення Землі проживало в небезпечних місцях, які щодо якості дихання не відповідали вимогам Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ). Слід визнати, що відтоді у країнах із високим рівнем економічного розвитку умови життя покращилися, але у країнах з низьким і середнім соціально-демографічним індексом якість повітря залишається низькою.

Внесок кожної країни у загальне забруднення атмосферного повітря у світі різний. Країною з найвищим рівнем забрудненості вважається Монголія. Для порівняння – Фінляндія посідає 109 місце з дуже невеликим негативним впливом, а Україна – 46 місце.

Мешканці індустріальних міст демонструють різку здатність жити в біологічно агресивному та небезпечному середовищі. Але адаптація населення промислово розвинених районів до постійної наявності подразнюючих речовин у повітрі, яким вони дихають, не дозволяє їм уникнути хронічних захворювань, у тому числі раку.

## Вплив забрудненого повітря на здоров'я людини

За оцінками ВООЗ, у світі забруднення повітря щорічно забирає близько 7 мільйонів життів. 80% цих смертей пов'язані з неінфекційними захворюваннями, що можна порівняти зі смертністю від вживання тютюну. Тривалий вплив забрудненого повітря підвищує ризик смерті від ішемічної хвороби серця на 24%, від раку легені на 28%, хронічної обструктивної хвороби й інфекції легень на 43%, інсульту на 25%, а також від діабету 2 типу, ожиріння, хвороби Альцгеймера та деменції. Продовжують вивчати роль забруднення повітря у розвитку астми, когнітивних розладів і хронічної хвороби нирок. Приблизно 4,2 мільйона людей щороку помирають від забруднення атмосферного повітря і 3,8 мільйона – від побутового.

Ще у 1950 році англійські епідеміологи Річард Долл і Остін Хілл назвали дві можливі причини збільшення випадків раку легені у ХХ столітті. Вони вважали, що такими можуть бути загальне забруднення атмосферного повітря автомобільними вихлопами, пилом асфальтованих доріг, заводів, промислових підприємств і димом від горіння вугілля. Згодом вчені довели роль куріння як домінуючої причини раку легені і, можливо, на наступні 70 років відвернули увагу від впливу забруднення атмосферного повітря як ще однієї головної причини раку.

Сьогодні відомо, що крім раку легені, атмосферні канцерогени відповідають за розвиток раку грудної залози у жінок (11,6%), передміхурової залози (7,1%), товстої кишки (6,1%), шлунка (8,2%), печінки (8,2%), а також раку носоглотки, гортані, стравоходу, підшлункової залози, нирок, сечового міхура, яєчника, шийки матки та мієлоїдного лейкозу.

## Класифікація забруднювачів атмосферного повітря

Забруднювачі атмосферного повітря розділяють на первинні та вторинні, газоподібні й тверді часточки. Основні первинні забруднювачі

повітря, що викидаються безпосередньо в навколишнє середовище, в основному утворюються в результаті згорання палива та біомаси. Це діоксид сірки (SO<sub>2</sub>), діоксид азоту (NO<sub>2</sub>), оксид вуглецю (CO) та легкі органічні сполуки. Прикладом первинних твердих часточок є вуглецевмісні аерозолі, в тому числі чорна сажа.

Основні вторинні забруднювачі повітря утворюються в атмосфері шляхом фотохімічних реакцій. Так, газоподібний озон (O<sub>3</sub>), основний компонент фотохімічного смогу, утворюється в атмосфері, коли оксиди азоту (NO) та вуглеводні легкі органічні сполуки реагують між собою у присутності сонячного світла. Прикладом вторинних аерозолів є часточки сульфату (сірчаної кислоти H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) та нітрату амонію NH<sub>4</sub>NO<sub>3</sub>, які утворюються в атмосфері з SO<sub>2</sub> та NO.

Забруднювачі можуть викидатися у зовнішнє чи внутрішнє середовище – як на вулицю, так і в приміщення.

Слід враховувати комбіновану дію різних компонентів атмосферного повітря, які можуть посилити шкідливий вплив на тканини. До канцерогенів, які діють синергічно, належать азбест, радон, штучні волокна, компоненти тютюнового диму.

## Поліциклічні ароматичні вуглеводні

В атмосферному повітрі було виявлено близько 500 різних поліциклічних ароматичних вуглеводнів (ПАВ). Нещодавно деякі з них були кваліфіковані як канцерогени групи 1 (Міжнародне агентство з вивчення раку – IARC, 2010). Внаслідок перенесення в атмосфері на великі відстані ПАВ можуть поширюватися на регіональному та навіть на міжконтинентальному рівнях. Наприклад, ПАВ, що викидаються в Східній Азії, переносяться на західне узбережжя США, а ті, що викидаються в російській федерації, впливають на концентрації ПАВ в Арктиці.

Антропогенних джерел ПАВ значно більше ніж тих, що виникають у результаті природних явищ (лісові пожежі та виверження вулканів), і їх викиди з промислових джерел становлять 520 000 т на рік. Найбільші викиди ПАВ у світі відбуваються внаслідок неповного згорання у відкритих печах органічних матеріалів (біопалива), деревини, первинної твердої біомаси, гною чи торфу. ПАВ викидаються в атмосферу під час коксування вугілля та переробки нафти. Іншими джерелами значних викидів вуглеводнів є заводи з виробництва сажі, консервації деревини (креозот), асфальтова та бітумна промисловість, виробництво алюмінію, чавуну, сталі, шин, електростанції, сміттєспалювальні заводи та спалювання стерні. Велика кількість ПАВ виділяється в атмосферу старими дизельними та бензиновими автомобільними двигунами.

До антропогенних джерел ПАВ належать також дим від приготування їжі та консервування продуктів. До значних викидів ПАВ у країнах північної Європи призводить побутове опалення приміщень за допомогою мазутних і дров'яних печей.

Тютюновий дим у навколишньому середовищі є джерелом забруднення повітря всередині приміщень, зокрема житлових будинків. Навіть після припинення куріння повітря та пил у будівлях залишаються забрудненими ще довгий час (це так званий дим із третіх рук).

## Озон

Тропосферний озон є високореактивним забруднювачем, що чинить несприятливий вплив на здоров'я людини. Озон не виділяється безпосередньо у повітря, а утворюється при складній хімічній взаємодії оксидів азоту з леткими органічними сполуками у присутності сонячного світла.

Оксиди азоту виділяються при спалюванні палива (нафти, газу та вугілля) в автомобілях, електростанціях, промислових котлах і системах опалювання будинків. Леткі органічні сполуки також викидаються у повітря двигунами машин, при видобутку та переробці нафти та газу, а також унаслідок інших видів промислової діяльності. Певні типи летких органічних сполук можуть виділятися з природних джерел, таких як дерева.

Результати досліджень доводять, що рівень озону сьогодні на 30-70% вищий, ніж 100 років тому. Це залежить від збільшення викидів хімічних речовин, що утворюють озон, а також від підвищення глобальної та локальної температури Землі.

Озон сам по собі є парниковим газом, сприяючи потепліттю на планеті. Він є важливим регіональним забруднювачем, який переноситься на великі відстані, що призводить до його високих рівнів далеко від джерел викидів.

## Тверді часточки — забруднювачі атмосферного повітря

Тверді часточки (ТЧ) — це численний клас хімічно та фізично різноманітних аерозолів, що складаються з твердих елементів або крапель рідини, зважених у повітрі. Аерозолі відрізняються за розміром, походженням, хімічним складом і поведінкою в атмосфері.

Джерелами ТЧ у повітрі є двигуни внутрішнього згорання (особливо дизельні), тверде паливо (вугільні електростанції), спалювання відходів, видобуток корисних копалин, виплавлення металів, сільськогосподарська діяльність (використання азотних добрив), домашні джерела обігріву, приготування їжі (копильні). Ці часточки також є продуктом багатьох природних явищ (піщани бурі та виверження вулканів).

Первинні ТЧ (наприклад, сажа) викидаються в атмосферу внаслідок спалювання, промислових процесів, роботи електростанцій, дизельних двигунів. До первинних ТЧ належить пил з доріг, будівельних майданчиків і пісок з пустель.

Вторинні ТЧ утворюються в атмосфері з первинних газоподібних забруднюючих речовин (SO<sub>2</sub> та NO). Вони зазвичай складаються із сполук сульфатів, нітратів, хлоридів, амонію, органічного вуглецю та конденсованих металів — цинку (Zn), миш'яку (As), селену (Se), молібдену (Mo), кадмію (Cd) та ртуті (Hg).

Тверді забруднювачі атмосферного повітря є основною причиною смертності людей.

## Розміри твердих часточок у повітрі

Розміри ТЧ мають велике значення, тому вони класифікуються залежно від аеродинамічного діаметра.

Великі ТЧ (в англійській транскрипції РМ) мають розмір >10 мкм і зазвичай потрапляють тільки в ніс і горло та не осідають у легенях. Дрібні ТЧ з аеродинамічним діаметром

≤2,5 мкм досягають альвеол. Найменша фракція ТЧ містить наночасточки з аеродинамічним діаметром ≤0,1 мкм. Вони проникають з альвеол у кровообіг і досягають віддалених органів.

Хоча вплив як великих (10 мкм), так і найдрібніших (0,1 мкм) ТЧ у повітрі може бути шкідливим для здоров'я, тривалий вплив ТЧ саме діаметром 2,5 мкм є основною причиною смертності від серцево-судинних, респіраторних захворювань і раку.

У 2019 році в 27 державах-членах Європейського Союзу приблизно 307 000 випадків передчасної смерті були пов'язані з ТЧ розміром 2,5 мкм.

## Переміщення твердих часточок

Великі часточки (10 мкм) зазвичай осідають на землю протягом декількох хвилин або годин і переміщуються в межах десятків кілометрів від джерела викидів. ТЧ розміром 2,5 мкм можуть залишатися в атмосфері від кількох днів до тижнів і переміщуються на відстані від сотень до тисяч кілометрів. ТЧ діаметром 2,5 мкм є регіональним забруднювачем, вони можуть впливати на повітря сусідніх країн незалежно від рівня їх розвитку.

Середньорічна концентрація ТЧ розміром 2,5 мкм у повітрі багатьох країн становить 46 мкг/м<sup>3</sup>, що у 4 рази перевищує рекомендований ВООЗ показник якості повітря для світу (не більше 10 мкг/м<sup>3</sup>).

## Горіння

Горіння — це реакція між паливом та окисником, що супроводжується виділенням тепла. Паливом зазвичай є вуглецевмісні матеріали (бензин, деревина або вугілля), а окисником — кисень повітря.

Основними продуктами згорання вуглеводного палива є вуглекислий газ і вода, однак горіння може призвести до викидів інших сполук через неповне згорання, домішки у паливі та присутність у повітрі азоту.

Більша частина отруйних речовин у повітрі, що утворюються при горінні, є органічними молекулами та вуглецевими структурами. До них належать формальдегід, 1,3-бутадієн, бензол, ароматичні сполуки, ПАВ, діоксини, сажа, елементарний вуглець. Але при горінні у повітрі з'являються також неорганічні продукти і ТЧ. Зазвичай вони утворюються із забруднюючих речовин у паливі. В першу чергу до них належить сірка, що міститься у багатьох видах палива і окиснюється при згорянні до діоксиду та триоксиду (SO<sub>2</sub>). Триоксид сірки конденсується з водою, утворюючи сірчану кислоту. Хлор при згорянні реагує з воднем з утворенням соляної кислоти. Оксид азоту утворюється з азоту, який становить більшу частину повітря. Вугілля та нафта містять різні мінерали, в тому числі оксиди заліза та кременію. Ці мінерали зазвичай виділяються у вигляді дрібних часточок. При горінні також утворюються деякі метали, зокрема ртуть.

Дим від згорання дерев є типовим аерозолем. Він є складною сумішшю газів, сажі, золи, смолистих речовин і ТЧ. Деревний дим містить токсичний чадний газ, діоксид азоту, бензол, толуол, формальдегід, акролеїн, фуран, ПАВ, леткі органічні сполуки та важкі метали — свинець, кадмій, миш'як. При згорянні

1 т деревини в атмосферу виділяється 125 кг чадного газу, 12 кг вуглеводів, 2 кг оксиду азоту та 22 кг частинок вугільного пилу.

Продукти згоряння можуть переноситися в атмосфері на тисячі кілометрів.

Список канцерогенів групи 1 за IARC включає велику кількість агентів, які утворюються при горінні: бензол, дизельні вихлопи, бензапірен, 1,3-бутадиєн та інші ПАВ. Вихлопи бензинового двигуна поки що вважаються канцерогенами групи 2B, хоча вони містять бензол, ПАВ і 1,3-бутадиєн.

### Забруднення повітря у житлових приміщеннях

Деякі люди піддаються впливу диму не тільки внаслідок лісових пожеж, а й у приватних домогосподарствах. Всередині приміщень канцерогенними є викиди від спалювання вугілля та приготування їжі на твердому паливі. 49% населення світу (близько 3,8 мільярда осіб) зазнають впливу побутового забруднення повітря внаслідок спалювання твердого палива. Більшість із них мешкає в 17 країнах, де проживає понад 50 мільйонів осіб і понад 10% населення використовує тверді види палива для приготування їжі. Нерідко при опаленні використовується не тільки натуральна деревина, а й сміття, пластик, гума, гній тварин.

Дрібні часточки продуктів згоряння не можуть бути відфільтровані дихальною системою і проникають глибоко у легені, залишаючись активними в організмі людини у 40 разів довше, ніж інгредієнти цигаркового диму. Ці токсичні забруднювачі створюють ризик розвитку раку легені, який в 12 разів вищий, ніж у пасивних курців.

Забруднення повітря всередині приміщень внаслідок спалювання твердого палива викликає 16 000 випадків захворювання легень щорічно. Крім онкологічних ризиків, дим від спалювання деревини може викликати коронарний тромбоз, інсульт, емфізему легень, астму і пневмонію.

За оцінками ВООЗ, щорічно у світі через дим від пічного опалення помирають приблизно 3 мільйони людей.

### Автомобілі та забруднення атмосферного повітря

Ще в 1950 році на Лондонській конференції, присвяченій вивченню причин раку легені, третя гумових автомобільних шин по дорожньому гудроні було визнано важливим фактором ризику розвитку злоякісних пухлин. Сьогодні довжина доріг у світі становить 69 мільйонів кілометрів. По них пересуваються 1,2 мільярда легкових і вантажних автомобілів.

Підвищення концентрації CO, NO<sub>2</sub>, ПАВ, сажа та ультратонких ТЧ від експлуатації автомобілів спостерігається на відстані 200-500 метрів від проїжджої частини дороги.

Викиди різних забруднюючих речовин транспортних засобів становлять приблизно 20-40% у структурі забруднення атмосферного повітря. Найбільшу небезпеку становлять оксид азоту, який є приблизно в 10 разів небезпечнішим за чадний газ, діоксид азоту, альдегіди (ацетальдегід, формальдегід та ін.), ПАВ, бензол, 1,3-бутадиєн, метали, ТЧ з аеродинамічним діаметром <10 та <2,5 мкм, колоїдні матеріали, що виділяються в повітря внаслідок тертя гумових шин об асфальт, найдрібніші часточки азбесту, що використовується в автомобільних гальмівних накладках.

### Забруднене повітря і рак легені під час війни

Для працівників військової промисловості та військовослужбовців ризик захворіти на рак легені на 25% вищий порівняно з населенням у цілому. Основними причинами захворюваності є куріння, пил, азбест, чадний газ у вихлопах дизельних двигунів, тяжкий смог, пожежі на нафтових свердловинах.

Не виключено, що чад і дим від окопних свічок також можуть бути фактором ризику. Окопна свічка – назва пристрою для освітлення, обігріву, сушіння одягу та приготування їжі у вигляді бляшанки, в яку поміщений картон, залитий воском або парафіном. Для виготовлення окопних свічок найчастіше використовується пористий матеріал із картонних ящиків. Поширеності в Україні цей пристрій набув з 2014 року, з початком російсько-української війни. Цією зимою окопні

свічки часто використовувалися українськими військовими, бо альтернативу їм складно було знайти.

Ями, що горять (Burn Pit) – це один зі способів утилізації армійських відходів армією США. На війні в Іраку й Афганістані військовий одяг, пластик, екскременти підпалювали за допомогою авіаційного пального і таким чином утилізували у величезній кількості. Міністерство оборони США підрахувало, що від диму ям постраждали близько 3,5 мільйона військовослужбовців, у яких згодом розвинулися констриктивний бронхіоліт, хронічний плеврит, фіброз, рак легені, гліома.



Пожежі і дим в українських містах під час війни



Засновник і директор благодійного фонду «Світ проти раку» з волонтерами збирають ґрунт для дослідження вмісту азбесту й інших канцерогенів біля зруйнованих ракетами будівель у центрі міста Запоріжжя



Український винахід – окопна свічка, яка використовується на передовій для освітлення, обігріву, сушіння одягу та приготування їжі

Так, Джозеф Робінетт «Бо» Байден помер у віці 46 років від гліобластоми головного мозку після того, як тривалий час зазнавав впливу диму з палаючих ям під час несення військової служби в Косово (1990) та в Іраку (2009). Американський політик і державний діяч, сенатор США, кандидат у президенти США від Республіканської партії на виборах 2008 року Джон Сідней Маккейн, який був льотчиком палубної авіації та ветераном В'єтнамської війни, також помер від гліобластоми у 2018 році.

На війні людина стикається з багатьма канцерогенними речовинами, концентрація яких різко зростає в повітрі під час вибухів і руйнування будівель. До таких речовин належать дим, пісок, пил, ТЧ та азбест, що є канцерогенами класу 1A за IARC.

Під час війни в Україні щодня утворюються тисячі тонн небезпечних відходів зі зруйнованих будівель, які містять азбест. Це може підвищувати ризик розвитку багатьох онкологічних захворювань – раку легені, гортані, мезотеліоми та ін. Тому сьогодні дослідження

канцерогенів воєнного часу в ґрунті та повітрі міст є дуже актуальним для України. Фонд «Світ проти раку» ініціює таке дослідження та запрошує до його реалізації вчених із провідних академічних установ нашої держави та країн Європейського Союзу.

### Біологічні механізми канцерогенезу

Серед частинок згоряння переважають тверді речовини (сажа, метали) й органічні рідини (ПАВ, алкани). Хімічні реакції в атмосфері перетворюють органічні та неорганічні викиди на більш окиснені та більш розчинні у воді сполуки. При фотохімічному окисненні з антропогенних і біогенних ароматичних алканів утворюються альдегіди, кетони, кислоти, органічні пероксиди й епоксиди. Оксиди азоту реагують з утворенням азотної кислоти та нітрату амонію. Діоксид сірки окиснюється до кислоти або сульфату амонію. Атмосферні органічні ТЧ включають алкани, ароматичні вуглеводні, дикарбонові кислоти, складні ефіри, аміни, альдегіди та нітрокатехіни.

Сьогодні наявні незаперечні докази, що навколишнє повітря містить сотні генотоксичних сполук. Після вдихання забруднювачі повітря можуть впливати на трахеобронхіальні, альвеолярні шляхи та деякі екстратермальні органи.

та верхніх дихальних шляхів та ефективно видаляються. Навпаки, ПАВ та озон переносяться в альвеоли легень, де включаються до процесів газообміну з тканинами людини.

Діоксини, сірковмісні сполуки (SO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 3-нітробензантрон і ПАВ є класом сполук, здатних генерувати адукти ДНК у людини. Вплив ТЧ і газу може мати серйозні наслідки як на місцевому, так і на системному рівні, викликаючи тривале слабовиражене запалення та окисний стрес. У клітинах бронхіального епітелію, які зазнали впливу різних концентрацій ТЧ розміром 2,5 мкм, відбуваються ушкодження ДНК і зміни транскрипції в сотнях генів, які беруть участь у запальній, імунній відповіді та окисному стресі. Сполуки, що забруднюють повітря, викликають також вивільнення прозапальних цитокінів: інтерлейкіну-6, фактора некрозу пухлини і гранулоцитарного макрофагального колоніестимулюючого фактора, які призводять до слабовираженого хронічного запалення не тільки в дихальних шляхах, а й у всьому організмі.

Разом з рідко- та твердофазними водорозчинними й жиророзчинними сполуками в альвеоли легень потрапляють також дрібні часточки (твердий графітовий вуглець, метали та в'язкі органічні рідини). Вони несуть на собі принаймні 500 різних хімічних класів органічних і неорганічних речовин, здатних викликати мутації ДНК.

Різні типи ТЧ пилу та диму від спалювання деревини також можуть зумовлювати окисний стрес із подальшими одноланцюжковими розривами ДНК.

Епігенетичні механізми атмосферних канцерогенів включають метилювання ДНК, модифікацію гістонів, ремодельовання хроматину та транскрипційні зміни в некодуючих мРНК. Ці аномальні модифікації відіграють важливу роль у канцерогенезі.

### Рекомендації ВООЗ щодо захисту населення від забруднення повітря

У 2015 році Всесвітня асамблея охорони здоров'я визнала забруднення повітря фактором ризику неінфекційних захворювань, таких як ішемічна хвороба серця, інсульт, хронічна обструктивна хвороба легень, астма та рак.

Для вивчення впливу забрудненого атмосферного повітря на здоров'я людей IARC скликало міждисциплінарну комісію, до якої увійшли епідеміологи, токсикологи, фахівці з вивчення атмосфери, біологи, представники регулюючих органів. Було наголошено, що втручання щодо зниження впливу забруднення повітря повинні діяти на різних рівнях, включаючи індивідуальний, громадський, промисловий та широкий регіональний. Ухвалено створити національні стандарти якості навколишнього повітря, постійно проводити його моніторинг, у тому числі контроль дрібних часточок, здійснювати суворий контроль і приділяти особливу увагу джерелам викидів канцерогенів в атмосферу.

Підкреслено, що, на жаль, за допомогою дій регулюючих органів повністю уникнути ризику неможливо. Досвід свідчить, що державні органи контролю можуть тривалий час не робити жодних дій для очищення навколишнього середовища, на відміну від гострих ситуацій, коли хімічне забруднення повітря, води та продуктів загрожує населенню отруєнням. У таких випадках люди довго не помічтимуть або терпітимуть наявність низьких концентрацій забруднюючих речовин у повітрі, оскільки вони не становлять негайної загрози їхньому здоров'ю.

Під час війни проблема раку в Україні нікуди не зникла, а тільки загострилася. Тому вивчення численних воєнних канцерогенів, в тому числі і в атмосферному повітрі, слід починати саме зараз. Це дозволить розробити державну програму первинної профілактики та скринінгу раку з метою зменшення негативного впливу війни на здоров'я населення України. Можливо, ризики воєнного часу потребують переглянути і розширити показання до скринінгу раку легені за допомогою низькодозової комп'ютерної томографії в деяких групах населення, беручи до уваги не тільки стаж куріння, а й час контакту з атмосферними канцерогенами, рівень яких сьогодні в деяких містах нашої країни постійно високий.

Щоб після війни Україну не накрила хвиля онкологічних захворювань, треба починати діяти вже сьогодні.

У таблиці наведені хімічні та фізичні сполуки, які класифіковані як канцерогени за IARC.

Таблиця. Канцерогени за IARC	
Агент	Група
ПАВ	2A/2B
Нітрополіциклічні ароматичні вуглеводні	3
Бітум (асфальт)	2B/3
Бензен	1
Азбест	1
Радон	1
Вихлопи дизельного двигуна	2A
Вихлопи бензинового двигуна	2B
Діоксид титану	3
Діоксид сірки	3
Трихлоретилен	2A
Сажа	2B
1,3-Бутадиєн	2A
Штучні склоподібні волокна	2B/3
Стирол	2B
Пасивне куріння	1
Формальдегід	1

Газоподібні забруднюючі речовини швидко потрапляють у кров і викликають генералізоване ураження багатьох органів, часто призводячи до їх незворотних ушкоджень. Ушкодження тканин людини газами залежить від їх розчинності у воді, концентрації та здатності окиснювати тканини. Водорозчинні гази (наприклад, пероксид водню) легко проникають на вологі слизові оболонки поверхні рота, носа

# 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!





# Оновлені результати п'ятирічного дослідження III фази KEYNOTE-189

Використання пембролізумабу в комбінації з пеметрекседом і препаратами платини у пацієнтів із неплоскоклітинним недрібноклітинним раком легені

**Недрібноклітинний рак легені (НДРЛ) – злоякісне новоутворення, що посідає одну із перших позицій за смертністю у чоловіків і четверту за кількістю нових випадків захворювання. Рівень захворюваності на рак легені знижується у чоловіків, але продовжує зростати у жінок через зміну звичок щодо куріння. Медіана загальної виживаності пацієнтів із НДРЛ збільшується за рахунок впровадження ефективних методів терапії, що значно покращує клінічні результати та істотно знижує смертність, пов'язану з НДРЛ. Протягом останніх років застосування імунотерапевтичних препаратів – інгібіторів контрольних точок, таких як пембролізумаб, значно впливає на результати лікування пацієнтів із поширеним НДРЛ.**

Пембролізумаб є гуманізованим моноклональним анти-тілом, яке блокує взаємодію між рецептором програмованої клітинної смерті 1 (PD-1) та його лігандами PD-L1 і PD-L2 і запускає інгібування імунної відповіді, опосередкованої PD-1, включаючи протипухлинну імунну відповідь. Зв'язування PD-L1 і PD-L2 із PD-1, локалізованим у Т-лімфоцитах, інгібує їх проліферацію та продукцію цитокінів. У пухлинах відбувається активація PD-L1, внаслідок чого передача сигналів цим шляхом сприяє гальмуванню активного Т-лімфоцитарного контролю пухлин [1].

Наразі монотерапія пембролізумабом заміняє хіміотерапію препаратами платини як першу лінію лікування у пацієнтів із НДРЛ і високим рівнем експресії PD-L1 – не менше ніж 50% за шкалою пропорції пухлини (tumor proportion score – TPS) [2]. У пацієнтів з невідомим рівнем експресії PD-L1 пембролізумаб разом із хіміотерапією є ефективнішим порівняно лише з хіміотерапією. Однак мало відомо, яке значення має додавання хіміотерапії до лікування пембролізумабом та чи може комбінація пембролізумабу й хіміотерапії додатково покращити клінічні результати порівняно з монотерапією пембролізумабом.

Дизайн клінічних досліджень часто включає кілька кінцевих точок, доступних у різні проміжки часу. Як правило, може бути опублікований первинний звіт на основі первинної кінцевої точки, коли ще не отримані ключові дані запланованого первинного або вторинного аналізу. Оновлені дані клінічних досліджень дають можливість розширювати результати додаткових досліджень, уже опубліковані у відповідних джерелах, наприклад «Журналі клінічної онкології», для яких повідомлена первинна кінцева точка.

Результати п'ятирічного дослідження III фази KEYNOTE-189 (ідентифікатор ClinicalTrials.gov: NCT02578680) показали, що застосування пембролізумабу в комбінації з пеметрекседом і карбоплатином/цисплатином значно подовжило загальну виживаність (ЗВ; відношення ризиків – ВР – 0,49; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,38-0,64;  $p < 0,001$ ) і виживаності без прогресування (ВБП; ВР 0,52; ДІ 0,43-0,64;  $p < 0,001$ ) порівняно з плацебо та пеметрекседом і препаратами платини в пацієнтів з раніше не лікованим метастатичним неплоскоклітинним НДРЛ [3]. У заключному аналізі дослідження KEYNOTE-189 продемонстровані поліпшені показники ЗВ (ВР 0,56; 95% ДІ 0,46-0,69) і ВБП (ВР 0,49; ДІ 0,41-0,59) [4]. За результатами п'ятирічного дослідження використання пембролізумабу в комбінації з хіміотерапією (ХТ) забезпечувало поліпшення ЗВ і ВБП порівняно з плацебо + ХТ у пацієнтів із метастатичним неплоскоклітинним НДРЛ незалежно від експресії PD-L1. П'ятирічна ЗВ становила 19,4 проти 11,3% у вибірці пацієнтів, які відповідали умовам рандомізації.

## Методи

### Дизайн дослідження та пацієнти

Дизайн дослідження KEYNOTE-189 був представлений раніше [4-6]. Протокол та його поправки були схвалені відповідними інституційними наглядовими радами та комітетами з етики. Пацієнти перед включенням надавали письмову інформовану згоду та були рандомізовані у співвідношенні 2:1 для отримання 200 мг пембролізумабу або плацебо через кожні 3 тижні протягом 35 циклів (приблизно 2 роки). Пацієнти також отримували пеметрексед 500 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла та цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> або карбоплатин 5 мг/мл за 1 хв згідно з АУК (площа під кінетичною кривою концентрація – час) через кожні 3 тижні протягом 4 циклів з подальшою підтримуючою терапією пеметрекседом. Лікування продовжувалося до максимальної кількості циклів або рентгенографічно підтвердженого прогресування, розвитку неприпустимої токсичності, рішення дослідника або відмови пацієнта. Пацієнти з групи плацебо + пеметрексед + препарати платини могли отримувати монотерапію пембролізумабом, якщо незалежним контрольним комітетом (BICR) було

задокументовано прогресування захворювання за RECIST версії 1.1 та дотримано критеріїв прийнятності. Пацієнти могли отримувати другий курс монотерапії пембролізумабом протягом 17 циклів (приблизно 1 рік) при прогресуванні захворювання після завершення 35 циклів прийому пембролізумабу з кращою загальною відповіддю стабілізації захворювання або при досягненні підтвердженої повної відповіді, оціненої дослідником після отримання >8 циклів пембролізумабу та >2 циклів після первинної оцінки повної відповіді.

### Кінцеві точки та статистичний аналіз

Первинними кінцевими точками були ВБП, яку оцінював BICR за RECIST версії 1.1, та ЗВ. Вторинними кінцевими точками були частота об'єктивної відповіді, тривалість об'єктивної відповіді (ТОВ) за RECIST версії 1.1 від BICR та безпека. Експериментальні кінцеві точки включали час від рандомізації до другого/подальшого прогресування захворювання при терапії наступної лінії або смерті з будь-якої причини.

### Результати

#### Пацієнти

Загалом 616 пацієнтів були рандомізовані для призначення пембролізумабу в комбінації з пеметрекседом і препаратом платини (далі – ХТ;  $n=410$ ) або плацебо + ХТ ( $n=206$ ). На момент закінчення збору даних (8 березня 2022 року) 7 пацієнтів (всі в групі пембролізумаб + ХТ) продовжували отримувати пеметрексед. Серед пацієнтів, які були рандомізовані для призначення пембролізумабу в комбінації з ХТ, 224 (54,6%) отримували супутню протипухлинну терапію, 103 – препарат проти PD-1 або PD-L1, у тому числі 9 пацієнтів розпочали другий курс терапії пембролізумабом. У групі плацебо + ХТ 84 пацієнти були переведені на експериментальну монотерапію пембролізумабом; ще 34 пацієнти отримували подальшу терапію проти PD-(L)1 з коефіцієнтом перехресної ефективності 57,3%.

### Результати

Медіана часу від рандомізації до закінчення збору даних становила 64,6 місяця (діапазон 60,1-72,4). У вибірці пацієнтів, які відповідали критеріям рандомізації (ITT), ВР (95% ДІ) для пембролізумабу + ХТ проти плацебо + ХТ становили 0,60 (від 0,50 до 0,72) для ЗВ і 0,50 (від 0,42 до 0,60) для ВБП. П'ятирічна ЗВ становила 19,4 проти 11,3%, а п'ятирічна ВБП – 7,5 проти 0,6%. Частота об'єктивної відповіді дорівнювала 48,3% (95% ДІ 43,4-53,2) і 19,9% (95% ДІ 14,7-26,0) відповідно. Медіана ТОВ – 12,7 (діапазон 1,11-68,31) і 7,1 (діапазон 2,4-31,5) місяця відповідно.

Медіана ВБП-2 становила 17,0 (діапазон 15,0-19,2) місяця у групі пембролізумаб + ХТ проти 9,1 (діапазон 7,6-10,8) місяця у групі плацебо + ХТ (ВР 0,54; 95% ДІ 0,45-0,65). П'ятирічна ВБП-2 складала 16,7 (95% ДІ 13,2-20,5) проти 7,8% (95% ДІ 4,7-12,1).

### Безпека

Загалом у 404 (99,8%) пацієнтів у групі пембролізумаб + ХТ та у 200 (99,0%) групи плацебо + ХТ спостерігалися побічні реакції (ПР). Про всі летальні випадки повідомлено раніше [3-4]. Імунно-опосередковані ПР та інфузійні реакції спостерігалися у 113 (27,9%) та 27 (13,4%) пацієнтів відповідно.

### Пацієнти, які завершили 35 циклів прийому пембролізумабу

Серед пацієнтів, рандомізованих на отримання пембролізумабу + ХТ, 57 (13,9%) завершили 35 циклів прийому пембролізумабу і отримали в середньому 35 (діапазон 2-98) циклів пеметрекседу. Частота об'єктивної відповіді становила 86,0% (у 8 – повна відповідь, у 41 – часткова відповідь); 8 пацієнтів мали як найкращу відповідь стабілізацію захворювання.

Медіана ТОВ становила 57,7 (діапазон 4,20-68,31+) місяця. Розрахована ЗВ через 3 роки після завершення 35 циклів (тобто приблизно через 5 років від рандомізації) дорівнювала 71,9% (95% ДІ 58,3-81,8). На період закінчення збору даних 23 з 57 (40,4%) пацієнтів були живі без прогресування захворювання або не потребували подальшої терапії. В усіх пацієнтів відмічено >1 ПР (3/4 ступеня – у 38 (66,7%)); не виявлено жодної побічної реакції 5 ступеня. Імунно-опосередковані ПР та інфузійні реакції спостерігали у 23 (40,4%) пацієнтів; 3/4 ступеня – у 7 (12,3%) пацієнтів.

### Обговорення

У представлених оновлених 5-річних результатах дослідження KEYNOTE-189 пембролізумаб + ХТ покращували клінічні показники ЗВ та ВБП незалежно від експресії PD-L1 порівняно з плацебо + ХТ з контрольованою токсичністю (відповідно до попередніх звітів [4-5]) у пацієнтів з раніше не лікованим метастатичним неплоскоклітинним НДРЛ без мутацій генів епідермального фактора росту/кінази анапластичної лімфоми (*EGFR/ALK*).

П'ятирічна ЗВ становила приблизно 20% при терапії пембролізумабом + ХТ у рандомізованій когорті порівняно з 11% при використанні плацебо + ХТ і була вищою у пацієнтів з вищим рівнем експресії PD-L1 за TPS, особливо в підгрупі з TPS >50% (29,6 проти 21,4%; подібно до аналогічного показника у дослідженні KEYNOTE-024, де порівнювали ефективність монотерапії пембролізумабом та хіміотерапії – 31,9 проти 16,3% [6]). Однак у деяких підгрупах через 5 років відмічалася обмежена кількість пацієнтів з групи ризику. Важливо, що переваги спостерігалися і в підгрупі, для якої не рекомендована монотерапія пембролізумабом, коли для PD-L1 показник TPS <1%.

Істотне покращення ЗВ відзначено при застосуванні пембролізумабу + ХТ порівняно з плацебо + ХТ, незважаючи на перехресну ефективність 57% від плацебо + ХТ для супутньої терапії анти-PD-(L)1, що раніше не спостерігалася в дослідженнях лише хіміотерапії [7]. Це, ймовірно, пояснює, чому монотерапія пембролізумабом зумовлює відповідь на лікування в 40-45% випадків і чому розподіл критичних виживаності відбувається уповільнено порівняно з першим проміжним аналізом [3].

Покращення кінцевої ВБП при комбінованій терапії пембролізумабом + ХТ також свідчить про користь використання пембролізумабу, яка зберігається після початкового прогресування захворювання. Це підтверджує його застосування як терапії першої лінії. Пембролізумаб продемонстрував стійку та тривалу протипухлинну активність у пацієнтів, які завершили 35 циклів лікування. При цьому більшість (72%) пацієнтів були живими через 3 роки після його завершення (приблизно через 5 років після рандомізації). Отримані результати підтверджують доцільність 2-річного лікування пембролізумабом в комбінації з ХТ. Це узгоджується з даними, про які вже повідомлялося щодо пацієнтів, які завершили 35 циклів монотерапії пембролізумабом [8-9] та результатами дослідження KEYNOTE-407 (пембролізумаб у комбінації з карбоплатином і паклітакселом/наб-паклітакселом проти плацебо + карбоплатин і паклітаксел/наб-паклітаксел у пацієнтів з раніше не лікованим метастатичним плоскоклітинним НДРЛ) [10].

Хоча це перший звіт про результати 5-річної терапії антитілами проти PD-(L)-1 в комбінації з ХТ у дослідженні III фази, про поліпшення виживаності через 5 років повідомлялося у разі використання ніволумабу (анти-PD-1) в комбінації з іпіліумабом (анти-CTLA-4) проти ХТ у дослідженні CheckMate 227 [11].

**Таким чином, об'єднаний аналіз показав, що пембролізумаб у комбінації з пеметрекседом і препаратом платини забезпечували тривалу виживаність і протипухлинну активність порівняно з плацебо + ХТ після 5 років спостереження у пацієнтів з раніше не лікованим метастатичним неплоскоклітинним НДРЛ без змін в *EGFR/ALK*. Отримані результати свідчать на користь комбінації пембролізумабу з ХТ у першій лінії як стандарту лікування таких пацієнтів, а також підтверджують гіпотезу, що хіміотерапевтичні препарати можуть за певних обставин забезпечувати імунотенційний ефект.**

Підготувала Анна Хиць

## Рецидивна/рефрактерна мієлома: пошук оптимального клінічного рішення

**Рецидивна/рефрактерна (р/р) множинна мієлома (ММ) є викликом для медичної спільноти, оскільки при цій хворобі рівень смертності високий, а можливості лікування обмежені. Ведення пацієнтів з р/рММ потребує індивідуального підходу, а також використання ефективних і безпечних методів терапії. 31 березня відбулася Рада експертів, на якій провідні фахівці галузі обговорили найбільш проблемні питання ведення пацієнтів цієї групи.**



Про захворюваність на ММ, виживаність пацієнтів із цієї патологією, клінічну практику та стан забезпечення лікуванням при р/рММ розповіла керівниця відділу хіміотерапії гемобластозів та ад'ювантних методів лікування ДНП «Національний інститут раку» (м. Київ), доктор медичних наук, професор Ірина Анатоліївна Крячок.

— За останнє десятиріччя загальна виживаність (ЗВ) пацієнтів з ММ значно покращилася, що пов'язано з розробленням нових лікарських препаратів (S.K. Kumar, 2008; 2014). Світові дані щодо ЗВ при ММ свідчать, що медіана цього показника у пацієнтів із цим захворюванням становить 73 міс, тоді як в Україні значно менша — до 24 міс (Z. Fedorenko, 2022). Такі дані щодо виживаності хворих, звичайно, пов'язані з проблемами діагностики ММ в Україні та обмеженим доступом до відповідних новітніх лікарських засобів.

Відповідно до сучасних рекомендацій, які прийняті у світі та застосовуються в Україні, діагностичні критерії ММ включають:

- наявність  $\geq 10\%$  плазматичних клітин у кістковому мозку або підтверженої біопсією кісткової чи екстрамедулярної плазмцитомі;
- будь-який один або більше з таких факторів, що визначають ММ:
  - вміст кальцію на  $0,25$  ммоль/л ( $>1$  мг/дл) перевищує верхню межу норми або  $>2,75$  ммоль/л ( $>11$  мг/дл);
  - ниркова недостатність (рівень креатиніну  $>2$  мг/дл або  $>177$  мкмоль/л) чи кліренс креатиніну  $<40$  мл/хв;
  - анемія (вміст гемоглобіну  $<100$  г/л або на  $20$  г/л нижчий за нижню межу норми);
  - одне чи більше остеолітичних уражень за даними рентгенографії кісток скелета, комп'ютерної томографії або позитронно-емісійної комп'ютерної томографії із фтордезоксиглюкозою;
  - клональні плазматичні клітини у кістковому мозку  $\geq 60\%$ ;
  - співвідношення вільних легких ланцюгів імуноглобулінів (FLC) сироватки  $\geq 100$  та концентрація FLC  $100$  г/л або вище;
  - $>1$  вогнищеве ураження  $\geq 5$  мм за даними магнітно-резонансної томографії (S.V. Rajkumar, 2014).

Зважаючи на ці критерії, можна констатувати, що сьогодні в Україні доступні більшість необхідних процедур для діагностики ММ, в тому числі цитологічне, імуногістохімічне й інструментальні дослідження, які оплачуються за державні кошти. Доступність цитогенетичного дослідження наразі обмежена, що унеможливило якісну діагностику ММ, стадіювання патологічного процесу, як зазначено в сучасних рекомендаціях Міжнародної робочої групи з мієломи (IMWG; S.V. Rajkumar, 2014; A. Palumbo, 2015). Окрім того, відсутність якісної діагностики також не дає змоги стратифікувати пацієнтів на групи ризику, що відповідно впливає на вибір тактики лікування (A. Dispenzieri, 2007).

За останні 20 років — з 2003 р. і до сьогодні — тактика лікування ММ значно змінилася, що пов'язано із впровадженням нових терапевтичних агентів. Так, поява бортезомібу у 2003 р. стала значним проривом у терапії ММ, відтоді були презентовані й інші препарати, в тому числі карфілзоміб (2012 р.), іксазоміб (2015 р.) та ін. Що стосується сучасних підходів до лікування, протягом тривалого часу загальний підхід до ведення пацієнтів з ММ передбачав оцінку можливості проведення аутологічної трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК) з подальшим призначенням три- або чотирикомпонентної терапії зі включенням різних класів препаратів (наприклад, бортезоміб, леналідомід, дексаметазон і даратумумаб

або інші; M.A. Dimopoulos, 2021). Ведення пацієнтів з рецидивом ММ складніше та має свої особливості, зокрема вибір тактики лікування базується на індивідуальних характеристиках пацієнта, особливостях пухлини, часом після першої лінії терапії — на відповіді на попереднє лікування та доступності препаратів (M.A. Dimopoulos, 2021).

За останні роки ефективність терапії ММ значно підвищилася завдяки послідовному використанню сучасних лікарських препаратів. Сьогодні в арсеналі лікарів наявна значна кількість новітніх лікарських засобів, вибір яких має ґрунтуватися на характеристиках пацієнта, особливостях пухлини та меті лікування. Враховуючи, що значна частина пацієнтів з ММ не доживають до третьої і наступних ліній терапії, важливим є вибір оптимальної із всіх доступних стратегій першої лінії терапії. Водночас є необхідність розширити арсенал сучасних препаратів для лікування ММ відповідно до стандартів Національної онкологічної мережі США або Європейського товариства медичної онкології (ESMO).

Після доповіді відбулася відкрита дискусія щодо сучасного стану забезпечення лікуванням хворих на р/рММ. Під час обговорення провідні експерти галузі — Ірина Анатоліївна Крячок, Сергій Вікторович Клименко, доктор медичних наук, професор, керівник Центру гематології, хіміотерапії гемобластозів та трансплантації кісткового мозку Клінічної лікарні «Феофанія» ДУС, завідувач кафедри клінічної лабораторної діагностики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (м. Київ), Ірина Степанівна Коренькова, завідувачка відділення трансплантації кісткового мозку і інтенсивної терапії для дітей та дорослих КНП «Київський центр трансплантації кісткового мозку», Наталія Любомирівна Глушко, кандидат медичних наук, завідувачка відділення гематології Івано-Франківської обласної клінічної лікарні, Тетяна Валеріївна Скрипеч, лікар-гематолог відділення гематології Інституту онкології Джованні Паоло II (м. Барі, Італія), Лесь Миронович Лукавський, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділення гематології ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України» (м. Львів), Ірина Борисівна Титоренко, кандидат медичних наук, провідний науковий співробітник науково-дослідного відділення хіміотерапії гемобластозів ДНП «Національний інститут раку» (м. Київ) та Тетяна Вікторівна Каднікова, завідувачка відділення онкогематології ДНП «Національний інститут раку» (м. Київ) — відповіли на найбільш актуальні питання щодо ведення хворих на р/рММ в Україні.

### Яка кількість пацієнтів з р/рММ в Україні?

— За даними бюлетеня Національного онкологічного реєстру, в Україні зареєстровано до 60 тис. випадків злоякісних новоутворень крові, з яких на лейкоз припадає 23 031, неходжкінську лімфому — 15 551, лімфому Ходжкіна — 15 415 та ММ — 4096.

### Які фактори обмежують доступ пацієнтів з р/рММ до лікування в Україні?

— Ключовими факторами, які впливають на можливість пацієнта отримати якісну медичну допомогу в нашій країні, є фінансові труднощі й обмежений доступ до новітніх лікарських засобів. Так, Україна є країною з низьким рівнем доходів, що може обмежувати доступність для пацієнтів новітніх дорогих препаратів для лікування р/рММ. Окрім того, в Україні можуть бути недоступні нові методи та препарати для лікування захворювань через відсутність регуляторного схвалення або реєстрації.

### Чи відрізняється практика ведення пацієнтів з р/рММ в Україні від міжнародних клінічних рекомендацій?

— Українські клінічні настанови щодо лікування р/рММ базуються на міжнародних рекомендаціях і включають такі стандартні методи лікування, як хіміотерапія, імунотерапія, аутологічна ТГСК та інші. Клінічна практика в Україні відповідає міжнародним рекомендаціям щодо діагностики та клінічного моніторингу, схем першої лінії терапії, але істотно обмежена у виборі лікувальних опцій для хворих на р/рММ. Тому лікування цієї когорти пацієнтів часто буває ускладнене в плані вибору ефективної комбінації препаратів або профілю безпеки через стан хворого чи його коморбідність.

### Яка схема лікування р/рММ в Україні є оптимальною?

— Оптимальна схема лікування може варіювати залежно від багатьох факторів, таких як вік пацієнта, стадія хвороби, наявність супутніх захворювань, попереднє лікування, а також від доступних лікарських засобів. Особливо гостро ця проблема постає у пацієнтів з кількома лініями лікування.



Сергій Вікторович Клименко у своїй доповіді сфокусував увагу на ключових перевагах застосування інгібіторів протеасом (ІП) у лікуванні р/рММ.

— ІП для лікування пацієнтів з ММ використовують багато років. Механізм їхньої дії пов'язаний з тим, що клітини ММ особливо сприйнятливі до пригнічення протеасом через їх проліферативну природу, надмірну продукцію дефектних білків і залежність від сигнальних шляхів, які регулюються протеасомами (S. Lub, 2015). Враховуючи патофізіологію ММ, ІП можна розглядати як таргетну терапію захворювання. Інгібування протеасом відбувається за допомогою численних механізмів, що індукують загибель клітин, включно із накопиченням неправильно згорнутих/розгорнутих білків у ендоплазматичному ретикулумі, як наслідок — розвивається апоптоз, зумовлений стресом ендоплазматичного ретикулуму.

Іксазоміб — перший пероральний борвмісний ІП, механізм дії якого зумовлений блокуванням білка шляхом пригнічення каталітичної субодиниці 20S протеасоми 26S (B. Muz, 2016; K. Yong, 2016). Відповідно до сучасних рекомендацій, іксазоміб у комбінації з леналідомідом і дексаметазоном (IRd) затверджений для лікування пацієнтів з ММ, які отримали  $\geq 1$  лінії попередньої терапії (M.A. Dimopoulos, 2021). Препарат схвалений до застосування регуляторними органами США (Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США — FDA, 2022) та Європейського Союзу (Європейським агентством з лікарських засобів — EMA, 2022). Препарат випускається у формі капсул по 4,0; 3,0 і 2,3 мг; рекомендації щодо його використання при ММ можуть різнитися (табл.).

Таблиця. Рекомендована схема застосування іксазомібу

4,0 мг	<b>Рекомендована початкова доза</b> Перорально один раз на тиждень у 1-й, 8, 15-й дні 28-денного циклу лікування у комбінації з леналідомідом і дексаметазоном
3,0 мг	<b>Модифікація дози</b> Перше зниження дози внаслідок розвитку небажаних реакцій 3 мг — рекомендована початкова доза для пацієнтів з: • помірним або тяжким порушенням функції печінки • тяжким порушенням функції нирок • термінальною стадією ниркової недостатності, при якій необхідний діаліз
2,3 мг	Друге зниження дози через розвиток небажаних реакцій
Якщо токсичні ефекти зберігаються	Припинення лікування

Результати сучасних досліджень підтверджують ефективність застосування іксазомібу для терапії р/рММ.

Так, сприятливе співвідношення користь-ризик іксазомібу в дозі 4 мг у складі схеми IRd обґрунтовується даними аналізів експозиція-відповідь у дослідженні TOURMALINE-MM1 (X. Leleu, 2018). Згідно з отриманими даними, експозиція іксазомібу не була предиктором виживаності без прогресування (ВБП) або відповіді на лікування. При цьому ефективність схеми IRd була стабільною у разі щотижневого прийому іксазомібу в дозі 4,0 мг. Підвищення тижневої дози іксазомібу >4,0 мг у складі схеми IRd зумовлювало зростання частоти побічних явищ (ПЯ) та/або ступеня їх тяжкості. Це спричинило зниження дози леналідоміду та справляло негативний вплив на відносну інтенсивність дози, а отже – ефективність лікування (X. Leleu, 2018).

За результатами рандомізованого багатоцентрового подвійного дослідження III фази TOURMALINE-MM1, у якому оцінювали застосування схем IRd та плацебо + Rd, використання іксазомібу асоціювалося зі значущим покращенням ВБП. Аналіз ВБП за методом Каплана – Маєра продемонстрував, що у групі іксазомібу медіана ВБП склала 20,6 міс, тоді як у групі плацебо + Rd вона не досягла і 15,0 міс, що зумовило подовження медіани на 40%. Остаточний аналіз результатів дослідження TOURMALINE-MM1 визначив незначну тенденцію щодо ЗВ на користь схеми з додаванням іксазомібу порівняно з плацебо: медіана ЗВ у групі IRd становила 53,6 міс, у групі плацебо + Rd – 51,6 міс (P.G. Richardson, 2021).

Що стосується безпеки терапії та ризику розвитку ПЯ, за даними дослідження TOURMALINE-MM1, профіль безпеки схеми IRd загалом був узгодженим у популяціях із цитогенетикою високого та стандартного ризику, а також узгоджувався з даними для загальної популяції (P. Moreau, 2016). Так, у пацієнтів переважно відзначали ПЯ 1 та 2 ступеня тяжкості, що включали діарею, обстипацію, нейтропенію й анемію (H. Avet-Loiseau, 2007).

Таким чином, дані сучасних досліджень свідчать на користь застосування схеми IRd у пацієнтів з р/рММ. Відзначена істотна користь додавання іксазомібу на тлі обмеженої додаткової токсичності у пацієнтів з р/рММ з цитогенетикою високого чи стандартного ризику, а також збільшення ВБП.

Друга панельна дискусія стосувалася сучасних можливостей застосування ІП у пацієнтів з ММ.

### Які сучасні можливості використання іксазомібу при р/рММ у різних лініях лікування?

Відповідно до сучасних рекомендацій, іксазоміб у комбінації з леналідомідом і дексаметазоном затверджений для лікування пацієнтів з р/рММ, які отримали  $\geq 1$  лінії попередньої терапії. Сьогодні українським пацієнтам доступна трикомпонентна схема лікування р/рММ, яка включає бортезоміб, леналідомід і дексаметазон (VRd), що дозволяє ефективно лікувати пацієнтів цієї групи в першій лінії. Тому ключовими проблемами ведення пацієнтів цієї групи є розвиток рецидивів захворювання, що потребує зміни стратегії лікування та застосування інших препаратів. Відповідно до сучасних рекомендацій, у другій лінії можна використовувати такі препарати, як помалідомід і талідомід, які закупаються за кошти держбюджету та доступні для хворих. Даратумумаб, на жаль, має обмежене застосування, оскільки пацієнти змушені купувати його за власні кошти. Ефективність бендамустину наразі під питанням через наявні клінічні дані. Отже, поява іксазомібу, по-перше, перекидає потребу у лікуванні та збільшує кількість можливих комбінацій при лікуванні р/рММ, а по-друге, забезпечує додаткові роки життя пацієнтам, що важливо, оскільки ММ є хронічним рецидивуючим захворюванням.

### Яким є профіль хворих на р/рММ для застосування IRd відповідно до результатів дослідження TOURMALINE-MM1?

Згідно з протоколом дослідження TOURMALINE-MM1, включені пацієнти мали діагноз р/рММ і вже отримували один або більше курсів терапії, до якого входили бортезоміб, талідомід, леналідомід чи комбінації цих препаратів. Критеріями включення були вік 18 років або старше, наявність моноклонального білка в сироватці крові чи сечі, а також вимірювання рівня хоча б одного моноклонального білка або відхилення від норми співвідношення вільних легких ланцюгів імуноглобулінів. Враховуючи ці дані, можна констатувати, що профіль пацієнтів з р/рММ для застосування схеми IRd є таким: вік 18 років або більше, наявність р/рММ, отримання одного або більше режимів попередньої

терапії, вміст моноклонального парапротеїну у сироватці крові чи сечі або відхилення від норми співвідношення FLC.

### Яка ефективність іксазомібу у пацієнтів з р/рММ та цитогенетикою високого ризику?

Результати сучасних досліджень продемонстрували, що застосування іксазомібу у комбінації з леналідомідом і дексаметазоном є ефективною стратегією лікування р/рММ, у тому числі у пацієнтів із високим цитогенетичним ризиком.

### Які обмеження широкого використання іксазомібу при ММ?

Іксазоміб призначений для перорального застосування, має добре вивчений профіль безпеки і не має істотних специфічних протипоказань. Найпоширенішими побічними ефектами є діарея, нудота, блювання, анемія, тромбцитопенія, нейропатія та втома. Проте результати багатьох досліджень загалом свідчать про сприятливий профіль безпеки препарату та нетяжкі і керовані ПЯ. Так, у дослідженні TOURMALINE-MM1 реєстрували ПЯ на фоні застосування іксазомібу, проте вони були легкими або помірними та зазвичай усувалися шляхом симптоматичного лікування.



Тетяна Валеріївна Скрипець поділилася з учасниками заходу власним досвідом ведення пацієнтів з р/рММ і сучасними рекомендаціями щодо лікування цього захворювання в Італії.

В Італії ведення пацієнта з р/рММ здійснюється відповідно до міжнародних настанов, зокрема, останнього документа ESMO (2021), також розроблені національні протоколи на базі

ESMO. Згідно з цими настановами алгоритми терапії р/рММ базуються на чутливості або рефрактерності до леналідоміду чи бортезомібу (M.A. Dimopoulos, 2021). Окрім того, підхід до ведення пацієнтів цієї групи обов'язково має ґрунтуватися на стратифікації ризику активної мієломи (поділ пацієнтів на групи високого та стандартного ризику).

Сучасні алгоритми другої лінії терапії р/рММ в Італії збігаються з алгоритмами в інших країнах Європи. Вони включають переважно використання триплетних комбінацій лікарських засобів, вибір яких ґрунтується на рефрактерності до препаратів/класів, а також оцінку можливості проведення пацієнту трансплантації. Зазвичай схема лікування включає щонайменше один препарат з «нерефрактерного» класу. Окрім того, при підборі лікарських засобів в Італії зазвичай оцінюють поточний статус пацієнта, наявність/відсутність у нього супутніх захворювань, попередню/залишкову токсичність препаратів. Найбільш доречним при р/рММ є TRAP – індивідуалізований підхід до лікування, який враховує стадію й особливості хвороби, вік і стан здоров'я пацієнта, а також інші фактори.

Найкращим варіантом лікування пацієнтів цієї групи є застосування препарату іксазоміб, ефективність якого у терапії р/рММ підтверджена. Нещодавно були презентовані результати багатоцентрового рандомізованого дослідження II фази M.A. Dimopoulos та співавт. (2022). У ньому порівнювали ефективність і безпеку двох режимів лікування пацієнтів з ММ, у яких розвинулася резистентність до леналідоміду і які попередньо отримували ІП. Загалом до дослідження було включено 85 пацієнтів з ММ, яких було розподілено на дві групи: перша група перорально отримувала іксазоміб з дексаметазоном, друга – перорально помалідомід з дексаметазоном. За результатами дослідження загальна відповідь на лікування була вищою у групі іксазоміб + дексаметазон, ніж у групі помалідомід + дексаметазон (M.A. Dimopoulos, 2022).

Після доповіді відбулася заключна дискусія щодо сучасних аспектів застосування іксазомібу в Україні.

### Які існують комбінації іксазомібу з іншими препаратами? Чи можлива його комбінація з помалідомідом?

Згідно з рекомендаціями ESMO, іксазоміб може входити в різноманітні дво- та трикомпонентні схеми терапії з різними імуномодулюючими та хіміотерапевтичними препаратами (в тому числі помалідомідом), застосування яких базується на індивідуальних особливостях пацієнта та враховує попередні лінії терапії. Окрім того, можлива комбінація іксазомібу з таргетним препаратом даратумумабом.

### Які фактори можуть обмежувати доступ пацієнта з р/рММ до лікування іксазомібом?

Питанню доступності іксазомібу для лікування пацієнтів з р/рММ можна приділити багато уваги, оскільки відомі численні чинники, що обмежують застосування цього препарату. Якщо коротко, одним із ключових факторів доступності терапії є її вартість. Проте якщо порівняти іксазоміб з іншими стратегіями терапії р/рММ, можна констатувати, що вартість препарату є зрівняною, при цьому ефективність його значно вища порівняно з доступними в Україні схемами лікування. Привабливим є факт перорального застосування ІП, що може бути зручним для деяких пацієнтів.

### Який клінічний портрет пацієнта для лікування іксазомібом в Україні?

Згідно з інструкцією до застосування іксазомібу, препарат показаний у комбінації з леналідомідом і дексаметазоном для лікування дорослих пацієнтів із ММ, які отримали щонайменше одну лінію попередньої терапії. Тобто критерії відбору є такими: діагноз р/рММ; вік 18 років або більше; отримання одного і більше режимів лікування, включаючи бортезоміб та імуномодулюючі агенти (наприклад, VRd, талідомід, леналідомід); відповідність показників функції нирок і печінки вимогам інструкції до застосування препарату; відсутність деяких захворювань серцево-судинної системи, які треба моніторувати під час прийому іксазомібу.

### Література

- Fedorenko Z., Soumkina O., Gorokh Ye. et al. CANCER IN UKRAINE 2020-2021: Incidence, mortality, prevalence and other relevant statistics. Bulletin of the national cancer registry of Ukraine. 2022; 23.
- Kumar S.K., Rajkumar S.V., Dispenzieri A. et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. Blood. 2008 Mar 1; 111(5): 2516-20. Doi: 10.1182/blood-2007-10-116129.
- Kumar S.K., Dispenzieri A., Lacy M.Q. et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. Leukemia. 2014 May; 28(5): 1122-8. Doi: 10.1038/leu.2013.313.
- Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A., Palumbo A. et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol. 2014 Nov; 15(12): e538-48. Doi: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
- Palumbo A., Avet-Loiseau H., Oliva S. et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. J Clin Oncol. 2015 Sep 10; 33(26): 2863-9. Doi: 10.1200/JCO.2015.61.2267.
- Dispenzieri A., Rajkumar S.V., Gertz M.A. et al. Treatment of newly diagnosed multiple myeloma based on Mayo Stratification of Myeloma and Risk-adapted Therapy (mSMART): consensus statement. Mayo Clin Proc. 2007 Mar; 82(3): 323-41. Doi: 10.4065/82.3.323.
- Dimopoulos M.A., Moreau P., Terpos E. et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021 Mar; 32(3): 309-322. Doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.014.
- Lub S., Maes A., Maes K. et al. Inhibiting the anaphase promoting complex/cyclosome induces a metaphase arrest and cell death in multiple myeloma cells. Oncotarget. 2015 Jan 26; 7(4): 4062-76. Doi: 10.18632/oncotarget.6768.
- Muz B., Ghazarian R.N., Ou M. et al. Spotlight on ixazomib: potential in the treatment of multiple myeloma. Drug Des Devel Ther. 2016 Jan 11; 10: 217-26. Doi: 10.2147/DDDT.S93602
- Yong K., Delforge M., Driessen C. et al. Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. Br J Haematol. 2016 Oct; 175(2): 252-264. Doi: 10.1111/bjh.14213.
- FDA (2022) Highlights of prescribing information These highlights do not include all the information needed to use NINLARO safely and effectively. See full prescribing information for NINLARO. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2022/208462s012s013lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/208462s012s013lbl.pdf).
- EMA (2022) Ninlaro. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ninlaro>.
- Leleu X., Masszi T., Bahlis N.J. et al. Patient-reported health-related quality of life from the phase III TOURMALINE-MM1 study of ixazomib-lenalidomide-dexamethasone versus placebo-lenalidomide-dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. Am J Hematol. 2018 May 4. Doi: 10.1002/ajh.25134.
- Richardson P.G., Kumar S.K., Masszi T. et al. Final Overall Survival Analysis of the TOURMALINE-MM1 Phase III Trial of Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. J Clin Oncol. 2021 Aug 1; 39(22): 2430-2442. Doi: 10.1200/JCO.21.00972.
- Avet-Loiseau H., Attal M., Moreau P. et al. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myelome. Blood. 2007 Apr 15; 109(8): 3489-95. Doi: 10.1182/blood-2006-08-040410.
- Moreau P., Masszi T., Grzasko N. et al. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2016 Apr 28; 374(17): 1621-34. Doi: 10.1056/NEJMoa1516282.
- Dimopoulos M.A., Schjesvold F., Dronon V. et al. Oral ixazomib-dexamethasone vs oral pomalidomide-dexamethasone for lenalidomide-refractory, proteasome inhibitor-exposed multiple myeloma: a randomized Phase 2 trial. Blood Cancer J. 2022 Jan 24; 12(1): 9. Doi: 10.1038/s41408-021-00593-2.

Підготувала Анна Хиць

VV-MEDMAT-86731

# Біорегуляційний підхід до реабілітації пацієнтів онкологічного профілю

Реабілітація пацієнтів онкологічного профілю після комплексної протипухлинної терапії є тривалим і складним процесом, що включає фізичні, психологічні та соціальні аспекти. Після лікування раку пацієнти можуть відчувати фізичні й емоційні наслідки, такі як слабкість, втома, біль, депресія, тривожність, проблеми зі сном та зниження якості життя. Одним із головних завдань реабілітації є відновлення фізичної форми та функцій, що може передбачати фізичну терапію, дієту й використання підтримуючої терапії. Сучасним можливостям застосування біорегуляційних препаратів під час реабілітації пацієнтів була присвячена доповідь лікаря фізичної реабілітаційної медицини, асистентки кафедри фізичної та реабілітаційної медицини і спортивної медицини Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ) Валерії Степанівни Соловйової, яку вона презентувала в рамках науково-практичної конференції UkraineOncoGlobal-2022 (Session 9).



В.С. Соловйова

— Комплексна регуляційна терапія станів (КРТС) – запатентований інструмент для прийняття клінічного рішення за принципами прецизійної медицини. Цей підхід базується на застосуванні доступних, визнаних золотим стандартом лабораторних методів діагностики, таких як загальний аналіз крові (ЗАК) з формулою, а також біохімічне та цитологічне дослідження крові. У результаті проведеного системного аналізу даних отримуються визначені інтегральні індекси та коефіцієнти, на підставі яких можна зробити висновок про наявність та/або вираженість типових патологічних процесів у пацієнта, а також функціональних можливостей його організму. При цьому важливо зазначити, що схема корекції стану організму є персоналізованою для кожного пацієнта і розробляється в кожному конкретному випадку окремо.

Технологія КРТС загалом передбачає три модулі: клінічний, функціонально-діагностичний і клініко-лабораторний. Ключовою метою клінічного модуля є встановлення наявності та вираженості проблем пацієнта, а також оцінка запиту самого пацієнта, його потреб та очікувань. Другий модуль – функціонально-діагностичний – передбачає оцінювання функціонального стану пацієнта шляхом використання різних клінічних стандартизованих інструментів, зокрема тестів і шкал. Фінальний клініко-лабораторний модуль спрямований на виявлення наявності/вираженості типових патологічних процесів у пацієнта (табл. 1).

## Клінічний випадок

Пацієнтка Р., 39 років. Скарги на загальну слабкість, пригнічений настрій, щільний набряк лівої нижньої кінцівки, нетримання сечі, періодичні дизуричні симптоми.

**Анамнез захворювання.** У пацієнтки після променевої терапії було проведено екстирпацію матки з придатками з приводу раку шийки матки (T1b1N0M0). Впродовж першого місяця після операції виник і все частіше став турбувати щільний набряк тильної поверхні лівої стопи, гомілки та стегна. Також стало непокоїти нетримання сечі, яке спричиняло

значний дискомфорт. Звернулась до медичного закладу для проходження курсу реабілітації.

**Обстеження.** Загальний стан задовільний, наявна надлишкова маса тіла (індекс маси тіла 29,4). Шкірні покриви блідо-рожеві, чисті. Тургор шкіри нормальний. Температура тіла 36,5 °С насичення крові киснем 99%, частота дихальних рухів 16 за 1 хв, частота серцевих скорочень 80 уд. за 1 хв, артеріальний тиск 120/60 мм рт. ст. Дихальна, серцево-судинна, травна, сечовидільна системи в нормі. Щільний набряк лівої нижньої кінцівки (об'єм у ділянці середньої третини гомілки 47 см), позитивний симптоми Стеммера.

**Неврологічний статус.** Чутливість не порушена, патологічні рефлексії стопи та менінгеальні ознаки відсутні. Координаторні проби виконує задовільно. У позі Ромберга стійка.

**Психоемоційний стан.** Самопочуття 3,7 (N=5,00-5,56); активність 3,7; настрої 3,7; HADS – 8/9 (субклінічні тривога та депресія). Фізична витривалість (N=538 м) – 370 м (низький рівень фізичної витривалості). Шкала Борга – 13/20.

**Результати лабораторних досліджень.** ЗАК: еритроцити – 4,72 × 10<sup>12</sup>/л, гемоглобін – 140 г/л, лейкоцити – 4,1 × 10<sup>9</sup>/л, сегментоядерні лейкоцити – 68,9%, еозинофіли – 2,6%, базофіли – 0,5%, моноцити – 5,6%, лімфоцити – 22,4%, тромбоцити – 263 × 10<sup>9</sup>/л, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) – 15 мм/год.

Біохімічний аналіз крові: СРБ – 3,7 мг/л, лактат – 2,4 ммоль/л, АЛТ – 24,97 МО/л, АСТ – 20,3 МО/л, холестерин – 4,55 ммоль/л, глюкоза – 4,24 ммоль/л, креатинін – 95,4 мкмоль/л, загальний білок – 75,6 г/л.

Коагулограма: протромбіновий час – 17,5 с, протромбіновий індекс – 99%, міжнародне нормалізоване відношення – 1,01, фібриноген – 5,76 г/л, активований частковий тромбoplastинний час – 29,8 с, тромбіновий час – 13,5 с.

Загальний аналіз сечі: жовта, мутнувата, питома вага 101, рН 5,5, білок не виявлено, лейкоцити 10-20 в полі зору, еритроцити не змінені, 5-6 в полі зору, епітелій – плоский поодинокий, слиз – помірна кількість.

Щодо типових патологічних процесів, після проведеного обстеження можна зробити висновок, що у пацієнтки наявний запальний процес низької активності, низький рівень ендогенної інтоксикації. Стан метаболізму відповідає нормі, спрямованість – анаболізм. Що стосується змін з боку імунної системи, то у хворої виявлена її гіперактивність. Також є розлади енергетичного обміну, зокрема в роботі циклу Кребса та дихального ланцюга мітохондрій.

Підсумовуючи, можна сказати, що у пацієнтки наявні виражені порушення, а саме: гостре захворювання з системними, локальними та лабораторними ознаками запалення. Пацієнтці було встановлено клінічний діагноз стан після операції з приводу раку шийки матки T1b1N0M0, клінічна група III. Вторинний лімфостаз нижньої лівої кінцівки IIa стадії. Нейрогенна дисфункція сечового міхура. Надлишкова маса тіла.

На підставі отриманих під час обстеження даних були розроблені цілі реабілітації пацієнтки, які включали корекцію патологічних процесів, нормалізацію відтоку лімфатичної рідини з міжквантинного простору, стимуляцію лімфангіомоторної функції, зменшення об'єму лівої нижньої кінцівки, зміцнення м'язів, збільшення амплітуди рухів у суглобах (активація м'язової помпи нижніх кінцівок), зміцнення м'язів та покращення постави, запобігання розвитку інфекційних ускладнень, стимуляція сфінктера та детрузора сечового міхура, корекція когнітивно-поведінкових змін.

План реабілітаційних втручань включав біорегуляційну корекцію стану організму з урахуванням виявлених типових патологічних процесів, комплексну протинабрякову терапію, фізичну активність, навчання пацієнтки та психологічну підтримку. Біорегуляційна корекція включала базовий дренаж та «енергетику» препаратами компанії Heel, озонотерапію озонним фізіологічним розчином. Базовий дренаж передбачав застосування таких препаратів, як **Лімфоміозот Н, Траумель С, Гепар-композитум, Хеель, Солідаго композитум, Мукоза композитум, Церебрум композитум.** Енергетичний баланс підтримувався за допомогою препаратів **Коензим композитум, Убіхінон композитум, Гліосаль композитум, Плацента композитум, Тиреоідеа композитум та Оваріум композитум.** Окрім того, хворій також призначалася апаратна фізіотерапія, зокрема синусоїдальна модульована терапія сечового міхура курсом 10 процедур по 15 хв щодня, магнітобіорезонансна терапія, комплексна протинабрякова терапія. Остання включала застосування мануального лімфодренажного масажу, апаратного лімфодренажного масажу, бандажування, догляд за шкірою та фізичні вправи.

Після курсу лікування загальний стан пацієнтки значно покращився. Динаміка змін лабораторних показників пацієнтки до та після призначеної терапії наведена в таблиці 2. Що стосується динаміки патологічних процесів, то після призначеної терапії всі вони були усунуті (табл. 3), також значно поліпшилася фізична витривалість пацієнтки (табл. 4).

Після покращення загального стану пацієнтку було виписано з рекомендаціями щодо продовження прийому біорегуляційних препаратів, дотримання дієтотерапії та програм фізичної активності.

Таким чином, на прикладі цього клінічного випадку було продемонстровано ефективність застосування біорегуляційної терапії в програмі реабілітації пацієнтки онкологічного профілю після отримання нею променевої терапії з приводу раку шийки матки. Підтвердження ефективності біорегуляційних препаратів у цьому клінічному випадку відображене в медичній документації й оцінене медичним фахівцем, що стежив за реабілітацією пацієнтки. Після проходження курсу реабілітації загальний стан хворої значно покращився, вона була виписана додому у задовільному стані з подальшими рекомендаціями щодо продовження терапії.

Підготувала **Анна Сочнева**

Таблиця 1. Лабораторні дослідження, що застосовуються при КРТС

Маркерні показники	Інтегральні показники	Типові патологічні процеси
СРБ + ЗАК + формула	Інтегральне визначення запального процесу	Інтенсивність запалення
Лактат, ЗАК + формула, АЛТ, АСТ, ШКФ	Лейкоцитарний індекс інтоксикації Гематологічний показник інтоксикації	Рівень ендогенної інтоксикації
АЛТ, АСТ	Метаболічний коефіцієнт Коефіцієнт де Рітиса	Інтенсивність метаболізму Спрямованість метаболізму
ЗАК + формула	Лейкоцитарний індекс інтоксикації Індекс зсуву лейкоцитів крові Індекс алергізації	Імунологічна реактивність (гіпо-/гіперреактивність)
Лактат, піруват, внутрішньоклітинні ферменти	Лактат/піруват Індекси внутрішньоклітинного енергетичного обміну	Енергетичний обмін всередині клітин

СРБ – С-реактивний білок; АЛТ – аланінамінотрансфераза; АСТ – аспартатамінотрансфераза; ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації.

Таблиця 2. Динаміка лабораторних показників пацієнтки

Показник	При госпіталізації	При виписуванні	Норма
СРБ, мг/л	3,7	2,7	0-3,0
Лактат, ммоль/л	2,4	1,6	0,5-2,2
Лейкоцити, 10 <sup>9</sup> /л	4,1	5,2	4,4-11,3
Еритроцити, млн/мкл	4,72	5,0	4,2-5,6
Гемоглобін, г/л	140	140	126-172
Гематокрит, л/л	0,423	0,410	0,38-0,49
Тромбоцити, 10 <sup>9</sup> /л	263	250	180-320
ШОЕ, мм/год	15	5	1-8

Таблиця 3. Динаміка типових патологічних процесів

Процес	При госпіталізації	При виписуванні
Запальний процес	Низької інтенсивності СРБ 3,7 мг/л ШОЕ 15 мм/год	Відсутній СРБ 2,7 мг/л ШОЕ 5 мм/год
Ендогенна інтоксикація	Низький рівень	Відсутня
Імунологічна реактивність	Норма	Норма
Стан обмінних процесів	Норма	Норма
Енергетичний обмін всередині клітини	Порушення на рівні циклу Кребса та дихального ланцюга мітохондрій	Порушень не виявлено

Таблиця 4. Результати досліджень до та після курсу реабілітації

Показник	До реабілітації	Після реабілітації
Тест 6-хвилинної ходьби (N=538 м)	370 м (низька фізична витривалість)	426 м (середня фізична витривалість)
Інтенсивність прикладеного зусилля за шкалою Борга	13/20 (дещо важко)	6/20 (без зусиль)
Симптом Стеммера	+	±
Об'єм середньої третини гомілки	47 см	42 см
Функція сечовипускання	Нетримання сечі, періодичні дизуричні симптоми, підтікання сечі	Незначне підтікання сечі
Тривога та депресія за Госпітальною шкалою тривоги та депресії (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS)	8/9 (субклінічна тривога та депресія)	6/7 (норма)
Самопочуття, активність, настрої за однойменною шкалою	3,7	

**А.В. Лукашенко**, д. мед. н., хірург-онколог, заступник директора з наукової роботи, **В.В. Пацко**, лікар-онколог, **Ю.В. Остапенко**, к. мед. н., завідувач відділення, **К.Д. Черченко**, лікар-онколог, відділення малоінвазивної та ендоскопічної хірургії, інтервенційної радіології, ДНП «Національний інститут раку МОЗ України», м. Київ

# Гепатоцелюлярна карцинома: епідеміологія, діагностика, лікування

Гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК) є однією з найчастіших причин смерті від злоякісних новоутворень. За кілька останніх десятиліть досягнуто значного прогресу у вивченні епідеміології, факторів ризику та молекулярного профайлу ГЦК. Оновлено підходи до профілактики, скринінгу, діагностики та лікування цієї патології, завдяки чому знижено смертність у багатьох країнах із високим рівнем захворюваності на ГЦК. Проте захворюваність і смертність продовжують зростати у всьому світі, у більшості випадків діагноз ГЦК встановлюють на пізніх стадіях [1].

У цьому огляді висвітлені переваги та загальні перспективи впровадження сучасних підходів, які можуть вплинути на загальне зниження навантаження ГЦК на суспільство у найближчі кілька десятиліть.

## Епідеміологія

ГЦК становить близько 80% від усіх злоякісних новоутворень печінки [2] та є однією з найпоширеніших причин смерті від онкологічних захворювань [1]. У 2020 році у світі було діагностовано 905 700 випадків ГЦК, а 830 200 осіб померли від цього захворювання (рис. 1, 2) [1].

Істотна варіабельність захворюваності на ГЦК та смертності від неї залежно від географічного регіону спричинена різницею впливу екологічних та інфекційних факторів ризику, доступності медичної інформованості та допомоги, а також можливості виявлення захворювання на ранній стадії. Майже 85% випадків ГЦК припадає на країни із низьким і середнім рівнем доходу, зокрема Східної Азії та Південної Африки [3, 4]. Проте тенденцію до значного зростання захворюваності на ГЦК спостерігають у країнах Європейського Союзу і США.

За даними MoHAMMADIAN та співавт. [5], в Україні діагностують 1700 нових випадків ГЦК щороку, смертність від цієї патології становить більше 2200 на рік.

На відміну від багатьох інших злоякісних захворювань, частота яких поступово знижується, кількість випадків ГЦК у світі зростає [1]. Після раку легень ГЦК посідає друге місце серед злоякісних новоутворень, що активно знижують тривалість життя за аналітичний період 2005-2015 роки, а саме на 4,6% [3, 4]. Відповідно до стандартизованого за віком показника захворюваності (ASIRs), існує

глобальна тенденція до повільного зниження захворюваності на ГЦК із кінця 1990-х років, проте загальна кількість випадків продовжує збільшуватися паралельно із глобальним зростанням середньої тривалості життя [6].

Якби вікова структура населення у 2015 році була такою, як у 2005-му, кількість випадків ГЦК складала б на 8% менше у 2015 році, ніж у 2005-му. Частота виникнення ГЦК у США підвищилася від 2 до 3 разів за останні 3 десятиліття, що насамперед пов'язано із поширенням вірусного гепатиту С (ВГС) у когорті народжених у 1945-1965 роках, а також із прогресуючою кількістю випадків жирової трансформації печінки, викликаної ожирінням, в останні два десятиліття [6].

Вік виникнення ГЦК варіює у різних частинах світу. У Японії, Північній Америці та європейських країнах медіана захворюваності відповідає 60 рокам та старше на відміну від країн Азії й Африки, де ГЦК діагностують у віковому проміжку від 30 до 60 років [7]. У дослідженні BRIDGE за участю 18 031 пацієнта з ГЦК із 14 країн встановили середній вік виникнення хвороби: в Японії – 69 років, у Європі – 65, Північній Америці – 62 роки, тоді як у Південній Кореї ГЦК діагностували переважно в 59 років, а в Китаї – у 52 роки [7]. Достовірних даних щодо населення Африки недостатньо, але результати територіального дослідження, опубліковані у 2015 році, показали, що ГЦК у Центральній Африці діагностують

у значно молодшому віці. Згідно з аналізом даних 1552 пацієнтів із 14 медичних центрів у 7 африканських країнах середній вік діагностики ГЦК становив 45 років.

Для ГЦК, спричиненої вірусом гепатиту В, середній вік виявлення пухлини складає 32,5-37,6 року [8]. Ранній вік виникнення ГЦК характерний не лише для пацієнтів із Центральної Африки, а зафіксований при аналізі даних 59 907 пацієнтів зі США за 2000-2012 рр. Дуже ранній вік (<40 років) формування ГЦК максимально асоційований із фактом народження у Західній Африці (скориговане співвідношення ризиків – ССР – 16,3; 95% довірчий інтервал – ДІ – 9,2-27,9;  $p < 0,01$ ), Центральній/Південній/інших частинах Африки (ССР 11,0; 95% ДІ 4,5-23,7;  $p < 0,01$ ), Океанії (ССР 4,9; 95% ДІ 2,9-8,0;  $p < 0,01$ ), Східній Африці (ССР 3,5; 95% ДІ 1,5-6,8;  $p < 0,01$ ) [9]. Важливо, що країни Західної Африки з наймолодшим віком виникнення ГЦК мають населення близько 384 млн – майже 30% населення континенту.

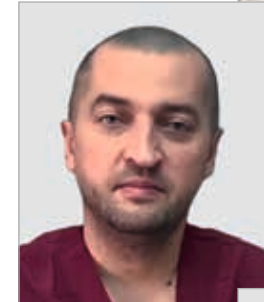
Загальна виживаність пацієнтів із ГЦК варіює досить значно в різних частинах світу [7, 10]: у Тайвані та Японії набагато більша, ніж у Центральній Африці, де медіана виживаності складає всього 2,5 міс. Це свідчить про недостатність як програм раннього виявлення, так і доступності ефективного лікування [7, 10]. Тайвань і Японія мають найкращі результати лікування пацієнтів із ГЦК, у цих країнах існує розвинена система виявлення груп



А.В. Лукашенко



В.В. Пацко



Ю.В. Остапенко



К.Д. Черченко

ризиків та їх регулярне обстеження, що включає дослідження онкомаркерів (альфа-фетопротеїн – АФП, АФП-Л3, дез-гамма-карбокситромбін – DCP) та якісне ультразвукове дослідження печінки для визначення ранніх вогнищевих змін [11]. Отже, >70% випадків ГЦК, виявлених у різних медичних центрах у цих країнах, підлягають радикальному лікуванню. Прогноз у пацієнтів з ГЦК у Південній Кореї, Китаї або Північній Америці чи Європі не такий хороший, як у Тайвані або Японії, адже >60% первинних пацієнтів мають поширені пухлини [7]. Серед країн Африки найвища загальна виживаність спостерігається у пацієнтів із ГЦК у Єгипті. Це пов'язано із меншою частотою пізньої діагностики в Єгипті – 69% порівняно з 95% в інших африканських країнах ( $p < 0,01$ ).

## Фактори ризику

### Вірусний гепатит В, С та цироз печінки

Хронічний вірусний гепатит В (ВГВ) та С (ВГС) спричиняють розвиток 80% ГЦК у світі [3, 12]. Хронічна інфекція вірусу гепатиту В є провідною причиною виникнення ГЦК у країнах Східної Азії та більшості африканських країн, за винятком Північної Африки, де серед причин ГЦК превалює ВГС [7, 8]. На сьогодні близько 257 млн населення світу має хронічний ВГВ. Ця хвороба є і буде причиною 20 млн смертей між 2015 та 2030 роками, у тому числі від гострої або хронічної форм ВГВ, що призведе до цирозу печінки та ГЦК, 5 млн смертей будуть спричинені безпосередньо ГЦК [13]. Близько 57 млн осіб прогнозовано матимуть хронічний ВГС, у 10-20% із них розвинуться тяжкі ускладнення, такі як цироз печінки із декомпенсованою печінковою недостатністю та ГЦК [6, 14]. Вірус гепатиту С – основний етіологічний чинник ГЦК у Північній Америці, Європі, Японії, деяких країнах Центральної Азії,

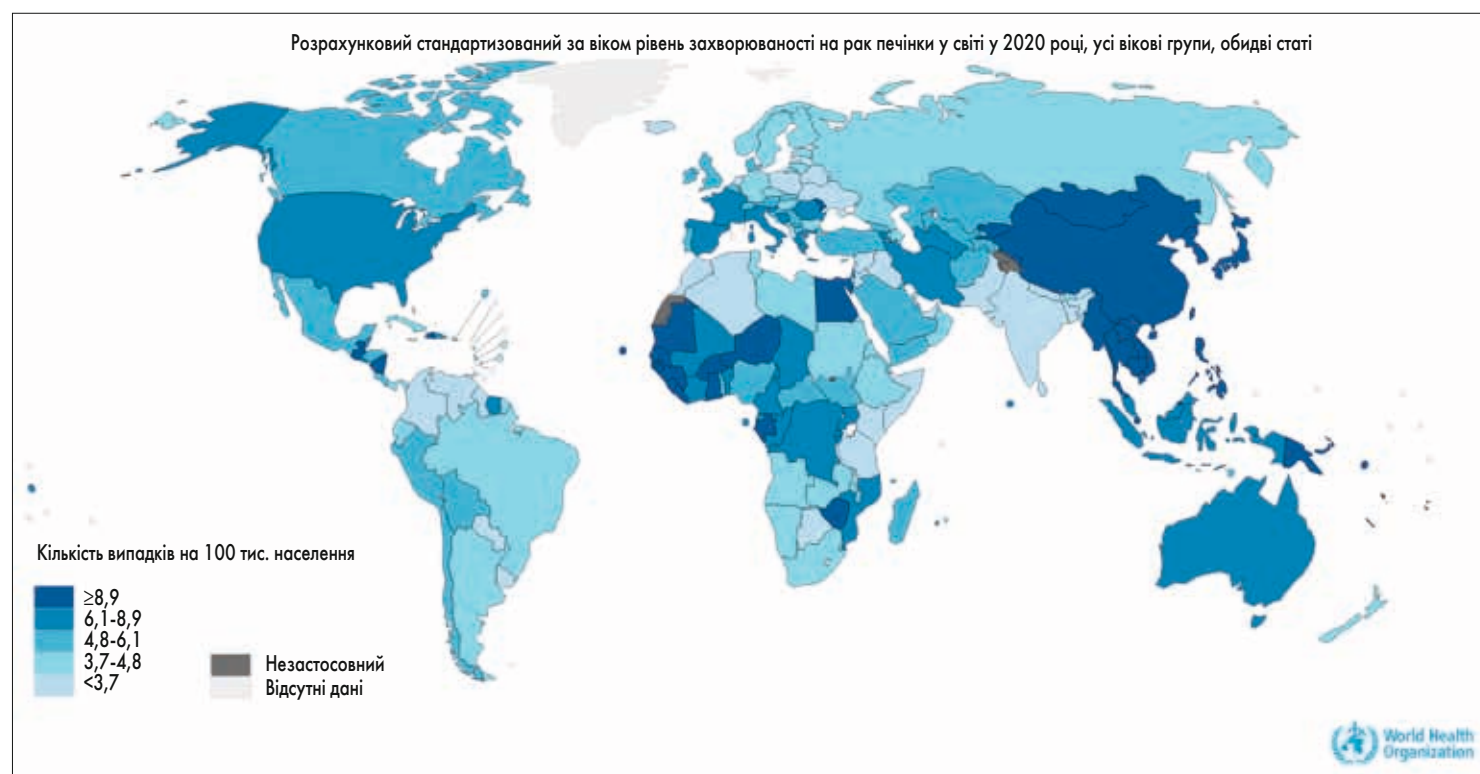


Рис. 1. Захворюваність на ГЦК за даними GLOBOCAN [88]

Продовження на стор. 22.

А.В. Лукашенко, д. мед. н., хірург-онколог, заступник директора з наукової роботи, В.В. Пацко, лікар-онколог, Ю.В. Остапенко, к. мед. н., завідувач відділення, К.Д. Черченко, лікар-онколог, відділення малоінвазивної та ендоскопічної хірургії, інтервенційної радіології, ДНП «Національний інститут раку МОЗ України», м. Київ

## Гепатоцелюлярна карцинома: епідеміологія, діагностика, лікування

Продовження. Початок на стор. 21.

включаючи Монголію, північно-африканські країни та країни Середнього Сходу, частково Єгипет [7, 10].

В Україні інфекції, викликані вірусами гепатиту В і С, є одними з ключових проблем системи охорони здоров'я. За даними CDA foundation, серед дорослого населення кількість інфікованих вірусом гепатиту В у 2020 році становила 531 000, а вірусом гепатиту С – 1 342 000 [15]; захворюваність вища серед чоловіків та осіб літнього віку. Основне занепокоєння викликає частка пацієнтів, які отримали специфічне противірусне лікування, – менше 1% на рік. Поширеність ВГС і ВГВ є вищою серед груп ризику, таких як споживачі ін'єкційних наркотиків (HBsAg 8,5% і анти-HCV 56,3%) [16] або інфіковані вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ) [17, 18].

У більшості випадків, зокрема в високо-розвинених країнах, ГЦК асоційована із цирозом печінки через затяжний хронічний гепатит після інфікування вірусами гепатиту В або С. Загалом частота розвитку ГЦК на рік складає 2-5% серед пацієнтів із цирозом печінки, що був викликаний вірусами гепатиту В або С [19]. Однак ГЦК, асоційована із ВГВ, часто виникає і при відсутності цирозу печінки, що складає 30-50% випадків у ендемічних осередках, таких як Східна Азія та більшість країн Африки [10]. На протигагу у когортних дослідженнях у США, де зараження вірусом гепатиту В не є ендемічним, понад 90% пацієнтів із ГЦК на фоні ВГВ мали цироз печінки [20]. Різниця у типі передачі вірусу гепатиту В, початку й перебігу інфекції та впливах навколишнього середовища можуть пояснити вищу частоту ГЦК у пацієнтів із ВГВ без цирозу у районах, ендемічних щодо ВГВ.

### Стеатогепатит і діабет

Стеатогепатит, або неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), є одним із найпоширеніших захворювань печінки та основним фактором ризику виникнення

ГЦК у розвинених країнах [21, 22]. Від 10 до 20% випадків ГЦК у США спричинені НАЖХП [23, 24]. У великих популяційних дослідженнях не було доведено достовірного зв'язку між НАЖХП і ГЦК, проте відмічено зростання ризику виникнення ГЦК у 2,6 рази у пацієнтів з НАЖХП порівняно з загальною популяцією. Цукровий діабет та/або ожиріння також є значними факторами ризику розвитку НАЖХП, яка згодом призводить до ГЦК у 37% первинних пацієнтів у США. Виникнення ГЦК здебільшого пов'язане із хронічною хворобою печінки в анамнезі. НАЖХП-асоційовані ГЦК частіше, ніж ГЦК, спричинені вірусними гепатитами, розвиваються у пацієнтів літнього віку, тому варто на це зважати при інтерпретації досліджень із включенням осіб старших 65 років. У цій групі може переважає кількість ГЦК, спричинених НАЖХП. НАЖХП-асоційована ГЦК також може виникати при відсутності цирозу печінки [23, 25]. Популяційне дослідження, проведене у Міннесоті, у яке було включено 93 пацієнти, показало, що 27% пацієнтів із НАЖХП-асоційованою ГЦК не мали цирозу печінки. В іншому дослідженні (Veterans Health Administration study), куди було включено 1500 пацієнтів із ГЦК, встановили, що пацієнти із НАЖХП-асоційованою ГЦК мали 5-кратно вищий ризик виникнення ГЦК без цирозу печінки порівняно із ГЦК, спричиною ВГС [26].

Цукровий діабет підвищує ймовірність розвитку ГЦК в 2-3 рази [19, 27, 28]. Інсулінорезистентність і подальша продукція активних форм кисню сприяють запальним змінам у паренхімі печінки та запускають механізми канцерогенезу [29-31]. В одному із досліджень було припущено: цукровий діабет підвищує ризик розвитку ГЦК у пацієнтів із цирозом печінки, що потребує подальшого вивчення [19, 28].

### Вживання алкогольних напоїв

Алкогольний цироз печінки є другою найпоширенішою причиною виникнення

ГЦК у пацієнтів у США та Європі [7]. Метааналіз 19 досліджень (n=5,650), проведений Світовим фондом дослідження раку, показав статистично значуще зростання ризику ГЦК на 4% за кожні 10 г алкоголю, вжиті за добу [32]. Однак абсолютний ризик розвитку ГЦК у пацієнтів із цирозом печінки, спричиненим вживанням алкогольних напоїв, виявився нижчим, ніж у пацієнтів із вірус-індукованим цирозом [33, 34]. У національному популяційному дослідженні у Данії було виявлено, що кумулятивний 5-річний ризик виникнення ГЦК становить 1,0% (95% ДІ 0,8-1,3%) серед усіх жителів Данії, яким було вперше встановлено діагноз цирозу печінки, спричинений алкоголем, з 1993 до 2005 року (n=8482) [34]. За результатами популяційного дослідження 3106 пацієнтів із цирозом печінки у Сполученому Королівстві з 1987 до 2006 року хворі на алкогольний цироз печінки мали вдвічі нижчий ризик виникнення ГЦК, ніж пацієнти з цирозом, спричиненим хронічною вірусною інфекцією [34]. Ретроспективне когортне дослідження в 450 пацієнтів із алкогольним цирозом печінки виявило, що старший вік ( $\geq 55$  років) і тромбоцитопенія як ускладнення цирозу (кількість тромбоцитів  $< 125\ 000$  на  $\text{мм}^3$ ) можуть бути незалежними факторами підвищеного ризику розвитку ГЦК [35].

### Афлатоксин та аристокхолієва кислота

Афлатоксин є мікотоксином із сильним гепатоканцерогенним ефектом, що уражає багато зернових та олійних культур [36]. Афлатоксинове ураження рослин значно поширене у ареалах із високим рівнем захворюваності на ГЦК. Наприклад,  $>90\%$  загального населення деяких країн Західної Африки уражені афлатоксином через неналежну обробку зерна після збирання, на відміну від мінімального ураження у західних країнах [37]. Провідне значення у печінковому канцерогенезі має афлатоксин В1 (AFB1), що продукується *Aspergillus sp.* Афлатоксинове

навантаження вважається основною причиною раннього початку ГЦК серед населення багатьох країн Субсахарської Африки [12, 36, 38]. AFB1 переважно спричиняє мутацію кодону 249 у гені-супресорі пухлинного росту *TP53* (АГТ на АГТ), викликаючи заміну аргініну серином (R249S), що рідко спостерігається при інших злоякісних пухлинах [37]. Зміну R249S виявляють у 50-90% мутацій гена *TP53* у регіонах із високим рівнем контакту з афлатоксином і на 6% рідше у пацієнтів зі США [37, 40].

Підтверджено можливу взаємодію між ВГВ та афлатоксином, що підвищує ризик виникнення ГЦК [41]. Хронічна інфекція вірусом гепатиту В може запустити шлях метаболізму неактивного AFB1 у мутагенний AFB1-9,9-епоксид цитохромом P450s. Некроз гепатоцитів і регенерація при хронічному ВГВ також підвищують імовірність AFB1-індукованої мутації *TP53*. Крім того, репарація вирізання ядра клітин, що в нормі відповідає за видалення частин ДНК AFB1, пригнічується онкогенним протеїном вірусу гепатиту В [42].

Аристокхолієва кислота (АК) – мутагенний компонент, наявний у рослині, відомій як *Aristolichia*, або *Asarum* (дикий китайський імбир, хвилівник), що росте у дикій природі [43]. Рослини, які містять АК, використовували у традиційній китайській фітотерапії протягом століть. У сучасних дослідженнях із застосуванням методу секвенування показано, що значний відсоток ГЦК у пацієнтів з Азії, зокрема Китаю, Тайваню, В'єтнаму та Південної Азії, має вищий рівень мутацій, викликаних контактом із АК [44, 45]. Тринуклеотидний контекст, характерний для контакту з АК, включає значний пік у 5'-ЦТГ3' (5'-ЦТГ3' у комплементарному ланцюзі) [45]. У великому дослідженні гістопрепаратів 1400 пацієнтів із різних регіонів виявлено АК-«підпис» у 78% ГЦК жителів Тайваню, 47% – Китаю, 29% – з Південної Азії, 13% – Південної Кореї, 2,7% – Японії, 4,8% – Північної Америки та 1,7% – країн Європи [45]. В одному дослідженні з випадковими зразками ГЦК 200 000 пацієнтів з Тайваню з 1997 до 2003 року показано, що близько 1/3 з них мали контакт із АК [46]. Дозозалежне співвідношення між контактом із АК та ризиком виникнення ГЦК також було доведено у пацієнтів з Тайваню [47].

### Інші причини цирозу печінки

Решта хронічних хвороб печінки, таких як патологія жовчних проток, генетичні або метаболічні розлади, можуть призводити до цирозу печінки і згодом до виникнення ГЦК. Але пропорція цих причин у генезі ГЦК у світі становить від  $<5$  до 10% [12].

### Протективні фактори

Кава, статини, метформін та аспірин показали свою протективну дію проти розвитку ГЦК за даними багатьох ретроспективних досліджень [48-51]. Хоча жоден з цих постулатів не був доведений у великих рандомізованих дослідженнях, вживання кави зараз рекомендоване Європейською асоціацією з вивчення печінки (EASL) у клінічних практичних рекомендаціях щодо ГЦК [52].

Фармакологічна супресія вірусу гепатиту В або активності вірусу гепатиту С високоефективними противірусними препаратами знижує ризик виникнення ГЦК на 50-80% [53-56].

Ефект спрямованого противірусного лікування (СПЛ) ВГС став предметом

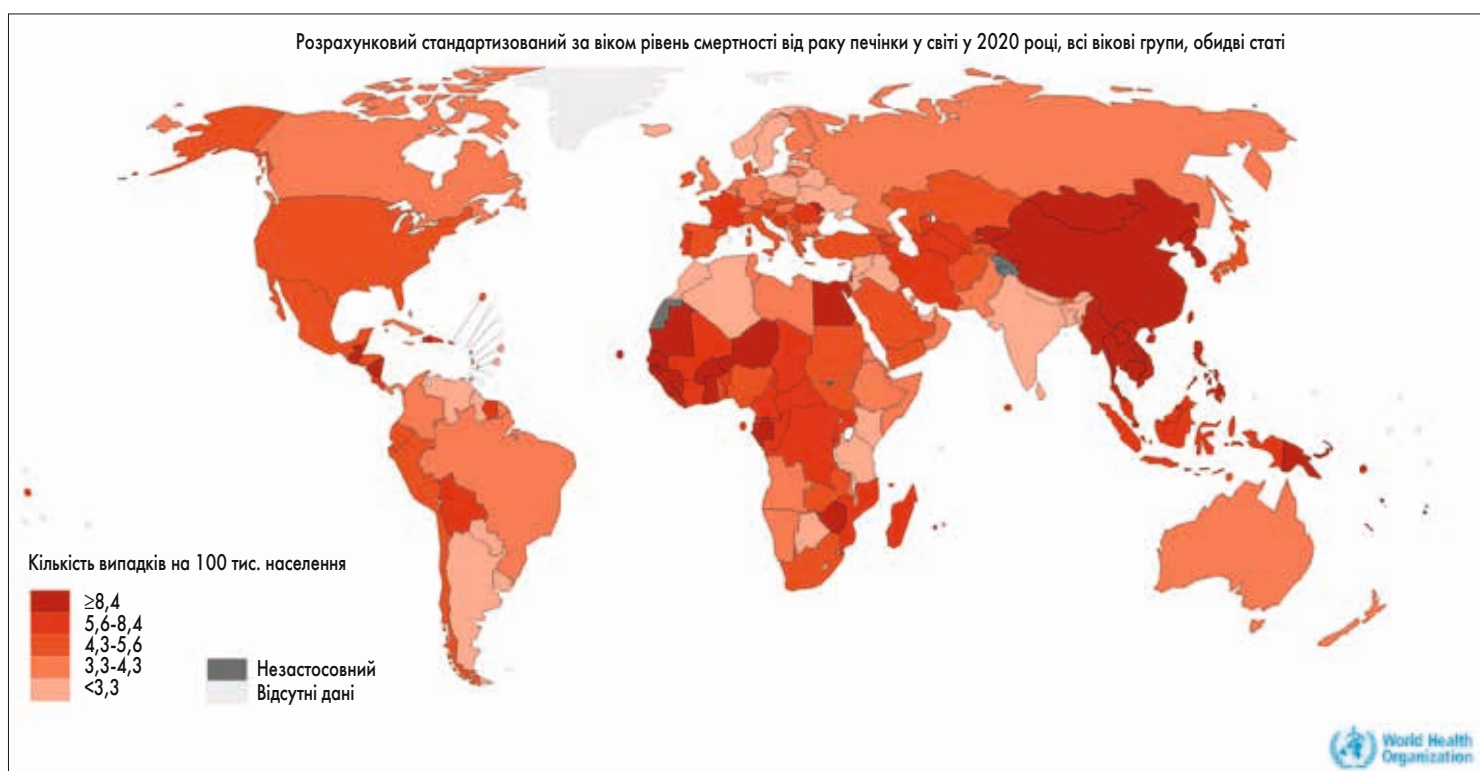


Рис. 2. Смертність від ГЦК за даними GLOBOCAN [88]

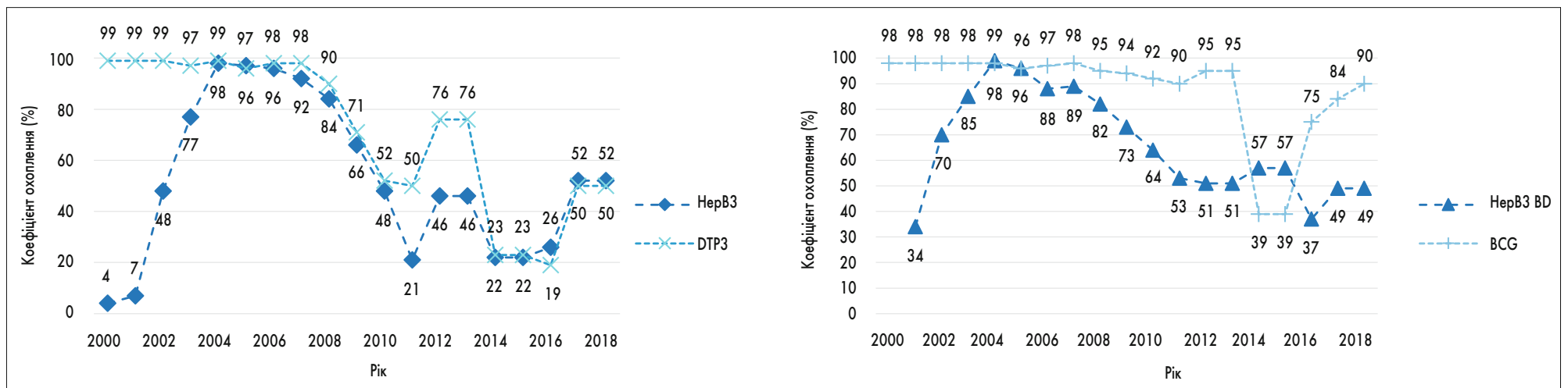


Рис. 3. Тенденції вакцинацій проти вірусного гепатиту В в Україні за останні 20 років за даними Дитячого фонду ООН (UNICEF) 2019 р. [74]

HepB3 – мінімум 3 дози вакцини проти гепатиту В; DTP3 – щеплення проти дифтерії, правця, кашлюку; HepB BD – вакцинація після народження (24 год); BCG – вакцинація БЦЖ.

широких дискусій після отримання даних щодо підвищення ризику рецидиву ГЦК у пацієнтів, яким провели СПЛ після завершення радикального лікування ранніх стадій ГЦК, у чотирьох ретроспективних дослідженнях у госпіталях Іспанії [57]. В італійському ретроспективному дослідженні у когортах, що включали 59 пацієнтів з ГЦК, отримано схожі результати [58]. Результати іншого ретроспективного дослідження підтвердили незначну тенденцію до збільшення ризику рецидиву ГЦК після трансплантації печінки у 5 (28%) з 18 пацієнтів, що отримали противірусну терапію з приводу ВГС, порівняно з 6 (10%) з 63 пацієнтів, які не отримували противірусного лікування [59]. У невеликому одноцентровому дослідженні в США виявлено високу частоту виникнення ГЦК після противірусного лікування в пацієнтів із цирозом печінки, спричиненим ВГС [60]. Однак у низці досліджень отримано негативний результат у спробі довести зв'язок СПЛ із рецидивом ГЦК [61-63]. Дані ретроспективного багатоцентрового дослідження, опубліковані у 2019 році, за участю 793 пацієнтів з ВГС-асоційованою ГЦК, 38% з яких отримували СПЛ, з урахуванням додаткових варіантів, не підтвердили зв'язку між віддаленими результатами лікування ГЦК і СПЛ (відносний ризик – ВР – 0,90; 95% ДІ 0,80-1,16) [63]. Загалом можливість підвищення ризику рецидиву ГЦК комплексом противірусної терапії не була підтверджена у багатоцентрових дослідженнях, але подальші дослідження мають бути проведені для точної відповіді на запитання, чи є зв'язок між противірусною терапією і ризиком рецидиву ГЦК. Хоча асоціація між СПЛ і ризиком рецидиву ГЦК після радикального лікування залишається не точною, успішне противірусне лікування однозначно знижує ризик появи ГЦК *de novo* [56].

### Молекулярні особливості канцерогенезу ГЦК

Інтегративні дослідження з секвенування комбінованого екзону, аналізу транскриптонів і ретельна генетична характеристика ГЦК дали змогу виявити гетерогенність пухлин на гістомолекулярному рівні, різниця в молекулярних особливостях відповідала клінічним даним [65-67]. Один валідований аналіз ідентифікував шість сталих підгруп ГЦК, визначених як G1-G6, що були пов'язані специфічними генетичними та клінічними характеристиками [68, 69]. Мутації у промоутері *TERT* (виявляли у 44-65% пацієнтів із ГЦК, відповідає за регуляцію транскрипції каталітичної субодиниці теломери), *CTNNB1* (визначали у 27-40%, кодує бета-катенін, протоонкоген у сигнальному шляху WNT) та *TP53* (описаний

у 21-31%, головний регулятор клітинного циклу) були найчастішими [65, 70]. Специфічна клінічна картина ГЦК може відповідати конкретній генетичній альтерації [70]. Наприклад, промоутер *TERT* та мутація *TP53* пов'язані зі зниженням виживаності [65, 68], трансдуктор інтерлейкін-6 янус-кінази та активатор транскрипції шляху активації без *TERT*, *CTNNB1* або альтерації шляху *TP53* супроводжують ГЦК, що виникає на фоні стеатогепатиту. Описані інтегровані аналізи підкреслюють молекулярне різноманіття ГЦК, відмінності етіології та механізмів канцерогенезу [70]. Загалом близько 1/4 ГЦК мають молекулярні або генетичні альтерації, на які потенційно спрямована дія затверджених лікарських препаратів, підвищуючи інтерес до використання молекулярних «підписів» у розробці таргетних терапевтичних засобів [66, 71]. Дослідження, у яких проспективно характеризується ГЦК методом секвенування наступного покоління у пацієнтів, що отримали системну терапію, починають показувати взаємодію між альтерацією, різними внутрішньоклітинними сигнальними шляхами та рівнем контролю захворювання у відповідь на специфічні класи системної терапії. Наприклад, у пацієнтів із ГЦК, яких лікували інгібіторами імунних мішеней, активація мутацій у сигнальному шляху Wnt/бета-катеніну була пов'язана з нижчим контролем захворювання та рівнем виживаності [71].

### Профілактика та спостереження Профілактика хронічного вірусного гепатиту В та С

Первинна профілактика – важливий і, можливо, єдиний реалістичний підхід для зменшення тягаря ГЦК у країнах із низьким економічним розвитком, де вірусний гепатит є ендемічним, а ресурси для лікування вірусного гепатиту та ГЦК обмежені.

В ендемічних районах ВГВ переважно передається з інфікованою кров'ю, часто вертикально (від матері до дитини внутрішньоутробно або під час пологів), а також горизонтально (від старших членів сім'ї до дітей) [12]. У популяційному дослідженні в Тайвані показано, що захворюваність на ГЦК була в 4 рази вищою в когорті невакцинованих від ВГВ, ніж у вакцинованих [72]. У дослідженні використовували дані з двох тайванських систем реєстру про пацієнтів 6-26 років із діагнозом ГЦК за 1983-2011 роки. Із 1509 пацієнтів 1343 були народжені до та 166 після початку програми вакцинації проти ВГВ [72]. Відносний ризик розвитку ГЦК у пацієнтів вікових груп 6-9, 10-14, 15-19 та 20-26 років, які були вакциновані, порівняно з тими, хто не був вакцинований, становив 0,26 (95% ДІ

0,17-0,40), 0,34 (95% ДІ 0,25-0,48), 0,37 (95% ДІ 0,25-0,51) і 0,42 (95% ДІ 0,32-0,56) відповідно [72]. Хоча неонатальна вакцинація від ВГВ доступна і рекомендована в більшості країн, охоплення щепленнями становить лише 40-70% у найбільших і найнаселеніших африканських країнах із високим рівнем захворюваності на ГЦК, що забезпечує чітке вікно можливостей для покращення профілактики [73]. Крім того, доведено, що противірусне лікування вагітних, які мають високе вірусне навантаження ВГВ у третьому триместрі, знижує ризик передачі вірусу від матері до дитини. Проте дані про механізми вертикальної передачі вірусу ще потребують детального вивчення.

Вакцинація новонароджених в Україні за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) має стійку тенденцію до зниження з 99% у 2004 р. до 49% у 2018 році [74]. Особливу увагу також слід зосередити на тенденції значного, майже у 2 рази, зниження кількості щеплень новонароджених проти гепатиту В за останні 10 років (рис. 3).

Профілактика ВГС шляхом вакцинації наразі неможлива, але мінімізація передачі вірусного гепатиту через скринінг компонентів крові перед трансфузією, використання одноразових голки та інших витратних матеріалів, а також стерилізація хірургічних і стоматологічних інструментів є ефективними стратегіями зменшення ризику ятрогенної передачі ВГВ і ВГС [12].

Скринінг ВГС у США на сьогодні рекомендований для когорти високого ризику, народжених між 1945 та 1965 роками [77]. У той час як популяційний скринінг на ВГВ і ВГС та забезпечення противірусним лікуванням інфікованих осіб у високоендемічних районах наразі відсутні, реалізація стратегії всесвітньої елімінації хронічного вірусного гепатиту до 2030 року може істотно полегшити тягар захворювання на ГЦК [54, 55, 78, 79].

### Підтримка здорового способу життя

Підтримка здорового способу життя й уникнення факторів ризику ГЦК є додатковими стратегіями її профілактики. Уникнення частого вживання алкоголю та гіперкалорійної дієти, що призводить до ожиріння й метаболічного синдрому, сприяє зменшенню ушкоджень печінки, пов'язаних з ожирінням, цирозом і, як наслідок, ГЦК [80]. Куріння – встановлений фактор ризику ГЦК: об'єднані дані 14 проспективних досліджень у США показали, що ризик серед осіб, які кинули курити >30 років тому, був майже еквівалентним такому в когорті осіб, котрі ніколи не курили (ВР 1,09; 95% ДІ 0,74-1,61) відповідно, відмова від куріння знижує вірогідність розвитку ГЦК [81].

Мінімізація впливу афлатоксину, що потрапляє в продукти харчування, – вирішальний крок для зменшення навантаження від ГЦК у районах із високою захворюваністю. У метааналізі 19 досліджень показано популяційний ризик розвитку ГЦК, пов'язаного з афлатоксином, що становив 17% та додатково збільшувався в інфікованих вірусом гепатиту В (21-23%) порівняно із неінфікованими (8-9%) [82]. У дослідженнях, включених в метааналіз, проводили визначення аддуктів AFB1-альбуміну, метаболітів афлатоксину в сечі, аддуктів AFB1-ДНК та анамнезу харчування (арахісове масло та споживання кукурудзи як сурогату афлатоксину). У 2014 році робоча група Міжнародного агентства з дослідження раку оцінила ефективність різних стратегій втручання для зменшення впливу афлатоксину на людину [36]. Ці заходи включали відбір генетично стійкого насіння, покращення післязбиральної обробки, первинну профілактику за допомогою ентеросорбентів, що «уловлюють» мікотоксини, та можливості хіміопротекції. Комплекс процедур після збору врожаю, зокрема, може сприяти помітному зниженню рівня біомаркерів забруднення афлатоксинами в осіб, які беруть участь у цих заходах [83, 84].

### Скринінг

Скринінг є стратегією вторинної профілактики для зменшення тягаря ГЦК шляхом раннього виявлення пухлини та відповідного раннього лікування. Скринінг на ГЦК показаний пацієнтам із цирозом печінки або хронічною інфекцією ВГВ з ознаками високого ризику. Такі програми рекомендовані у країнах Азії чоловікам-носіям вірусу гепатиту В віком старше 40 років, жінкам-носіям вірусу гепатиту В віком понад 50 років, носіям вірусу гепатиту В із сімейним анамнезом ГЦК, а в країнах Африки – темношкірим особам із хронічним ВГВ. За рекомендаціями EASL, скринінг на ГЦК показаний пацієнтам із хронічним ВГВ і додатковими факторами ризику відповідно до класифікації PAGE-B, що включають вік, стать і кількість тромбоцитів [85]. Критерії скринінгу були розроблені для прогнозування 5-річного ризику розвитку ГЦК у білих пацієнтів, які отримували ентекавір або тенофовір при хронічному ВГВ. У метааналізі 47 досліджень, що сумарно включали 15 158 пацієнтів, показано ефективність скринінгу ГЦК у покращенні загальної виживаності через виявлення пухлин на ранній або дуже ранній стадії, коли пацієнти мають можливість потенційно ефективного лікування [52, 85]. Хоча переваги скринінгу визнані

Продовження на стор. 24.

А.В. Лукашенко, д. мед. н., хірург-онколог, заступник директора з наукової роботи, В.В. Пацко, лікар-онколог, Ю.В. Остапенко, к. мед. н., завідувач відділення, К.Д. Черченко, лікар-онколог, відділення малоінвазивної та ендоскопічної хірургії, інтервенційної радіології, ДНП «Національний інститут раку МОЗ України», м. Київ

## Гепатоцелюлярна карцинома: епідеміологія, діагностика, лікування

Продовження. Початок на стор. 21.

клінічною спільнотою та комітетами з написання рекомендацій, Національний інститут раку США наголошує на відсутності високоякісних рандомізованих досліджень із доведенням ефективності скринінгу у зниженні смертності від ГЦК [87]. Проте наявні певні складності до проведення великих рандомізованих досліджень щодо скринінгу ГЦК: при отриманні інформованої згоди пацієнти віддають перевагу нагляду [89].

Ультразвукове дослідження (УЗД) печінки – стандартний метод скринінгу ГЦК, схвалений Американською асоціацією з вивчення хвороб печінки (AASLD), EASL та Азіатсько-Тихоокеанською асоціацією з вивчення хвороб печінки (APASL) [52, 85, 90]. Оптимальний інтервал скринінгу має складати 6 міс на підставі даних досліджень про середній час подвоєння розмірів вогнища ГЦК (3-9 міс). Інтервал спостережень 6 міс так само ефективний, як 3-4-місячний, і більш ефективний, ніж 12-місячний [91, 92].

Серед онкомаркерів визначення рівня АФП у сироватці крові зазвичай використовується як доповнення до УЗД печінки, хоча рекомендації щодо АФП як тесту для спостереження за ГЦК залишаються відносними через його низьку чутливість (40-60%) і специфічність (80-90%) при пороговому рівні 20 нг/мл [93]. У дослідженні за участю 1597 пацієнтів із цирозом печінки з Тайваню показано, що вимірювання рівня АФП додатково до стандартного УЗД істотно покращує чутливість скринінгу без значної втрати специфічності. Чутливість УЗД досягає 92,0%, а специфічність 74,2%, тоді як комбінація УЗД і АФП підвищує чутливість до 99,2%, але дещо знижує специфічність – 68,3% – ранньої діагностики ГЦК [93]. У великому популяційному дослідженні за участю 1487 носіїв поверхневого антигену гепатиту В (HBsAg) – місцевих жителів Аляски показано, що скринінг за допомогою лише рівня АФП може виявити більшість ГЦК на резектабельній стадії та значно подовжити тривалість життя. Відповідно АФП може бути ефективним методом скринінгу ГЦК у випадках, коли УЗД не є широко доступним через обмежені ресурси [94]. У багатоцентровому ретроспективному дослідженні в США продемонстровано ефективність скринінгу шляхом вимірювання АФП у пацієнтів з цирозом печінки і вірусним гепатитом при рівні аланінамінотрансферази в межах фізіологічної норми [95]. У загальнонаціональному дослідженні реєстру у справах ветеранів у США підтверджено, що використання АФП для виявлення ГЦК є кращим у пацієнтів із низьким рівнем аланінамінотрансферази в сироватці крові, який відповідав низькому рівню запальних процесів у печінці [96]. Оцінка тенденції до зміни рівня АФП або його стандартного відхилення може підвищити ефективність і розширити показання до ширшого застосування АФП у скринінгу ГЦК [97].

Інші онкомаркери, такі як АФП-L3 і DCP, використовували для спостереження за ГЦК в Японії [98, 99]. Також було

запропоновано шкалу GALAD, яка розраховується на основі статі, віку, вмісту АФП-L3, АФП і DCP і зарекомендувала себе як високоточна методика раннього виявлення ГЦК [100, 101]. У 2018 р. у багатоцентровому дослідженні біомаркерів показано, що GALAD є кращою за УЗД для раннього виявлення ГЦК [102]. Це дослідження включало загалом 111 пацієнтів із ГЦК і 180 контрольних пацієнтів із цирозом печінки або ВГВ. При пороговому рівні 0,76 показник GALAD мав чутливість 91% і специфічність 85%. Ефективність оцінки GALAD слід додатково вивчати в проспективних дослідженнях біомаркерів у порівнянні або в поєднанні з візуалізаційними тестами, зокрема і з оцінкою її економічної ефективності [102]. Шкала GALAD може бути корисною, оскільки її можна легко розрахувати на основі демографічних даних пацієнта і вимірювання онкомаркерів крові з використанням невеликого об'єму периферичної крові. Якщо витрати на тест-системи будуть зменшені, шкала GALAD стане ефективним методом спостереження в країнах з низькими ресурсами, де не вистачає ультразвукового обладнання та кваліфікованих спеціалістів.

Завдяки розвитку молекулярних технологій і геноміки було показано, що циркулюючі біомаркери раку в матеріалах рідинної біопсії, такі як мікро-РНК, специфічні пептиди, ідентифіковані протеомікою, мутації ДНК і диференціально метильовані ділянки, можуть використовуватися для спостереження та раннього виявлення ГЦК [103-107]. Проте ці показники ще не застосовувалися в клінічній практиці.

Хоча переваги скринінгу ГЦК були широко доведені, необхідна оптимізація заходів для запобігання гіпердіагностиці. Наприклад, у пацієнтів із цирозом печінки і значною печінковою недостатністю (клас С за шкалою Чайлда – П'ю) скринінгові процедури рекомендовані лише на листі очікування трансплантації печінки, оскільки при відсутності можливості трансплантації прогнозована тривалість життя є дуже короткою через високий ризик смерті від наростання печінкової недостатності [52]. Заходи для виявлення ранніх стадій ГЦК у цій групі пацієнтів є надмірною діагностикою, що може призвести до зайвих обстежень, надмірного лікування, збільшення витрат, несприятливих фізичних наслідків і психологічної шкоди без позитивного впливу на тривалість чи якість життя [108, 109].

### Діагностика та стадіювання Неінвазивна рентгенологічна діагностика

Традиційно діагноз ГЦК встановлюють на основі цитологічного або гістологічного дослідження матеріалу біопсії пухлини. Завдяки прогресу в розумінні рентгенологічних особливостей, специфічних для ГЦК, при фазовій судинній перфузії контрастної речовини під час візуалізації поперекових зрізів, отриманих на комп'ютерній і магнітно-резонансній томографії, тепер можна встановити точний діагноз

ГЦК у пацієнтів із цирозом печінки, які перебувають під наглядом, без біопсії. У рекомендаціях AASLD та EASL йдеться, що діагноз ГЦК може бути встановлений рентгенологічно, якщо в печінці виявлено нову пухлину розміром  $\geq 1$  см, яка демонструє артеріальне гіперпідсилення та венозне «вимивання» в циротичній печінці, за допомогою багатофазної контрастної комп'ютерної або магнітно-резонансної томографії [52, 85].

У 2011 році було представлено систему узагальнених даних зображень печінки (LI-RADS Liver Imaging Reporting and Data System) для стандартизації звітності та збору даних комп'ютерної і магнітно-резонансної томографії у пацієнтів із ГЦК [110]. За LI-RADS нові ураження печінки класифікують на п'ять типів на основі розміру, ступеня інтервалу росту та характеру контрастного підсилення пухлини [111]. Варто зауважити, що ураження з низьким класом LI-RADS 1-2 також надалі слід ретельно контролювати, оскільки система має низьку специфічність для прогнозування доброякісних новоутворень.

### Стадіювання

Більшість систем стадіювання ГЦК була розроблена з метою прогнозування подальшого перебігу хвороби, але деякі також пропонують алгоритми лікування [112]. Класифікація ГЦК Барселонської клініки з лікування раку печінки (BCLC) є найчастіше використовуваною стандартною системою визначення стадії ГЦК і єдиною, яка була проспективно підтверджена в дослідженнях. BCLC розподіляє ГЦК на п'ять стадій і надає прогноз щодо середньої тривалості життя й алгоритм вибору методу лікування відповідно до стадії (рис. 4) [113, 114]. Один з недоліків класифікації BCLC – значна неоднорідність пухлинного навантаження, печінкової недостатності та прогнозу у групах із проміжною (BCLC B) або поширеною (BCLC C) стадією. Кілька дослідників прагнули удосконалити систему BCLC шляхом виділення проміжних етапів стадії B BCLC. Італійська група раку печінки (Italian Liver Cancer Group) запропонувала підкласифікацію BCLC стадії B на основі шкали Чайлда – П'ю та поширення пухлини (в межах або за межами 7 критеріїв) [115]. Японські дослідники запропонували подальшу підкласифікацію BCLC стадії B на основі рівня білірубину та альбуміну, що є показниками тяжкості печінкової недостатності [117, 118]. Цей підхід ще не набув широкого застосування в рутинній клінічній практиці, тому необхідна подальша проспективна перевірка в клінічних дослідженнях.

Гонконзька система визначення стадії раку печінки (HKLC) також надає рекомендації щодо лікування додатково до прогностичної класифікації [119]. За HKLC у пацієнтів із ГЦК виділяють п'ять стадій із дев'ятьма підстадіями, вони мають різний середній час виживання на основі розміру пухлини, наявності судинної інвазії, класу за Чайлдом – П'ю

й оцінкою за шкалою ECOG. У кількох дослідженнях показано, що завдяки HKLC можна точно розподілити пацієнтів з ГЦК на різні прогностичні групи [112, 120, 121]. Найважливішим аспектом HKLC є розширення критеріїв потенційної терапії для пацієнтів, класифікованих як такі, що мають проміжну стадію ГЦК відповідно до системи BCLC. Загалом ефективність HKLC є багатообіцяючою, але необхідна подальша перевірка в проспективних дослідженнях.

Щоб звести до мінімуму суб'єктивність моделей виживаності, була запропонована шкала MESIAH для амбулаторних пацієнтів із ГЦК [112, 116, 122]. Ця шкала включає вік, кількість пухлинних вогнищ, розмір найбільшого вогнища, судинну інвазію, наявність метастазів і рівні сироваткового альбуміну й АФП додатково до оцінки MELD (модель для кінцевої стадії захворювання печінки). Шкала оцінки MESIAH для визначення ступеня печінкової недостатності використовує критерії MELD, а не шкалу Чайлда – П'ю, яка може бути дещо суб'єктивною при оцінці печінкової енцефалопатії чи ступеня асцити. Модель MESIAH продемонструвала більший дискримінант показника статистики – 0,77 порівняно із BCLC – 0,71 ( $p < 0,01$ ). Модель була додатково перевірена в азіатських і європейських когортах [121-123]. Оцінка MESIAH дає змогу визначити лише прогноз, але не рекомендації щодо лікування.

Як і модель MESIAH, система визначення стадії BALAD, яка базується на рівнях п'яти сироваткових маркерів (білірубіну, альбуміну, АФП-L3, АФП і DCP), виявилася ефективною в прогнозуванні перебігу хвороби [100, 124]. Рівень білірубину й альбуміну відображає тяжкість печінкової недостатності, а АФП-L3, АФП і DCP характеризує пухлинне навантаження та агресивність онкозахворювання [100].

Загалом стадіювання ГЦК за BCLC наразі є найчастіше використовуваною стандартною системою, єдиною, що має надійну проспективну валідацію, незважаючи на кілька обмежень, описаних вище. Тому її регулярно застосовують як основний стратифікуючий фактор у клінічних дослідженнях [125].

### Лікування

Лікування ГЦК передбачає складний процес прийняття рішень, враховуючи не лише стадію та супутні захворювання пацієнта, а й тяжкість печінкової недостатності, оскільки більшість методів терапії ГЦК можуть загострити первинну патологію печінки. Доступність варіантів лікування дуже різниться між медичними центрами в різних країнах з різним рівнем досвіду та ресурсами. Лікування ГЦК потребує мультидисциплінарного підходу для досягнення найкращого результату [126].

**Резекція печінки.** Хірургічне видалення є рекомендованим варіантом у пацієнтів з резектабельною ГЦК за відсутності клінічно значущої портальної гіпертензії. Остання визначається як градієнт печінкового венозного тиску  $\geq 10$  мм рт. ст./мм<sup>3</sup> та пов'язана із клінічно значущою спленомегалією [127-129]. Порівняно обмежувальні критерії BCLC для рекомендації та призначення лікування були оскаржені. Результати багаторегіонального когортного дослідження за участю 8656 пацієнтів із ГЦК показали, що у хворих, які не були ідеальними кандидатами для операції за класифікацією BCLC, хірургічна резекція асоціювалася з вищою виживаністю, ніж емболізація (BR 1,4; 95% ДІ



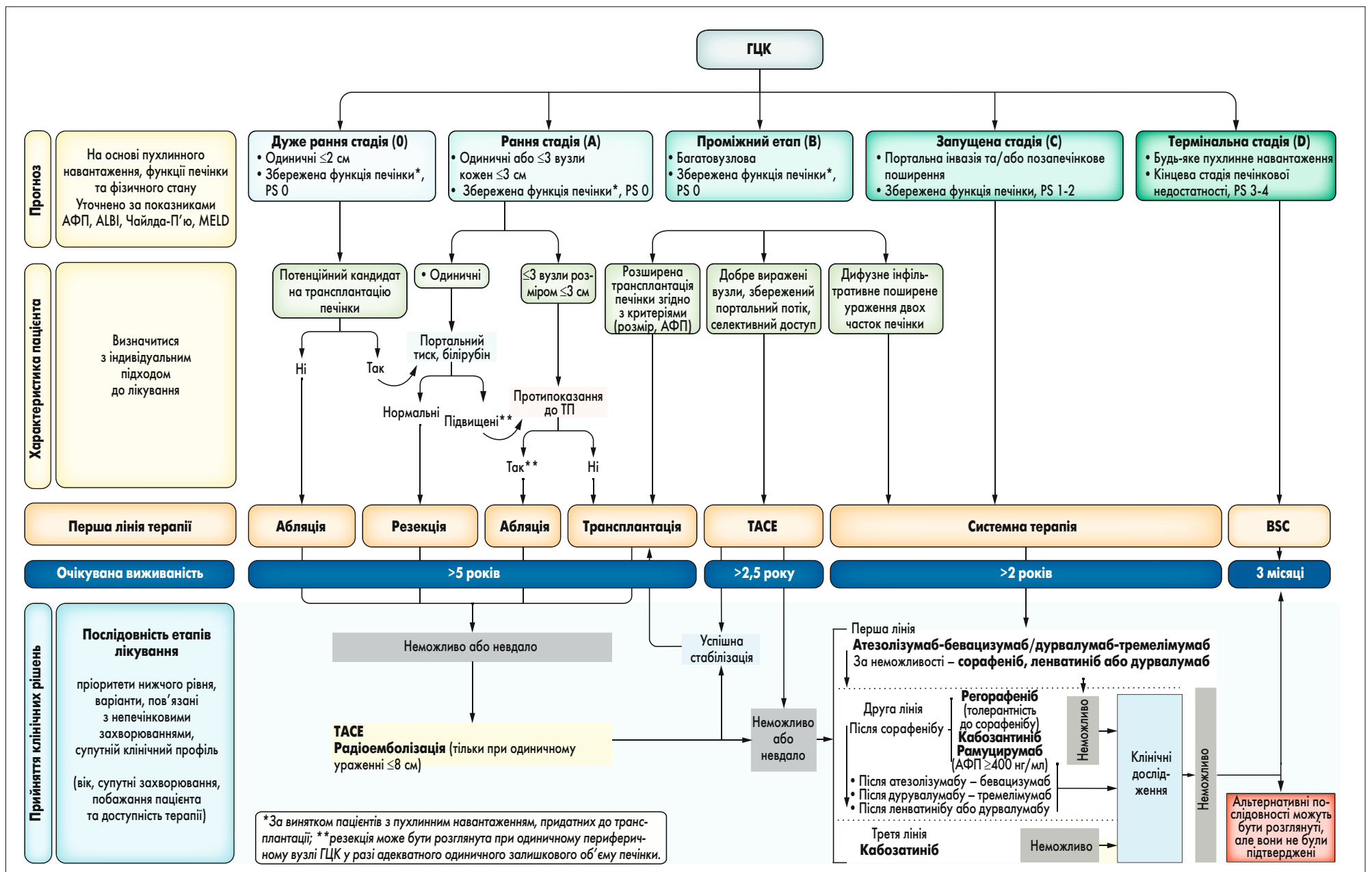


Рис. 4. Стаювання та лікування за системою BCLC (оновлено у 2022 році)

ALBI – альбумін-білірубін; BSC – найкраща підтримуюча терапія; ECOG-PS – загальний стан пацієнта за критеріями Об'єднаної східної онкологічної групи; ТП – трансплантація печінки; MELD – модель кінцевої стадії захворювання печінки.

1,3-1,6;  $p < 0,001$ ) [130] або інше місцеве чи системне лікування (ВР 1,8; 95% ДІ 1,4-2,3;  $p < 0,001$ ). Подібним чином за даними багатоцентрового дослідження в Кореї резекція печінки значно подовжує тривалість життя порівняно з нехірургічним лікуванням у пацієнтів із резектабельною ГЦК стадії В за BCLC [131]. Хірургічну резекцію, яка потенційно може бути застосована в усіх умовах, слід розглядати для вибраних осіб із проміжною або поширеною стадією ГЦК (рис. 5).

Хірургічна резекція є потенційно лікувальним методом, але майже у 70% пацієнтів згодом діагностують прогресування хвороби [132]. Одним із важливих моментів операції є отримання гістопатологічного зразка, який може допомогти у прогнозуванні ризику прогресування ГЦК [133]. Група BCLC запропонувала

та підтвердила ефективність стратегії «рятівної трансплантації» після резекції печінки у пацієнтів із післяопераційним гістопатологічним «набором даних» високого ризику, що включає мікросудинне поширення пухлини та/або наявність сателітних мікрометастазів [122, 134]. У країнах із обмеженими ресурсами паліативне хірургічне втручання може бути методом вибору для пацієнтів із вираженими симптомами та відносно збереженою функцією печінки. Паліативне втручання має потенціал істотно поліпшити симптоми, покращити якість життя та подовжити медіану тривалості життя [135-137].

**Трансплантація.** Трансплантація печінки (ТП) є радикальним варіантом лікування ГЦК, оскільки дозволяє видалити як пухлину, так і хворий орган, що має

обмежену функціональну здатність і потенціал до розвитку додаткових метастазів ГЦК у полі циротичної тканини, схильної до канцерогенезу. Оскільки захворюваність на ГЦК зростає, ця хвороба стала основним показанням до ТП у США [138]. ТП – оптимальний метод лікування ранньої стадії ГЦК при наявності значної печінкової недостатності, що унеможливує резекцію органа. Міланські критерії показань до ТП (одне утворення  $< 5$  см або два-три утворення  $< 3$  см кожне) були вперше встановлені більше двох десятиліть тому для визначення оптимального пухлинного навантаження. При цьому трансплантація печінки може забезпечити хороші віддалені результати, зазвичай 5-річна загальна виживаність перевищує 70% [139]. Розширені критерії до трансплантації були запропоновані, щоб надати можливість проведення ТП за межами Міланських критеріїв пацієнтам із менш агресивною біологією пухлини, при неможливості використати інші методи лікування [140-142].

Серед розширених показань до ТП критерії Каліфорнійського університету в Сан-Франциско (одне вогнище до 6,5 см або до трьох вогнищ, найбільше з яких  $\leq 4,5$  см, із сумою діаметрів  $\leq 8$  см) отримали найбільше визнання та показали відмінні результати після трансплантації. Щоб стати кандидатами на ТП, пацієнти, які відповідають критеріям Каліфорнійського університету, мають отримувати місцеvu або локальну терапію для зниження стадії ГЦК до відповідності Міланським критеріям [142-144]. У разі успішного зменшення стадії пухлини шляхом попереднього лікування прогноз сприятливий, такі пацієнти мають відмінні віддалені

результати ТП [145, 146]. У ретроспективному багатоцентровому дослідженні показано, що із 187 пацієнтів із ГЦК, які брали участь у протоколі зниження стадії в трьох трансплантаційних центрах в Каліфорнії, ТП була виконана після успішного зниження стадії у 58% осіб, а їх подальша 5-річна виживаність становила 80% [146].

**Абляція.** Черезшкірна локальна абляція є потенційно радикальним методом лікування пацієнтів із ранньою стадією ГЦК (рис. 6) [147]. Двома найчастіше використовуваними методами є радіочастотна та мікрохвильова абляція (рис. 7). Найбільш вивчена техніка – радіочастотна абляція – може бути використана у багатьох випадках і є методом вибору при пухлинах розміром  $< 2$  см.

Мікрохвильова абляція набуває все більшої поширеності [148]. Обидва підходи індукують некроз пухлини шляхом доставки високої температури безпосередньо у вогнище ГЦК. Але мікрохвильова абляція має деякі переваги перед радіочастотною завдяки вищій термічній ефективності через інший механізм генерації тепла. Мікрохвильова абляція менш сприйнятлива до ефекту тепловідведення від великих судин, прилеглих до пухлини, більш ефективна для абляції пухлин розміром 3-4 см і потребує меншого часу, ніж радіочастотна абляція [149-151]. У рандомізованому контрольованому сліпому дослідженні II фази у чотирьох університетських центрах Франції та Швейцарії порівнювали ефективність мікрохвильової абляції ( $n=76$ ) з радіочастотною ( $n=76$ ) у пацієнтів із ГЦК за наявності до трьох вогнищ розміром 4 см або менше, які

Продовження на стор. 26.

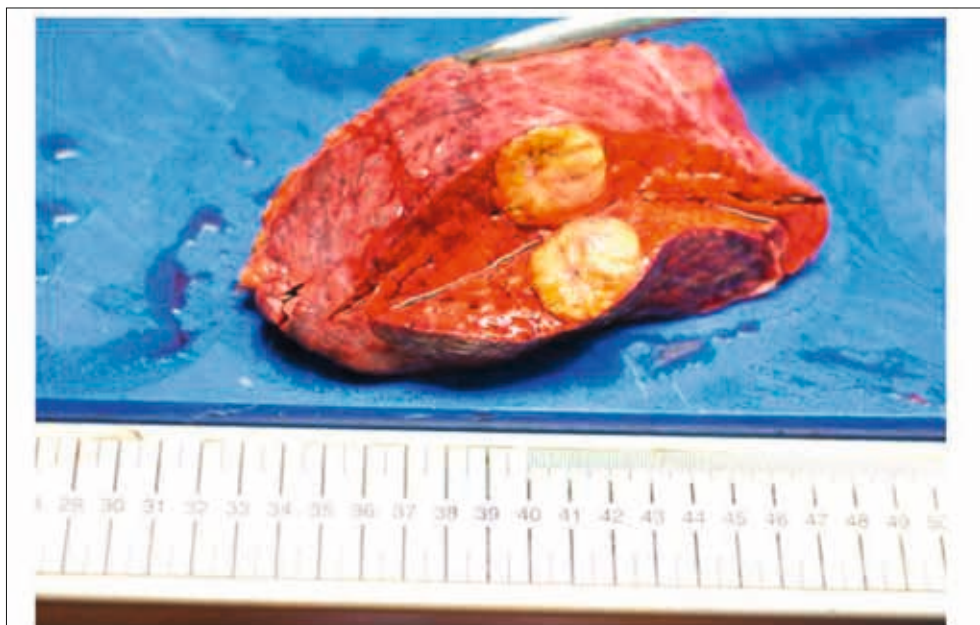


Рис. 5. Хірургічний препарат після лапароскопічної анатомічної резекції печінки в Національному інституті раку: другий сегмент печінки із ГЦК, що розвинулася на фоні цирозу, спричиненого ВГС

А.В. Лукашенко, д. мед. н., хірург-онколог, заступник директора з наукової роботи, В.В. Пацко, лікар-онколог, Ю.В. Остапенко, к. мед. н., завідувач відділення, К.Д. Черченко, лікар-онколог, відділення малоінвазивної та ендоскопічної хірургії, інтервенційної радіології, ДНП «Національний інститут раку МОЗ України», м. Київ

# Гепатоцелюлярна карцинома: епідеміологія, діагностика, лікування

Продовження. Початок на стор. 21.

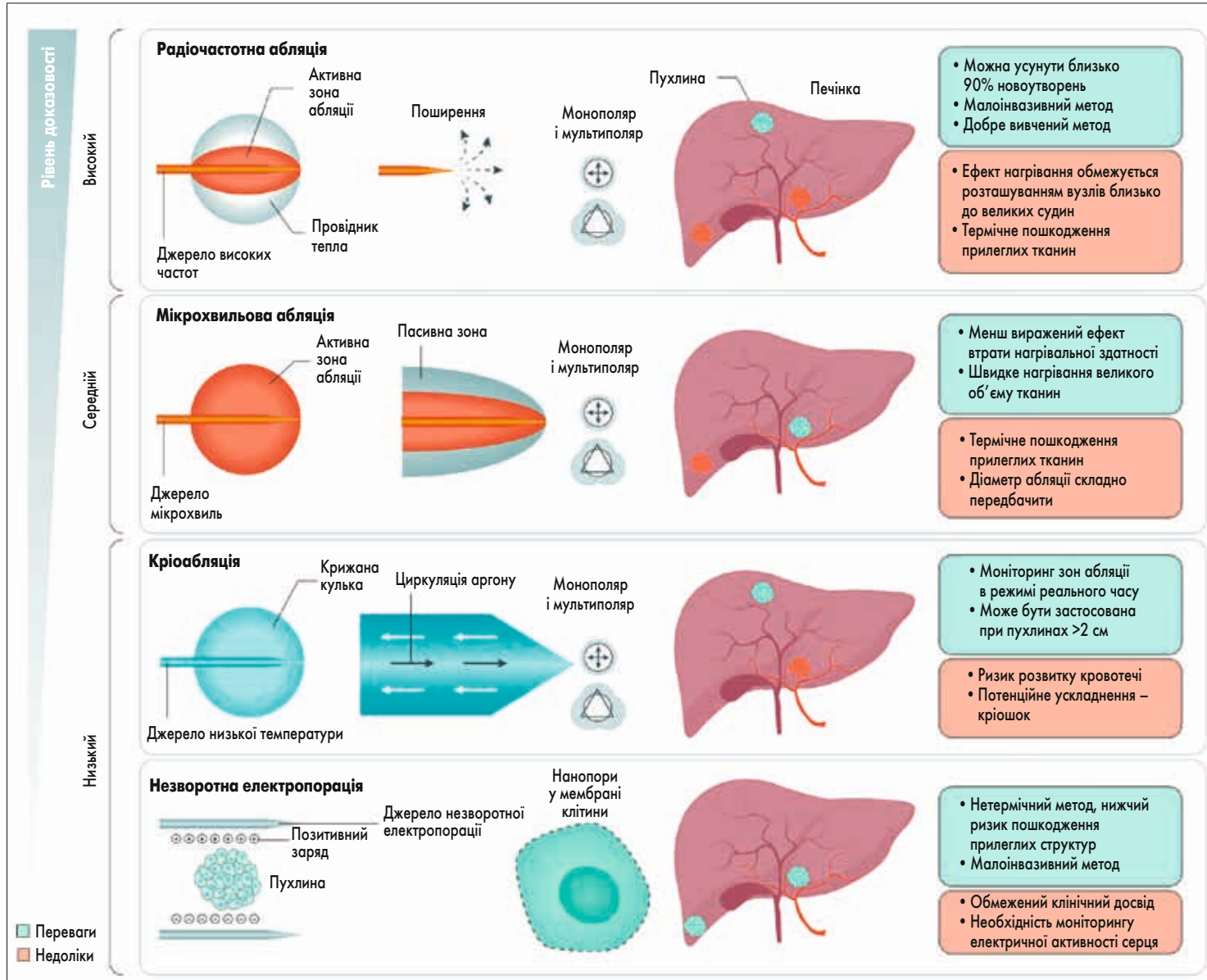


Рис. 6. Методики черезшкірної абляції для лікування ГЦК. Транскутанні техніки абляції для ГЦК показані відповідно до рівня доказовості, як описано у рекомендаціях EASL

не підлягали операції. Через 2 роки виявлено локальне прогресування у шести (6%) із 98 вогнищ у групі мікрохвильової абляції та 12 (12%) із 104 у групі радіочастотної абляції (ВР 1,6; 95% ДІ 0,7-3,9;  $p=0,27$ ). Хоча швидкість локального прогресування була нижчою при мікрохвильовій абляції, вона не досягла статистичної значущості, ймовірно, через недосконалий дизайн дослідження [152].

У минулому як техніку хімічної абляції часто використовували черезшкірне введення етанолу в вогнища ГЦК, цей метод все ще широко застосовується в умовах обмежених ресурсів [12]. Ін'єкція етанолу може бути кращим методом лікування,

коли пухлинний вузол прилягає до великих внутрішньопечінкових судин або жовчних проток, щоб уникнути теплового ураження цих структур радіочастотною або мікрохвильовою енергією. Крім того, було показано, що кріоабляція є такою ж ефективною, як і радіочастотна абляція, і її використовують за наявності обладнання [153-155]. Локальну абляцію зазвичай застосовують у пацієнтів, які не є кандидатами на ТП або хірургічну резекцію через супутні захворювання чи печінкову недостатність. Локальну абляцію також можна використовувати як проміжну терапію в пацієнтів, що очікують на ТП [156]. Найкращий підхід до лікування

невеликих пухлин, які підходять як для резекції, так і для локальної абляції, викликає суперечки. На підставі даних метааналізу трьох рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) у найновіших публікаціях AASLD при резектабельній ГЦК у дорослих пацієнтів із цирозом печінки і печінковою недостатністю не вище класу А за шкалою Чайлда – П'ю рекомендується проводити резекцію, а не абляцію [157-160].

**Трансартеріальна емболізація та променева терапія.** TACE є ефективним варіантом лікування пацієнтів із ГЦК проміжної стадії. TACE включає два основних протипухлинних механізми: внутрішньоартеріальну інфузію цитотоксичних хімотерапевтичних засобів і доставку емболів в артерію, що живить пухлину, викликаючи ішемічний некроз пухлини. Найпоширенішими препаратами, які використовуються під час звичайної TACE, є доксорубіцин, епірубіцин або цисплатин [161]. TACE – найчастіше використовуваний локорегіонарний метод лікування у пацієнтів з ГЦК, які очікують на ТП, щоб запобігти прогресуванню пухлини.

Трансартеріальна емболізація (TAE) спрямована на обструкцію артеріального кровопостачання пухлини. Вона спричиняє ішемію, тоді як TACE передбачає вивільнення протипухлинних агентів перед блокуванням артерій, що кровопостачають

пухлину. Існує два способи виконання TACE: традиційна TACE, в якій до пухлини з ліпідолом доставляють цитостатики, а потім емболізують артеріальну судину, і TACE кулькою, що виділяє препарат (DEB-TACE), у якій доставляються мікросфери, що містять доксорубіцин, досягаючи стійкої дії препарату з подальшою емболізацією.

У РКД, проведених у Європі та Азії, показано, що TACE покращує загальну виживаність у пацієнтів з неоперабельною ГЦК [162, 163]. Додаткове використання хімотерапевтичних агентів у TACE порівняно з TAE було оскаржене, оскільки є деякі докази того, що більша частина протипухлинного ефекту досягається за допомогою TACE через ішемію, спричинену оклюзією судин пухлини. В РКД, що включало 101 пацієнта (51 отримували TAE, 50 – доксорубіцинові мікросфери у TACE), не виявлено різниці у відповіді на лікування, виживаності без прогресування, загальній виживаності або побічних ефектах TACE між групами. Це свідчить про відсутність додаткової користі від хімотерапії в TACE [164]. У цьому РКД медіана тривалості життя в обох групах становила лише 21 міс, що було менше, ніж очікувалося, оскільки в інших дослідженнях медіана тривалості життя після застосування TACE досягала 30-40 міс [114, 165].

Виживаність пацієнтів після TACE залежить від поширення пухлини та ступеня печінкової недостатності і є варіабельною у різних країнах. У проспективному дослідженні за участю 173 пацієнтів із ГЦК із Греції, які не підходили під критерії радикального лікування, медіана тривалості життя після TACE з використанням мікросфер зі спеціальним покриттям, наповнених доксорубіцином, дорівнювала 43 міс. Загальна 5-річна виживаність становила 23% у пацієнтів із печінковою недостатністю класу А за Чайлдом – П'ю, 13% – класу В ( $p=0,03$ ) [165]. Схематично методи внутрішньоартеріальної емболізації зображено на рисунку 8 [147].

Оскільки докази відсутності користі від хімотерапевтичного засобу при TACE порівняно з TAE отримані в одноцентровому дослідженні з невеликою кількістю учасників, необхідні подальші РКД для можливої зміни клінічних рекомендацій. З огляду на багатообіцяючу ефективність і схвалення 20 нових системних методів лікування пізніх стадій ГЦК, потенціал для використання цих нових методів замість стандартних хімотерапевтичних засобів для TACE також потребує подальшого вивчення.

Трансартеріальна радіоемболізація (TARE) є ще одним методом ефективної локорегіонарної первинної терапії неоперабельної ГЦК, а також зниження стадії перед ТП або проведення лобарної абляції (променевої лобектомії). Остання викликає компенсаторну гіпертрофію нелікованої, неуразеної частини печінки та полегшує подальшу хірургічну резекцію. TARE – це форма внутрішньопухлинної брахітерапії, що передбачає доставку радіоактивних мікросфер, наповнених  $\beta$ -випромінюючим ізотопом ітрієм-90, в артерії, які живлять ГЦК, потенційно досягаючи доз опромінення, вищих за ті, які можна отримати за допомогою зовнішнього опромінення. На відміну від TACE, TARE має мінімальний ефект емболії у басейні печінкової артерії, отже, може бути використана у пацієнтів із тромбозом або інвазією ворітної вени [166]. Ефективність та безпека TARE були ретельно оцінені протягом останнього

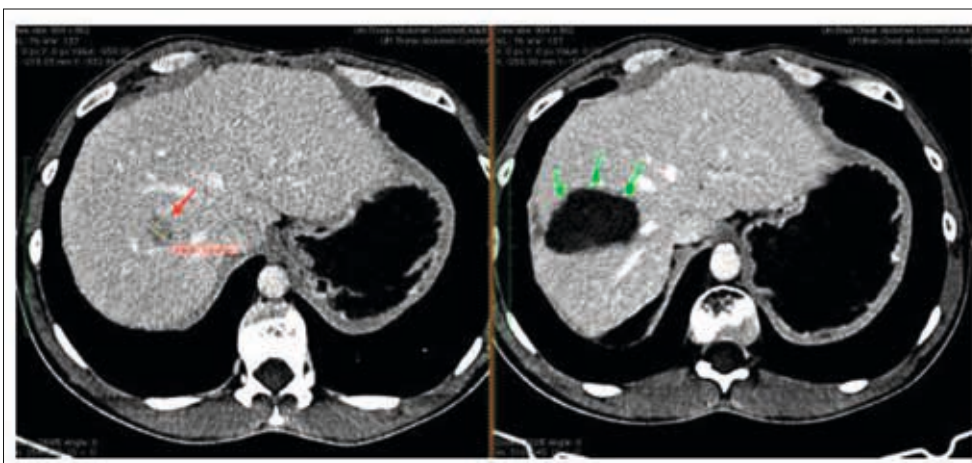


Рис. 7. Комп'ютерна томографія пацієнта із ГЦК 8-го сегмента печінки: ліворуч пухлина відмічена червоною стрілкою; праворуч – через 3 міс після радіочастотної абляції в Національному інституті раку (зона абляції, що виникла на місці пухлини, відмічена зеленими стрілками)

десятиліття [167-172]. У метааналізі даних 284 пацієнтів після TACE і 269 після TARE не виявлено статистично значущої різниці щодо виживаності між групами (BP 1,06; 95% ДІ 0,81-1,46;  $p=0,57$ ) [171]. Пацієнти групи TACE відмічали більш виражений больовий синдром після лікування, ніж ті, що отримували TARE (BP 0,51; 95% ДІ 0,36-0,72;  $p<0,01$ ), але меншу суб'єктивну втому (BP 1,68; 95% ДІ 1,08-2,62;  $p<0,01$ ) [171]. TARE була запропонована як варіант лікування пацієнтів з місцево-поширеною ГЦК. У РКД з Європи та Азіатсько-Тихоокеанського регіону оцінювали безпеку й ефективність TARE порівняно з медикаментозною терапією сорафенібом у пацієнтів з місцево-поширеною ГЦК. У жодному з досліджень не продемонстровано переваги TARE щодо загальної тривалості життя порівняно з сорафенібом [173, 174]. Проте аналіз національної бази США 2021 року показав, що застосування TARE асоційоване із покращенням загальної виживаності у пацієнтів із місцево-поширеною ГЦК порівняно з системною терапією [175]. Але дані було зібрано з різних центрів, тому вони неоднорідні. Більше того, на момент проведення цього аналізу опубліковано дані дослідження IMBrave150 із застосування імунотерапії у комбінації з таргетною терапією, у якому було показано значне покращення загальної виживаності, що не враховано в аналізі [176].

**Стереотаксична променева терапія та протонно-променева терапія** також забезпечували певну ефективність в лікуванні ГЦК. Перші результати виявились еквівалентними ефективності TACE на фоні зниження профілю побічних ефектів [177-184]. Однак високоякісних даних щодо віддалених результатів стереотаксичної променевої та протонно-променевої терапії недостатньо, тому необхідні додаткові дослідження для визначення оптимального вибору локальної терапії ГЦК.

**Системна медикаментозна терапія.** Революційні зміни відбулися в сфері системної терапії ГЦК за останні декілька років. Пацієнти із поширеними (BCLC C) або проміжними (BCLC B) стадіями ГЦК після прогресування на тлі локорегіонарної терапії мають бути оцінені на предмет призначення системної терапії [185, 186]. На сьогодні Управління з контролю якості

харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) схвалило та ввело у національні та міжнародні рекомендації шість препаратів для лікування ГЦК, чим у 2016 році поставило крапку у майже десятиріччя неспішних досліджень III фази [185-191]

#### Перша лінія лікування

**Атезоліумаб + бевацизумаб (IMBrave150).** До революційного дослідження IMBrave 150 сорафеніб був стандартом лікування поширеної ГЦК більше 10 років. У дослідженні IMBrave 150 було доведено, що атезоліумаб і бевацизумаб забезпечують значне збільшення загальної виживаності порівняно з сорафенібом як першою лінією терапії [192]. Атезоліумаб є повністю гуманізованим препаратом, моноклональним антитілом проти ліганду програмованої клітинної смерті 1 (PD-L1), а бевацизумаб – інгібітором ангиогенезу, що блокує зв'язування фактора росту судинного ендотелію А. У цьому дослідженні III фази взяв участь 501 нелікований пацієнт із нерезектабельною ГЦК. Рандомізація відбувалась у співвідношенні 2:1 у групі атезоліумаб (1200 мг) + бевацизумаб (15 мг/кг маси тіла) через кожні 3 тижні або сорафенібу (400 мг) перорально двічі на день. Кінцевими точками були загальна виживаність (ЗВ) і виживаність без прогресування (ВБП) згідно з Критеріями оцінки відповіді при солідних пухлинах, версія 1.1 (RECIST 1.1). Комбінація атезоліумаб + бевацизумаб продемонструвала статистично значуще покращення як ЗВ через 12,0 міс – 67,2% (95% ДІ 61,3-73,1) проти 54,6% (95% ДІ 45,2-64,0), так і ВБП – 6,8 міс (95% ДІ 5,7-8,3) проти 4,3 міс (95% ДІ 4,0-5,6) у групі сорафенібу. Частота об'єктивної відповіді (ORR) була подвоєна в групі комбінованого лікування порівняно з сорафенібом. Несприятливі події 3 або 4 ступеня тяжкості спостерігалися у 38% учасників групи атезоліумаб + бевацизумаб, найпоширенішою була гіпертензія, за якою слідували протеїнурія та втомма. Кровотеча є відомим побічним ефектом прийому бевацизумабу, і пацієнти в цьому дослідженні повинні були пройти езофагогастроскопію для оцінки наявності варикозно розширених вен стравоходу та їх лікування за 6 міс до включення. Позитивні результати цього дослідження сприяли схваленню FDA комбінації атезоліумаб + бевацизумаб як першої лінії терапії при

нерезектабельній або метастатичній ГЦК у 2020 році.

#### Альтернативні препарати першої лінії

**Сорафеніб (дослідження SHARP)** – низькомолекулярний інгібітор мультикінази, який діє на рецептори судинного ендотеліального фактора росту VEGFR1, VEGFR2 і VEGFR3, рецептор тромбоцитарного фактора росту- $\beta$  (PDGFR $\beta$ ) і кінази сімейства Raf (переважно C-Raf, а не B-Raf). Сорафеніб був першим препаратом, схваленим для першої лінії системного лікування в пацієнтів із пізньою стадією ГЦК, і першим протоколом системного лікування, що продемонстрував подовження тривалості життя пацієнтів у РКД III фази. Збільшення медіани загальної тривалості життя склало 2-3 міс (10,7 міс у групі сорафенібу проти 7,9 міс у групі плацебо в дослідженні SHARP і 6,5 міс у групі сорафенібу проти 4,2 міс у групі плацебо в Азіатсько-Тихоокеанському дослідженні). В РКД III фази визначено неефективність сорафенібу як допоміжного (ад'ювантного) лікування після радикальної операції (дослідження STORM) або додаткового лікування з TACE (дослідження SPACE) [193-196].

**Ленватиніб (дослідження REFLECT).** До 2018 року проведено багато безуспішних досліджень, доки не було схвалено ленватиніб – інгібітор мультикінази, спрямований на VEGFR1-3, рецептори фактора росту фібробластів FGFR1-4, PDGFR $\alpha$ , RET і KIT. У дослідженні III фази пероральний ленватиніб виявився не менш ефективним, ніж сорафеніб (середня ЗВ 13,6 проти 12,3 міс). Однак використання ленватинібу сприяло статистично значущому збільшенню ВБП (7,3 проти 3,6 міс) і часу до прогресування захворювання (7,4 проти 3,7 міс). Крім того, у групі ленватинібу спостерігалася краща якість життя та краща толерантність. Найпоширенішими побічними ефектами, пов'язаними із застосуванням ленватинібу, були гіпертензія, діарея та зменшення маси тіла [197].

#### Друга лінія терапії

**Регорафеніб (дослідження RESORCE)** – ще один інгібітор тирозинкінази, перший препарат другої лінії, який продемонстрував переваги щодо виживаності пацієнтів із прогресуванням захворювання на тлі лікування сорафенібом, і був схвалений як друга лінія терапії ГЦК у 2017 році [198]. Пацієнти в групі регорафенібу мали подовжену середню ЗВ (10,6 порівняно з 7,8 міс у групі плацебо). Крім того, використання регорафенібу після прогресування на тлі прийому сорафенібу забезпечувало медіану виживаності 21 міс від початку терапії сорафенібом [195].

**Кабозантиніб (дослідження CELESTIAL).** У 2018 році у дослідженні III фази CELESTIAL підтверджено ефективність препарату кабозантиніб (інгібітор тирозинкінази, включаючи рецептори MET, AXL і VEGF) у подовженні медіани тривалості життя порівняно з плацебо у пацієнтів із поширеною ГЦК, які раніше отримували сорафеніб. Загалом у 707 пацієнтів, рандомізованих у співвідношенні 2:1 для прийому кабозантинібу чи плацебо, середня ЗВ становила 10,2 міс для кабозантинібу та 8,0 міс для плацебо (BP 0,76; 95% ДІ 0,63-0,92;  $p=0,005$ ). Побічні ефекти 3 або 4 ступеня виникли у 68% пацієнтів у групі кабозантинібу та 36% у групі плацебо. При аналізі підгруп коефіцієнт ризику смерті становив 0,69 у пацієнтів з ГЦК, інфікованих вірусом гепатиту В, і 1,11 – вірусом гепатиту С, що свідчить

про можливість модифікації ефекту кабозантинібу відповідно до наявного попереднього типу вірусного гепатиту. Виявлено ефективність кабозантинібу як другої лінії терапії, особливо у пацієнтів з ВГВ. Цей аспект потребує додаткових досліджень [199].

**Рамуцирумаб (дослідження REACH-2).** У 2019 були отримані дані щодо ефективності антиангіогенного антагоніста VEGFR-2 рамуцирумабу у подовженні загальної тривалості життя в пацієнтів при прогресуванні ГЦК, що супроводжувалося підвищенням рівня АФП у сироватці крові  $\geq 400$  нг/мл [200]. Рамуцирумаб блокує активацію VEGFR-2 шляхом порушення зв'язування лігандів рецептора VEGF VEGFA, VEGFC і VEGFD. Рамуцирумаб є першим препаратом для системного лікування ГЦК на основі біомаркерів і має потенціал вибору для другої лінії терапії в підгрупі пацієнтів із підвищеним АФП  $\geq 400$  нг/мл. Це було перше успішне клінічне дослідження щодо цього препарату, у подальших мають розглянути можливість визначення окремих груп пацієнтів із відповідною біологією пухлини, щоб максималізувати ефективність лікування в майбутніх дослідженнях. Рамуцирумаб був схвалений FDA у травні 2019 року як монотерапія для лікування ГЦК у пацієнтів, які раніше отримували сорафеніб і мають рівень АФП  $\geq 400$  нг/мл [201].

**Ніволумаб (дослідження CheckMate 040 та 459) і пемброліумаб (дослідження KEYNOTE-224 та -240).** Ніволумаб – людське моноклональне антитіло до імунoglobуліну G4, яке порушує передачу сигналів імунної контрольної точки PD-1. Ніволумаб став першим схваленим імунотерапевтичним препаратом для лікування ГЦК з ORR 20% і медіаною виживаності 16 міс, а також прийнятним профілем безпеки у пацієнтів із прогресуванням захворювання або непереносимістю сорафенібу. Він також показав обнадійливі результати у пацієнтів, які раніше не отримували лікування [202]. Результати не залежали від експресії PD-L1. На жаль, у дослідженні III фази, у якому порівнювали ніволумаб із сорафенібом як першу лінію терапії при прогресуючій ГЦК, отримано негативні результати щодо первинної кінцевої точки ЗВ, хоча ніволумаб мав сприятливіший профіль безпеки (CheckMate 459). Пемброліумаб, інше антитіло до PD-1, показав обнадійливі результати у дослідженні II фази (KEYNOTE-224), що сприяло його прискореному схваленню FDA як другої лінії терапії. Однак у наступному дослідженні III фази пемброліумаб не забезпечив статистично значущого покращення ЗВ або ВБП відповідно до задалегідь заданих критеріїв протоколу (KEYNOTE-240) [203].

**Дурвалумаб + треміліумаб (дослідження HIMALAYA).** Дурвалумаб – людське високоафінне моноклональне антитіло до імунoglobуліну G1 каппа, що селективно блокує взаємодію PD-L1 з PD-1. Треміліумаб – антитіло імунoglobуліну G2 до цитотоксичного Т-лімфоцитасоційованого антигену 4 (CTLA4). У червні 2022 року було опубліковано результати дослідження HIMALAYA, у якому показано достовірно вищу ефективність комбінації препаратів треміліумаб (1 введення 300 мг) та дурвалумаб (1500 мг через кожні 4 тижні) порівняно із монотерапією дурвалумабом (1500 мг через кожні 4 тижні) та монотерапією сорафенібом (400 мг щоденно). Всього було включено 1171 пацієнта, медіана ЗВ

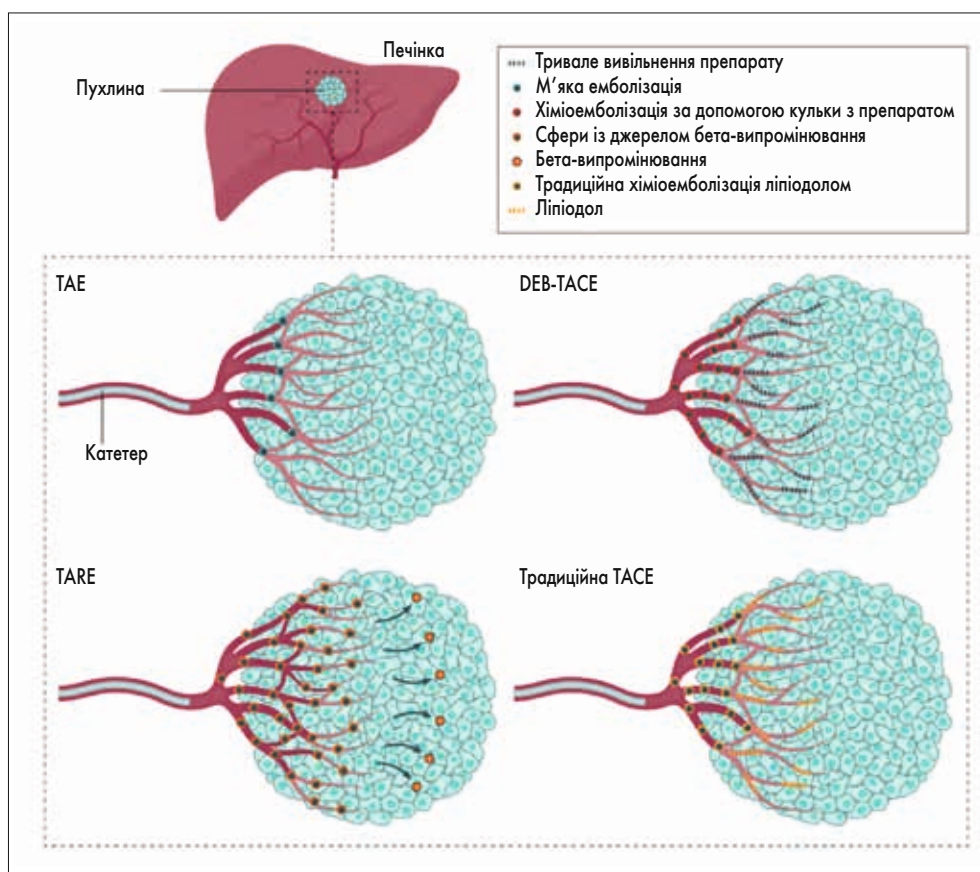


Рис. 8. Методи внутрішньоартеріальної терапії

Продовження на стор. 28.

**А.В. Лукашенко**, д. мед. н., хірург-онколог, заступник директора з наукової роботи, **В.В. Пацко**, лікар-онколог, **Ю.В. Остапенко**, к. мед. н., завідувач відділення, **К.Д. Черченко**, лікар-онколог, відділення малоінвазивної та ендоскопічної хірургії, інтервенційної радіології, ДНП «Національний інститут раку МОЗ України», м. Київ

# Гепатоцелюлярна карцинома: епідеміологія, діагностика, лікування

Продовження. Початок на стор. 21.

склала 16,43 міс (95% ДІ 14,16–19,58) у групі дурвалумаб + треміліумаб, 16,56 міс (95% ДІ 14,06–19,12) у групі монотерапії дурвалумабом та 13,77 міс (95% ДІ 12,25–16,13) у групі сорафенібу. 36-місячна ЗВ становила 30,7; 24,7 і 20,2% відповідно. Медіана ВВП не дуже відрізнялася між групами [204]. У жовтні 2022 року FDA схвалило цю комбінацію для лікування пацієнтів із нерезектабельною або метастатичною ГЦК [205].

## Лікування ГЦК в умовах різних фінансових спроможностей

Лікування ГЦК можливе навіть у країнах із проміжними або недостатніми ресурсами. Однак не всі види терапії ГЦК є однаково економічно ефективними та гарантовано впливовими на подовження тривалості життя без урахування можливостей країни фінансово забезпечити повний діагностично-лікувальний комплекс. При ГЦК на ранніх стадіях найефективнішими є потенційно радикальні методи лікування: абляція, резекція або ТП. При ГЦК проміжної стадії слід запропонувати локальне лікування, таке як TACE, TAE або TARE. Ці методи сучасного лікування потребують відповідного обладнання і кваліфікованих спеціалістів, тому сорафеніб може бути альтернативою в країнах з обмеженими ресурсами. У разі пізніх стадій ГЦК застосування інгібіторів тирозинкінази або імунотерапії є єдиним можливим протипухлинним лікуванням. Тому зменшення вартості ліків критично важливе, особливо для країн з обмеженими ресурсами. Пацієнтам із термінальною стадією ГЦК слід забезпечити найкраще паліативне лікування [206].

## Глобальні стратегії запобігання розвитку, діагностики та лікування ГЦК

Щоб зменшити тягар ГЦК у світі, необхідно інтенсивно впливати на чотири основні напрями: запобігання інфікуванню вірусами гепатиту В та С; лікування хронічних ВГВ, ВГС та інших хронічних захворювань печінки; зменшення впливу дієтичних і метаболічних факторів ризику; покращення раннього виявлення та лікування ГЦК. Точні оцінки ефекту конкретних заходів відсутні, але слід враховувати, що жоден із цих напрямів сам по собі не буде достатнім для значного зниження кількості смертей від ГЦК. Ці заходи необхідно об'єднати в організований і структурований план дій для реального шансу врівноважити зростання частоти ГЦК внаслідок збільшення чи старіння населення. Нижче наведено структуру глобальних рекомендацій, враховуючи досягнутий на сьогодні прогрес, а також нові дії, які здаються необхідними та можливими на основі останніх досягнень у профілактиці та лікуванні ГЦК. Ця система включає первинну профілактику, в тому числі охоплення вакцинацією проти ВГВ, контроль хронічного вірусного гепатиту за допомогою протівірусного лікування та зменшення факторів ризику, пов'язаних із середовищем і способом життя, вторинну профілактику, включаючи раннє виявлення ГЦК

за допомогою програм епідагляду, і третинну профілактику через універсальний доступ до найвідповідніших методів лікування з урахуванням ресурсів країни.

## Рекомендації щодо глобального зниження тягара ГЦК

- Досягнення достатнього рівня вакцинації проти ВГВ:
  - розгортання програм неонатальної вакцинації проти ВГВ;
  - моніторинг довгострокового захисту (ефективності вакцини);
  - вивчення взаємодії з іншими інфекціями;
  - оцінка користі введення імуноглобуліну проти ВГВ вагітним для запобігання передачі вірусу від матері до дитини;
  - інформування та навчання населення, вирішення питань про зміну сприйняття вакцинації.
- Контроль захворювань, пов'язаних із ВГС та ВГВ:
  - впровадження скринінгу на ВГС і ВГВ в осіб групи високого ризику;
  - забезпечення універсального доступу до фармакологічного лікування ВГС та ВГВ.
- Зниження ризиків з боку навколишнього середовища та способу життя:
  - сприяння вирішуванню замінних культур із меншим ризиком забруднення афлатоксином;
  - впровадження суворішого контролю за рівнем забруднення афлатоксинами;
  - сприяння здоровому харчуванню та фізичним вправам для профілактики метаболічного синдрому й НАЖХП;
  - сприяння відмові від вживання алкогольних напоїв і куріння;
  - контроль впливу канцерогенів і токсинів у навколишньому середовищі та на робочому місці.
- Покращення раннього виявлення, стадіювання та лікування:
  - розроблення загальнонаціональних програм виявлення ГЦК в осіб із груп ризику;
  - розроблення та впровадження покращених стратегій раннього виявлення ГЦК за допомогою неінвазивних засобів: біомаркерів та радіологічної діагностики;
  - підвищення уваги до необхідності раннього виявлення в умовах країн із недостатніми ресурсами, де ГЦК часто розвивається рано без попереднього цирозу печінки;
  - сприяння універсальному доступу до найкращих варіантів лікування, незалежно від контексту ресурсів, включаючи доступ до цільової терапії та імунотерапії;
  - підвищення обізнаності про захворювання печінки, підтримка пацієнтів і їхніх сімей та доступ до паліативного лікування [207].

На сьогодні лише вакцинація немовлят проти ВГВ була впроваджена як структурована всесвітня програма і як частина Розширеної програми імунізації

з використанням мультивалентних вакцин, що зазвичай вводяться з 6–8-го тижня після народження. Насамперед це сталося завдяки зусиллям ВООЗ, UNICEF і Альянсу вакцин, державно-приватного глобального партнерства у галузі охорони здоров'я, заснованого Фондом Білла та Мелінди Гейтс із спільною метою покращення доступу до вакцин дітей, які живуть у найбільш вразливих країнах світу, у співпраці з місцевими національними системами охорони здоров'я. Проте охоплення населення Розширеною програмою імунізації залишається на рівні <75% приблизно в 1/3 цих країн, особливо в країнах з обмеженими медичними ресурсами. Таким чином, незважаючи на великі очікування на загальну вакцинацію проти ВГВ, кількість смертей від ГЦК продовжуватиме зростати в наступні десятиліття, якщо не буде покращено охоплення населення вакцинацією та вжито інші заходи профілактики (зокрема, відсутність зусиль щодо запобігання передачі інфекції від матері до дитини шляхом щеплення проти ВГВ новонароджених протягом перших 24 год життя, а також шляхом виявлення та лікування ВГВ у антигенпозитивних вагітних, які, найімовірніше, передають інфекцію немовлятам) [74]. Додатково до вакцинації скринінг на ВГВ і ВГС у групах високого ризику та загальний доступ до фармакологічного лікування хронічних ВГВ і ВГС можуть значно зменшити глобальний тягар ГЦК.

Для активного зниження впливу афлатоксину потрібен багаторівневий план дій, але пасивне зменшення відбуватиметься спонтанно через диверсифікацію дієти, оскільки багато країн з низькими ресурсами змінюють статус доходу із низького на середній [207]. Однак очікується, що економічне зростання та диверсифікація дієти спричинять багато змін, які можуть призвести до збільшення захворюваності на ГЦК. Перехід до західних гіперкалорійних дієт і малорухливого способу життя, що відбувається в багатьох традиційно слабозрозумітих регіонах, спричиняє швидке зростання ожиріння населення із подальшим виникненням метаболічного синдрому та діабету [208]. Це у свою чергу збільшує поширеність факторів ризику раку печінки як у носіїв ВГВ, так і у тих, хто не є носіями, включаючи осіб, у яких носійства вдалося уникнути завдяки неонатальній вакцинації [80]. Моніторинг описаних тенденцій буде важливим для розрізнення позитивних і негативних наслідків змін, пов'язаних із розвитком. Таким чином, стримування епідемії ГЦК вимагатиме ретельного та раціонального управління глобальними екосистемами, беручи до уваги економічне зростання, зміни в сільськогосподарській практиці і харчовій поведінці та зменшення ендемічних захворювань, таких як вірусний гепатит, ожиріння, модифікація способу життя та факторів ризику, таких як вживання алкогольних напоїв і куріння.

Доступ до діагностики, лікування та паліативної допомоги різко обмежений у країнах із низькими економічними ресурсами

в більшості ендемічних зон ГЦК. Однак глобальна траєкторія захворювань печінки вказує на те, що існує хороше вікно можливостей для скринінгу, раннього виявлення та раннього лікування ГЦК [209]. Високотехнологічні методи лікування, такі як трансплантація печінки або локальне лікування за допомогою TACE, часто недоступні в країнах із низьким або середнім рівнем ресурсів. Таким чином, мають бути забезпечені найкращі альтернативні методи лікування відповідно до стадії ГЦК. Обнадійливі результати досліджень інгібіторів кінази та імунних контрольних точок за останні кілька років, ймовірно, сприятимуть розширенню доступу та зниженню вартості системної терапії поширених форм ГЦК у світі. Для всіх описаних методів діагностики та лікування ГЦК вирішальне значення має можливість доступу до них пацієнтів із груп ризику. Одним із напрямів розвитку лікування може бути впровадження процедур місцевої абляції та хірургічної резекції, для яких можна знайти порівняно недорогі рішення, що також включають навчання з гепатобілярної хірургії, анестезії та періопераційного догляду [210].

Всі аспекти зусиль, спрямованих на зменшення тягара ГЦК у світі, вимагають вжиття термінових просвітницьких заходів на місцевому, урядовому та регіональному рівнях. Основні напрями включають розроблення та впровадження ефективних програм скринінгу та епідагляду, а також покращення доступу до недорогих діагностичних і терапевтичних засобів. Крім того, необхідно сприяти впровадженню трансформаційних нових технологій, включаючи eHealth або мобільні додатки сфери охорони здоров'я, нові недорогі платформи пристроїв для покращення скринінгу на вірусні гепатити та нові технології для епідагляду за ГЦК, включаючи молекулярні аналізи, технології на основі пристрою для УЗД або інших форм візуалізації печінки, наприклад, визначення неоангіогенезу.

Зростання національних, регіональних і глобальних мереж, спрямованих на боротьбу з епідемією вірусного гепатиту та ГЦК, стало однією з найважливіших подій за останні 10 років. Ці мережі стимулювали розроблення нових рекомендацій ВООЗ щодо ВГВ і ВГС, прийняття резолюцій, що визнають хронічний вірусний гепатит основною причиною захворюваності та смертності у світі на Всесвітній асамблеї охорони здоров'я, а також додавання до глобальних цілей сталого розвитку усунення вірусного гепатиту в усьому світі [211]. Робота цих мереж, які об'єдналися у Всесвітній альянс з гепатиту, підсумована на Всесвітньому саміті з гепатиту у 2015 та 2017 роках. Ці зустрічі зібрали ключові зацікавлені сторони та зумовили розроблення планів дій для глобальної ліквідації вірусних гепатитів до 2030 року [13].

Особливістю описаних вище ініціатив, що відрізняє їх від зусиль із боротьби з ВІЛ-інфекцією в світі, є визнання факту, що заходи з ліквідації вірусного гепатиту мають включати зміцнення інфраструктури системи охорони здоров'я в країнах із низьким і середнім рівнем доходу, де проживає більшість інфікованих [213]. Запуск Глобального фонду з ліквідації вірусного гепатиту в листопаді 2017 року є ключовим кроком і зобов'язанням глобального філантропічного сектору мобілізації ресурсів для досягнення описаних цілей.

Список літератури знаходиться в редакції.

О.М. Сулаєва, д. мед. н., професор, лікар-патолог, член ASCP, USCAP, ESMO, медичний директор Медичної лабораторії CSD LAB, м. Київ

# Роль молекулярно-генетичних досліджень у діагностиці та персоналізації лікування пацієнтів з колоректальним раком



**Колоректальний рак (КРР), або рак товстої кишки, є одним з найпоширеніших типів раку та провідною причиною смертності від онкологічної патології у всьому світі [1]. Частота КРР зростає серед молодого населення (до 50 років) [2], але майже у половини пацієнтів КРР діагностують на пізній (IV) стадії, коли розвиваються метастази. На жаль, 5-річна виживаність таких пацієнтів становить менше 10% [1].**

У структурі КРР виділяють спорадичну (приблизно 65% всіх випадків КРР), сімейну (пов'язана з обтяженим сімейним анамнезом – 25%) та спадкову (5-10%) форми, спричинені носійством гермінативних мутацій або мало-відомих успадкованих генетичних змін [3].

В основі розвитку КРР лежить накопичення численних генетичних та епігенетичних змін у клітинах епітелію товстої кишки, що призводить до їх пухлинної трансформації з утворенням колоректального аденома та/або інвазивних карцином. Вивчення генетичних механізмів розвитку КРР дозволило з'ясувати ключові драйверні мутації у певних генах (онкогенах і генах-супресорах), які запускають каскад канцерогенезу. Проте формування цих мутацій досить часто є не випадковим і відбувається під впливом негенетичних (або епігенетичних) чинників, що сприяють мутагенезу чи посилюють його, а також інвазивність пухлинних клітин і подальший розвиток метастазів. Включення цих епігенетичних механізмів залежить від безлічі чинників зовнішнього середовища та особливостей організму людини. Кожен з цих зовнішніх і внутрішніх факторів чинить певний вплив на ризик розвитку ланцюжка подій і формування генетичних порушень, що спричиняють розвиток КРР.

## Які основні фактори ризику розвитку КРР?

Як і для більшості видів раку, ризик розвитку КРР з віком зростає. Це захворювання частіше асоційоване з чоловічою статтю, курінням і вживанням алкогольних напоїв. Крім того, до факторів ризику КРР належать дієта з низьким вмістом рослинних волокон та високим споживанням червоного та/або обробленого м'яса [4]. Ризик формування КРР зростає в осіб з підвищеним індексом маси тіла та цукровим діабетом 2 типу [3]. Варто також підкреслити, що наявність в анамнезі аденом, зубчастих поліпів чи КРР також значно збільшує вірогідність розвитку цього раку. Також ризик виникнення КРР істотно зростає при запальних захворюваннях кишечника (виразковий коліт, хвороба Крона), асоційованих із активацією запальних сигнальних каскадів і змінами кишкової мікрофлори [5].

Знання факторів ризику лежить в основі профілактики розвитку КРР (через корекцію дієти та способу життя), а також програм скринінгу й оцінки ризиків виникнення КРР. Скринінг передбачає регулярні обстеження для осіб старших 50 років. Дослідження калу на приховану кров або трансферин і колоноскопія можуть допомогти виявити хворобу на ранніх стадіях та запобігти її прогресуванню й розвитку ускладнень. Крім цього, важливо пам'ятати про генетичні ризики виникнення КРР. За даними Національної онкологічної мережі США, мультигенне тестування дає змогу виявити спадкові мутації у 7,8-16,0% пацієнтів, особливо молодого віку [3, 6].

## Які гени асоційовані зі спадковими формами КРР?

В основі спадкових форм раку, включаючи синдром Лінча, лежить носійство спадкових мутацій у генах, що регулюють репарацію помилок комплементарності ДНК (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* та *EPCAM* – гени системи

Mismatch repair – MMR) [6]. Мутації в цих генах пригнічують відновлення помилок у ДНК та сприяють накопиченню генетичних порушень, що супроводжується феноменом мікросателітної нестабільності та спричиняє формування драйверних мутацій, які запускають канцерогенез. Крім генів *MMR*, спадкові синдроми, що супроводжуються розвитком КРР, пов'язані з гермінативними мутаціями у генах *APC*, *MUTYH*, *BMPRIA*, *SMAD4*, *PEN*, *STK11* [6]. Перевірити гени щодо схильності до розвитку раку можна за допомогою простого дослідження крові на спадкові мутації.



## Як розвивається спорадичний КРР?

В основі розвитку КРР лежить трансформація нормального епітелію слизової оболонки товстої кишки у пухлинні клітини. Часто морфологічним попередником КРР є аденоматозні поліпи, гамартоми або зубчасті поліпи. На молекулярному рівні пухлинна трансформація передбачає комплекс генетичних та епігенетичних змін. Попри складність і гетерогенність молекулярних профілів КРР, ключовими генами, що стають «жертвами» мутагенезу, є гени-онкосупресори, які за нормальних умов блокують пухлинний ріст, – наприклад, ген аденоматозного поліпозу ободової кишки – *APC* та *TP53*, а також онкогени (гени, залучені у посилення поділу та міграції клітин), зокрема *KRAS*, відомий учасник сигнального каскаду активації рецептора епідермального фактора росту (EGFR), що стимулює поділ епітеліальних клітин, та рідше – гени *NRAS*, *BRAF*, *HER2*, *PIK3CA*, *SMAD4*, *NTRK* та ін.

Окрім мутацій і «вимкнення» онкосупресорів (*APC* та *TP53*) КРР може бути спричинений епігенетичними змінами, наприклад, метилюванням ДНК, в особливих ділянках – так званих CpG-острівцях, що зазвичай розташовані в промоторних ділянках генів. Незважаючи на складну назву, цей механізм працює досить просто. Гіперметилювання CpG-острівців (позначається як *CIMP<sup>high</sup>*) призводить до «вимкнення» експресії певних генів, залучених до контролю поділу клітин, наприклад інгібіторів циклінзалежних кіназ, що пригнічують неконтрольований поділ клітин (*CDKN2A* та *CDKN2B*), або генів, пов'язаних із репарацією ДНК, наприклад, *MLH1*, що входить до системи MMR і забезпечує виправлення помилок комплементарності ДНК та запобігання появі мутацій.

Відповідно до превалюючого механізму виділяють три ключових шляхи канцерогенезу при КРР [5]:

1) класичний шлях – ключовою ознакою його є розвиток хромосомної нестабільності (*CIN+++*). Він ініціюється мутаціями в генах-супресорах (*APC*) та може супроводжуватися вторинними мутаціями в генах *KRAS*, *PIK3CA* і *SMAD4*. При цьому в пухлинних клітинах не визначаються порушення патерну метилювання CpG-острівців (*CIMP<sup>-</sup>*) та зберігається мікросателітна стабільність (*MSS*);

2) так званий зубчастий шлях – притаманний приблизно третині всіх випадків КРР. Зубчастий шлях часто асоційований з пригніченням *MGMT*, інгібітора циклінзалежної кінази 2A (*CDKN2A*) або *MLH1* через механізми гіперметилювання. Пухлини з превалюванням

зубчастого шляху розподіляють на такі підтипи:

- *KRAS*-мутовані пухлини з низьким рівнем метилювання (*CIMP<sup>low</sup>*) та *MSS*;
- *BRAF*-мутовані пухлини з високим рівнем метилювання CpG-острівців при збереженні мікросателітної стабільності (*CIMP<sup>high</sup> MSS*);
- *BRAF*-мутовані пухлини (*CIMP<sup>high</sup>* з мікросателітною нестабільністю – *MSI*);

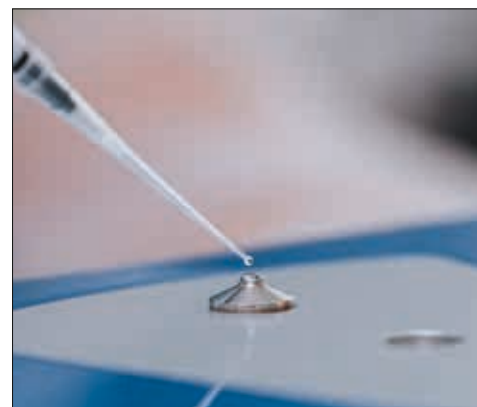
3) мікросателітно нестабільний шлях – визначає дисфункцію механізмів репарації помилок комплементарності ДНК, що сприяє накопиченню мутацій. Дефіцит MMR (*dMMR*) чи мікросателітна нестабільність супроводжується формуванням низької специфічності клініко-патологічних ознак. За рахунок посилення мутагенезу та формування неоантигенів пухлини *dMMR/MSI-H* є більш імуногенними і часто демонструють більш щільну інфільтрацію лімфоцитами, характеризуються кращим прогнозом і вищою чутливістю до імунотерапії.

## У яких випадках потрібно проводити молекулярно-генетичне дослідження?

Оскільки молекулярно-генетичні зміни лежать в основі розвитку КРР, застосування генетичного тестування має широкий спектр показань і цілей.

1. Для скринінгу на спадкові синдроми, асоційовані з розвитком КРР. Наявність обтяженого сімейного або персонального анамнезу ( $\geq 10$  аденоматозних поліпів,  $\geq 2$  гамартоматозних поліпів,  $\geq 5$  зубчастих поліпів), а також факт розвитку КРР у віці до 50 років спонукає до проведення генетичного скринінгу щодо КРР. При цьому рекомендоване мультигенне тестування, спрямоване на визначення гермінативних мутацій, пов'язаних зі спадковими синдромами, що визначають схильність до розвитку КРР.

2. Для оцінювання прогнозу та персоналізації лікування. Усім пацієнтам з вперше діагностованим КРР рекомендоване тестування на виявлення *dMMR* імуногістохімічним методом або *MSI* методом полімеразної ланцюгової реакції.



Результати дослідження MMR визначають подальше генетичне тестування та ведення пацієнтів. Так, при аномальній імуногістохімічній реакції на *MLH1* необхідне дослідження пухлини на мутації *BRAF* або метилювання промотора *MLH1*. Виявлення мутації *BRAF* V600E або метилювання промотора *MLH1* в більшості випадків свідчить про спорадичний КРР. Але в будь-якому разі при проведенні молекулярного тестування варто враховувати сімейний анамнез і можливість гермінативних (спадкових) мутацій у генах *MMR*.

Для пацієнтів з резектабельним КРР (II стадія) наявність *MSI-H* є прогностично сприятливим фактором і асоційована з відсутністю користі від ад'ювантної терапії 5-фторурацилом [7].

3. При метастатичних формах КРР. Окрім *MMR/MSI* рекомендоване тестування на виявлення мутацій у генах *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *PIK3CA*, *AKT*. Це дозволяє оцінити потенційну



О.М. Сулаєва

чутливість чи резистентність до різних варіантів лікування.

Приблизно половина пухлин метастатичного КРР містить активуючі мутації *KRAS*. З клінічної точки зору важливо, що наявність мутацій у генах *KRAS* і *NRAS* асоційовані з резистентністю до анти-EGFR терапії [7].

Мутації гена *BRAF* виявляють у 8-12% пацієнтів з метастатичним КРР, найчастішим варіантом є мутація V600E [8]. Незважаючи на гірший прогноз, при *BRAF*-мутованих пухлинах можна призначити таргетну терапію. При цьому найбільш оптимістичні результати були отримані у разі застосування комбінації специфічних інгібіторів *BRAF* у поєднанні з анти-EGFR терапією [8].

Мутації в генах *PIK3CA* та *AKT* виявляють відповідно у 10-20 та 1-3% пацієнтів. Вони асоційовані з несприятливим прогнозом і зниженою чутливістю пухлини до анти-EGFR-терапії [9]. Проте пацієнти з *PIK3CA*-мутованим КРР можуть отримати користь від лікування інгібіторами *PIK3CA* та ацетилсаліциловою кислотою. Мутації в гені *PIK3CA* часто асоційовані з іншими мутаціями в генах тирозинкіназних рецепторів, *KRAS*, *BRAF*, *MAPK1* Wnt/ $\beta$ -catenin сигнального шляху, а також з високим мутаційним навантаженням пухлини, що дає змогу очікувати ефективності імунотерапії [9].

У пацієнтів з КРР без мутацій у генах *RAS* і *BRAF* доцільним є дослідження щодо ампліфікації *HER2* [10]. На відміну від раку грудної залози, частота ампліфікації *HER2* при КРР не висока, не перевищує 3-5%. Хоча *HER2*-позитивний КРР асоційований з більш агресивним клінічним перебігом і вищим рівнем інвазії й метастазування, визначення ампліфікації *HER2* дає можливість прийняти певні клінічні рішення, включаючи застосування подвійної анти-*HER2* терапії [11].

Аналогічною є ситуація з рідкісним (до 1%) реаранжуванням генів *NTRK1*, *NTRK2*, *NTRK3* при КРР, які можуть бути визначені методами флуоресцентної гібридизації *in situ* або секвенування нового покоління. Характерно, що злиття *NTRK* обмежується виключно пухлинами без мутацій у генах *KRAS*, *NRAS* і *BRAF*. Але при цьому показана вища частота злиття *NTRK* в пухлинах з *dMMR* [7]. Застосування інгібіторів *NTRK*-кіназ, таких як ларотрентиніб та ентрентиніб, затверджене для лікування пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями (включаючи КРР), що мають *NTRK*-реаранжування [5].

Важливо зауважити, що тестування можна проводити як на матеріалі первинної пухлини, так і на зразках, отриманих з метастазів, оскільки, за даними літератури, мутації *KRAS*, *NRAS* і *BRAF* подібні в обох типах зразків [7].

4. Моніторинг перебігу хвороби й оцінювання ефективності лікування за допомогою молекулярних методів.

Якщо під час первинного тестування було виявлено мутації в генах *KRAS*, *BRAF* або *PIK3CA*, подальший моніторинг хвороби й оцінювання ефективності лікування можна проводити за допомогою рідинної біопсії. При цьому для дослідження використовується венозна кров. Дослідження дозволяє визначити циркулюючу пухлинну ДНК в плазмі крові пацієнтів за наявності відомих мутацій у генах *KRAS*, *BRAF*, *PIK3CA* для розуміння впливу терапії на пацієнта та можливої корекції тактики лікування.

Універсальним інструментом для виявлення молекулярної резидуальної хвороби є також тест Signatera, що базується на повноекзомному секвенуванні та визначенні унікальної молекулярної сигнатури пухлини для подальшого моніторингу та корекції лікування.

Список літератури знаходиться в редакції.





## **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](http://www.takeda.ua)



C-ANPROM/UA/OG/0001

A. Spencer, O. Samoilova, W.-J. Chng et al.

# Вплив терапії комбінацією іксазоміб + леналідомід + дексаметазон на загальну виживаність пацієнтів із множинною мієломою

## Аналіз результатів дослідження TOURMALINE-MM1 у підгрупі новостворюваних ринків

**Множинна мієлома (ММ) – злоякісна плазмноклітинна пухлина, що характеризується анемією, літичним ураженням кісток, втомою, гіперкальціємією та нирковою недостатністю [1]. У 2020 році в світі діагностовано понад 150 000 нових випадків ММ та зафіксовано понад 100 000 випадків смерті [2]. Незважаючи на те що пацієнти з уперше діагностованою ММ мають хорошу відповідь на терапію, у великій частині з них розвивається рефрактерність до лікування або рецидив захворювання. Нові лікарські засоби, що розширили арсенал лікування ММ, включають інгібітори протеасом (ІП), імуномодельючі препарати (ІМП), а також моноклональні антитіла [1, 4]. У дослідженні TOURMALINE-MM1 продемонстрована клінічна ефективність комбінації іксазоміб + леналідомід + дексаметазон порівняно з плацебо + Rd у пацієнтів із рецидивуючою/рефрактерною ММ. Представлено ретроспективний аналіз результатів лікування 148 пацієнтів із семи країн, які мали обмежений доступ до нових методів лікування ММ протягом досліджуваного періоду, та проаналізовано вплив цих методів лікування на загальну виживаність (ЗВ).**

Результати клінічних досліджень показали, що ІП ефективні для лікування пацієнтів з уперше діагностованою ММ. На підставі цього ІП були включені в протоколи терапії рецидивуючої або рефрактерної ММ в комбінації з ІМП і кортикостероїдами [4]. Іксазоміб, перший пероральний ІП, був схвалений Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів у 2015 році в комбінації з леналідомідом і дексаметазоном (Rd) для пацієнтів з ММ, які отримували принаймні одну супутню терапію [11]. У масштабному пілотному дослідженні III фази TOURMALINE-MM1 продемонстровано, що комбінація іксазоміб + Rd була значно ефективнішою відносно виживаності без прогресування (ВБП) порівняно з плацебо + Rd (медіана 20,6 проти 14,7 місяця; відношення ризиків – ВР – 0,74;  $p=0,01$ ) [12]. Однак кінцевий аналіз ЗВ у дослідженні TOURMALINE-MM1 не виявив значного покращення цього показника при застосуванні комбінації іксазоміб + Rd проти плацебо + Rd у загальній когорті (медіана ЗВ 53,6 проти 51,6 місяця; ВР 0,939;  $p=0,495$ ). У досліджуваних групах на ЗВ істотно впливало використання супутньої терапії ( $\geq 70\%$  пацієнтів). Зокрема, ІП та даратумумаб частіше вводили в групі плацебо + Rd у відповідь на раніше прогресування захворювання порівняно зі схемою іксазоміб + Rd. Більше того, краща ЗВ при лікуванні комбінацією іксазоміб + Rd порівняно з плацебо + Rd спостерігалася у пацієнтів, які взагалі не отримували супутньої терапії [13].

У розширеному дослідженні TOURMALINE-MM1, яке включало 115 пацієнтів із Китаю (China Continuation) продемонстровано статистично значуще поліпшення медіани ВБП при застосуванні комбінації іксазоміб + Rd порівняно з плацебо + Rd (6,7 проти 4,0 місяця; ВР 0,598;  $p=0,035$ ) і медіани ЗВ (25,8 проти 15,8 місяця; ВР 0,419;  $p=0,001$ ) [14]. Однак медіани ВБП і ЗВ у пацієнтів із вказаного китайського дослідження були відносно коротшими, ніж ті, про які повідомлялося в дослідженні TOURMALINE-MM1. Примітно, що пацієнти в Китаї не мали доступу до широкого спектра нових схвалених або досліджуваних агентів, доступних у Північній Америці та Європі. Такий результат дав підґрунтя для припущення, що в країнах з обмеженою доступністю нових терапевтичних варіантів перевага ВБП при застосуванні комбінації іксазоміб + Rd позитивно впливає на ЗВ [14]. З метою перевірки такої переваги щодо ЗВ виконано ретроспективний аналіз даних щодо використання комбінації іксазоміб + Rd у пацієнтів, які мали обмежений доступ до нових препаратів для лікування ММ, зокрема даратумумабу, елотузумабу, ізатуксимабу та T-CAR терапії, під час дослідження TOURMALINE-MM1 [13].

### Дизайн і джерела отримання результатів дослідження

TOURMALINE-MM1 було рандомізованим плацебо-контрольованим подвійним сліпим багатокентровим дослідженням III фази (ідентифікатор ClinicalTrials.gov: NCT01564537) [12]. Період реєстрації тривав від 28 серпня 2012 по 27 травня 2014 року, збір даних для остаточного аналізу завершено 28 вересня 2020 року [13]. Представлений ретроспективний аналіз включав пацієнтів із країн з новостворюваними ринками (Австралія, Китай, Нова Зеландія, Росія, Сінгапур, Південна Корея та Туреччина), у яких під час дослідження TOURMALINE-MM1 був обмежений доступ до нових препаратів для лікування ММ. Повна інформація про дизайн дослідження та критерії прийнятності пацієнтів були опубліковані раніше [12, 13]. Дослідження включало пацієнтів віком  $\geq 18$  років з рецидивуючою, рефрактерною або рецидивуючою та рефрактерною ММ, які отримували супутню терапію 1-3 лінії. Були виключені пацієнти, рефрактерні до попередньої терапії на основі леналідоміду або ІП [13]. У дослідженні TOURMALINE-MM1 пацієнтів у співвідношенні 1:1 рандомізували за допомогою централізованого інтерактивного голосового меню (IVRS) для отримання комбінації іксазоміб + Rd або плацебо + Rd. Графік застосування та дози були опубліковані раніше [12]. Рандомізація була стратифікована за кількістю методів супутньої терапії (1 проти 2 або 3), попередньої терапії ІП (наївні проти лікованих)

та стадією захворювання за Міжнародною системою визначення стадійності (ISS; I або II проти III) [13].

### Результати й оцінки

ЗВ визначали за період від дати рандомізації до дати смерті або відомої останньої дати, коли були отримані результати пацієнта. ВБП визначалась як час від дати рандомізації до дати першого документування прогресування захворювання або смерті з будь-якої причини. ЗВ і ВБП були проаналізовані в рандомізованій вибірці (ІТТ) та в попередньо визначених підгрупах за віком, ISS, цитогенетичними маркерами ризику, кількістю методів супутньої терапії, впливу ІП й ІМП, рефрактерністю до останньої супутньої терапії та статусом рефрактерності/рецидиву. Інші результати включали реакцію на захворювання, якість життя пацієнтів, пов'язану зі здоров'ям (HRQoL) та безпеку. Відповідь на лікування була визначена й оцінена відповідно до уніфікованих критеріїв відповіді Міжнародної робочої групи з мієломи [15] для частоти об'єктивної відповіді, повної відповіді, дуже хорошої часткової відповіді, тривалості відповіді та часу до прогресування захворювання. HRQoL оцінювали за допомогою анкети, затвердженої Європейською організацією з вивчення і лікування онкологічних захворювань (EORTC QLQ) Core 30 (C30) та модулів, специфічних для мієломи (MY20) [16, 17]. Побічні реакції (ІП) наведено згідно з Медичним словником з регуляторної діяльності (MedDRA) версії 16.0. Також були проаналізовані ІП, пов'язані з будь-якими лікарськими засобами або комбінаціями тестованих лікарських засобів (TEAEs). Пацієнтів постійно обстежували на наявність нових первинних злоякісних новоутворень від початку лікування до смерті або припинення участі в дослідженні. Результати дослідження включали класи подальшої терапії, отримані обома групами під час спостереження через кожні 12 тижнів від прогресування захворювання. Статистичний аналіз виконано для всіх пацієнтів з використанням відповідної затвердженої методології.

### Демографічні та базові клінічні характеристики пацієнтів

Представлений аналіз включав дані 148 пацієнтів (середній вік 63 роки; 55% чоловіків; 77% осіб білої раси) з семи досліджуваних країн, які отримували або іксазоміб + Rd ( $n=71$ ), або плацебо + Rd ( $n=77$ ). Характеристики пацієнтів були добре збалансовані між групами. Високий ризик цитогенетичних аномалій був наявний у 22% пацієнтів рандомізованої когорти, котрі аналогічно розподілені в обох групах. Загалом 41; 43 та 17% пацієнтів отримували супутню терапію 1-ї, 2 та 3-ї лінії відповідно; 68% пацієнтів отримували бортезоміб, а 52% – ІМП.

### Ефективність

На момент закінчення збору даних медіана тривалості спостереження становила 85,4 місяця в групі іксазоміб + Rd і 84,5 місяця в групі плацебо + Rd (зафіксовано 49 і 56 летальних випадків відповідно). Медіана ЗВ була на 32,6 місяця довшою в групі іксазоміб + Rd (63,5 місяця) порівняно з групою плацебо + Rd (30,9 місяця; ВР 0,794; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,530-1,189;  $p=0,261$ ). Значно нижчий ризик смерті при терапії комбінацією іксазоміб + Rd проти плацебо + Rd спостерігався у попередньо визначених підгрупах пацієнтів, що включали:  $\geq 2$  супутніх терапій (ВР 0,465; 95% ДІ 0,276-0,784), два попередні методи лікування (ВР 0,454; 95% ДІ 0,242-0,850), попередню експозицію ІМП (ВР 0,517; 95% ДІ 0,283-0,944) і рефрактерність до талідоміду (ВР 0,3; 95% ДІ 0,099-0,913). Додатково спостерігалася тенденція до зниження ризику смерті при використанні комбінації іксазоміб + Rd проти плацебо + Rd у пацієнтів віком  $>75$  років, з  $\geq 3$  попередніми лініями терапії та рефрактерністю до терапії. Медіана ВБП була значно довшою в групі іксазоміб + Rd порівняно з групою плацебо + Rd (18,7 проти 10,2 місяця; ВР 0,504; 95% ДІ 0,300-0,847;  $p=0,008$ ). Нижчий ризик прогресування захворювання виявляли при застосуванні комбінації іксазоміб + Rd проти плацебо + Rd у більшості попередньо визначених підгруп, включаючи пацієнтів віком  $\leq 65$  років (ВР 0,498; 95% ДІ 0,250-0,991),

з I або II стадією (ВР 0,556; 95% ДІ 0,322-0,960), стандартним цитогенетичним ризиком (ВР 0,491; 95% ДІ 0,269-0,895),  $\geq 2$  попередніми методами терапії (ВР 0,286; 95% ДІ 0,141-0,578), при експозиції ІМП (ВР 0,422; 95% ДІ 0,188-0,95) та експозиції ІП (ВР 0,485; 95% ДІ 0,261-0,903). У всіх інших підгрупах, крім пацієнтів з однією попередньою лінією терапії, спостерігалася тенденція до зниження ризику прогресування захворювання на користь іксазоміб + Rd (табл. 1).

### Безпека

Вибірка з оцінювання безпеки включала 70 пацієнтів у групі іксазоміб + Rd і 77 – плацебо + Rd. Один пацієнт з групи іксазоміб + Rd отримав досліджуваний препарат, але не завершив лікування і був виключений з групи при оцінюванні безпеки. Тривалість лікування була аналогічною для груп, що отримували іксазоміб + Rd і плацебо + Rd: медіана 13 і 12 циклів лікування з медіаною 361 і 327 днів відповідно. Критерії серйозних ІП: частота припинення участі у дослідженні через ІП та смерть протягом лікування була подібною між групами іксазоміб + Rd та плацебо + Rd. Події  $\geq 3$  ступеня, пов'язані з досліджуваними лікарськими засобами, становили 61% у групі іксазоміб + Rd проти 45% у групі плацебо + Rd. ІП  $\geq 3$  ступеня, що спостерігали з частотою  $\geq 5\%$ , характерні для групи іксазоміб + Rd порівняно з групою плацебо + Rd: діарея (10 проти 0%) безсоння (7,1 проти 0,0%) та тромбоцитопенія (12,9 проти 7,8). Нове злоякісне новоутворення виявили у 12 (16,9%) пацієнтів групи іксазоміб + Rd і 10 (13,0%) пацієнтів групи плацебо + Rd (результати представлені в табл. 2).

### Супутня терапія

В обох групах аналогічна частка пацієнтів (іксазоміб + Rd – 64, плацебо + Rd – 65%) отримувала протипухлинну терапію після завершення прийому досліджуваних препаратів. Загалом зіставній частці пацієнтів у групах іксазоміб + Rd та плацебо + Rd вводили кортикостероїди (61 та 64%), ІМП (43 та 44%), алкілюючі агенти (44 та 42%) й ІП (36 та 42%; табл. 3).

### Обговорення

Метою представленого ретроспективного аналізу даних дослідження TOURMALINE-MM1 була порівняльна оцінка показників виживаності при застосуванні комбінації іксазоміб + Rd та плацебо + Rd у пацієнтів із країн, в яких на момент дослідження не були доступні нові препарати для лікування ММ. Завдання подібне до такого розширеного дослідження China Continuation, у якому також при застосуванні комбінації іксазоміб + Rd проти плацебо + Rd отримані кращі показники ВБП, що забезпечили пролонгацію ЗВ [14]. Так само при аналізі цієї підгрупи була продемонстрована тенденція до поліпшення виживаності при використанні іксазомібу + Rd порівняно з плацебо + Rd.

Статистично значуще поліпшення ВБП спостерігалось в пацієнтів із країн з новостворюваними ринками, подібно до основної когорти. У цій підгрупі медіана ЗВ при застосуванні комбінації іксазоміб + Rd була приблизно на 33 місяці довшою, ніж у разі прийому плацебо + Rd (63,5 проти 30,9 місяця). Отримані показники відрізнялися від таких в основному дослідженні, в якому медіана ЗВ у двох групах становила 53,6 проти 51,6 місяця [13]. Незважаючи на статистично недостовірну різницю ЗВ, продемонстрована виражена клінічна ефективність комбінації іксазоміб + Rd порівняно з плацебо + Rd. Примітно, що подібна тенденція для показника виживаності у досліджуваних групах була очевидною в період спостереження від 36 до 60 місяців, але вона не відзначалася при тривалішому спостереженні ( $\geq 72$  місяців). На мінливість результатів може впливати малий розмір вибірки в період  $\geq 72$  місяців і потенційне збільшення доступу до нових препаратів, ліцензованих на певних ринках. Наприклад, елотузумаб, даратумумаб та ізатуксимаб були затверджені в Австралії в 2016 [18], 2017 [19] і 2020 [20] роках відповідно, тоді як даратумумаб був схвалений у Китаї в 2019 році [21]. Однак частка пацієнтів, які отримували іксазоміб + Rd проти плацебо + Rd і надалі лікувалися даратумумабом, складала 4 проти 12%, елотузумабом – 0 проти 3%, тобто загальне використання нових методів лікування залишалось низьким.

У представленому ретроспективному аналізі продемонстрована краща ЗВ при застосуванні комбінації іксазоміб + Rd порівняно з плацебо + Rd у пацієнтів з несприятливими прогностичними факторами, такими як  $\geq 2$  попередніх ліній терапії, попередній прийом ІМП і рефрактерність до попередніх препаратів, таких як талідомід. Крім того, тенденція до зниження ризику смерті спостерігалася при застосуванні протоколу

Продовження на стор. 32.

# Вплив терапії комбінацією іксазоміб + леналідомід + дексаметазон на загальну виживаність пацієнтів із множинною мієломою

Аналіз результатів дослідження TOURMALINE-MM1 у підгрупі новостворюваних ринків

Продовження. Початок на стор. 31.

Таблиця 1. Найкраща відповідь<sup>a</sup> на досліджуваний режим лікування і час до прогресування захворювання у рандомізованій вибірці

Відповідь	Іксазоміб + Rd (n=71)	Плацебо + Rd (n=77)	p
Частота об'єктивної відповіді <sup>b</sup>			
Кількість пацієнтів з відповіддю, n (%)	58 (81,7)	50 (64,9)	0,019
Частота відповіді, 95% ДІ	70,7-89,9	53,2-75,5	
Дуже хороша часткова відповідь <sup>c</sup>			
Кількість пацієнтів з відповіддю, n (%)	39 (54,9)	23 (29,9)	0,002
Частота відповіді, 95% ДІ	42,7-66,8	20,0-41,4	
Повна відповідь <sup>d</sup>			
Кількість пацієнтів з відповіддю, n (%)	16 (22,5)	3 (3,9)	<0,001
Частота відповіді, 95% ДІ	13,5-34,0	0,8-11,0	
Контрольована повна відповідь <sup>e</sup>			
Кількість пацієнтів з відповіддю, n (%)	5 (7,0)	1 (1,3)	
Частота відповіді, 95% ДІ	2,3-15,7	0,0-7,0	
Часткова відповідь <sup>f</sup>			
Кількість пацієнтів з відповіддю, n (%)	42 (59,2)	47 (61,0)	
Частота відповіді, 95% ДІ	46,8-70,7	49,2-72,0	
Дуже хороша часткова відповідь			
Кількість пацієнтів з відповіддю, n (%)	23 (32,4)	20 (26,0)	
Частота відповіді, 95% ДІ	21,8-44,5	16,6-37,2	
Стабілізація захворювання <sup>g</sup>			
Кількість пацієнтів з відповіддю, n (%)	6 (8,5)	17 (22,1)	
Частота відповіді, 95% ДІ	3,2-17,5	13,4-33,0	
Медіана часу до отримання відповіді, місяців	1,1	1,9	0,020
Медіана тривалості повної відповіді <sup>h</sup> , місяців	NE	9,3	
Медіана часу до прогресування захворювання, місяців	18,7	12,0	0,020

NE – не оцінено.  
<sup>a</sup>Найкраща відповідь після X циклів є найкращою підтвердженою або непідтвердженою відповіддю протягом X циклів для всіх пацієнтів з ІТТ. Часові рамки – від 1 циклу 1 дня (CID1) до циклу X C (X+1) D1 або до закінчення лікування, залежно від того, що настане раніше. Відсотки базуються на загальній кількості пацієнтів у ІТТ популяції, які досягли часової межі C(X+1)D1 або припинили лікування.  
<sup>b</sup>Частота об'єктивної відповіді визначається як частка пацієнтів з ІТТ, які досягли часткової відповіді або кращої відповіді. Оцінюється як повна відповідь плюс дуже хороша часткова відповідь плюс часткова відповідь.  
<sup>c</sup>Дуже хороша часткова відповідь є складовою часткової відповіді. Дуже хороша часткова відповідь визначається за вмістом М-білка в сироватці крові та сечі, який можна виявити методом імунофлюоресценції, але не електрофорезу, або  $\geq 90\%$  зниження рівня М-білка в сироватці крові плюс М-білок сечі  $< 100$  мг за 24 год.  
<sup>d</sup>Повна відповідь визначається як відсутність М-білка в сироватці крові та сечі, зниження плазматичном'яких тканин  $< 5\%$  плазматичних клітин у кістковому мозку.  
<sup>e</sup>Контрольована повна відповідь є складовою повної відповіді. Критерії контрольованої повної відповіді включають критерії повної відповіді плюс нормальне співвідношення вільних легких ланцюгів і відсутність клональних плазматичних клітин, які оцінюються за допомогою імуногістохімічного аналізу або імунофлуоресценції.  
<sup>f</sup>Часткова відповідь визначається як зниження вмісту М-білка в сироватці крові на  $\geq 50\%$ , а в сечі на  $\geq 90\%$  ( $< 200$  мг за 24 год) та зменшення розміру ринку плазматичном'яких тканин на  $\geq 50\%$ .  
<sup>g</sup>Стабілізація захворювання визначається як відповідь, яка не підпадає під жоден з критеріїв повної відповіді, часткової відповіді, дуже хорошої часткової відповіді або прогресування захворювання.  
<sup>h</sup>Медіана тривалості повної відповіді вимірюється як час від дати першої документації часткової відповіді або краще до дати першого документально підтвердженого прогресування. Кількість пацієнтів для цього аналізу в групах іксазоміб + Rd і плацебо + Rd становила 58 і 49 відповідно.  
<sup>i</sup>Медіана часу до прогресування захворювання оцінюється як час від рандомізації до дати першого документально підтвердженого прогресування захворювання.

Таблиця 2. Найчастіші побічні реакції на досліджувану терапію (вибірка дослідження безпеки)

Категорія, n (%)	Іксазоміб + Rd (n=70)	Плацебо + Rd (n=77)
Будь-яка ПР	68 (97)	77 (100)
ПР $> 3$ ступеня	53 (76)	58 (75)
ПР, пов'язані з прийомом лікарського препарату	64 (91)	71 (92)
ПР $> 3$ ступеня, пов'язані з застосуванням лікарського препарату	43 (61)	35 (45)
СПР	37 (53)	49 (64)
СПР, пов'язані з прийомом досліджуваного препарату	17 (24)	20 (26)
ПР, що призвели до зниження дозування досліджуваного препарату	44 (63)	31 (40)
ПР, що зумовили модифікацію дози <sup>a</sup> досліджуваного препарату	54 (77)	48 (62)
ПР, що призвели до відміни будь-якого із досліджуваних препаратів	23 (33)	21 (27)
ПР, що спричинили відміну всіх досліджуваних препаратів	15 (21)	16 (21)
Смерть протягом дослідження <sup>b</sup>	5 (7)	8 (10)

СПР – серйозна побічна реакція.  
<sup>a</sup>Модифікація дози включає зниження дози, підвищення дози, затримку дози та припинення прийому будь-якого із трьох досліджуваних лікарських засобів.  
<sup>b</sup>Смерть під час дослідження визначається як смерть, яка настає протягом 30 днів після введення останньої дози досліджуваного препарату.

Таблиця 3. Супутня терапія у вибірці дослідження безпеки

Повідомлена антинеопластична терапія	Іксазоміб + Rd (n=70)	Плацебо + Rd (n=77)
Пацієнти з $> 1$ супутньою протипухлинною терапією	45 (64)	50 (65)
Кортикостероїди <sup>a</sup>	43 (61)	49 (64)
Алкілюючі агенти <sup>b</sup>	31 (44)	32 (42)
ІМП <sup>c</sup>	30 (43)	34 (44)
ІП <sup>d</sup>	25 (36)	32 (42)
Даратумумаб	3 (4)	9 (12)
Елотузумаб	0 (0)	2 (3)
Інші моноклональні антитіла <sup>e</sup>	2 (3)	0 (0)
Антрацикліни	6 (9)	4 (5)
Інгібітори топоізомераз	4 (6)	3 (4)
Алкалоїди барвінку	2 (3)	0 (0)
Антиметаболіти	0 (0)	2 (3)

<sup>a</sup>Кортикостероїди: дексаметазон, преднізолон, метилпреднізолон і гідрокортизон; дексаметазон вводили найчастіше (57%).  
<sup>b</sup>Алкілюючі агенти включали циклофосфамід, мелфалан, бендамустин, цисплатин, ломустин і прокарбазин; циклофосфамід вводили в більшості випадків (35%).  
<sup>c</sup>Загалом леналідомід і талідомід отримували 12 і 13% пацієнтів відповідно, а помалідомід – 26%.  
<sup>d</sup>Бортезоміб був призначений в більшості випадків (29%), за ним слідували карфілзоміб (14%) і іксазоміб (2%) у загальній підгрупі.  
<sup>e</sup>Ця категорія включала ізатуксимаб.

іксазоміб + Rd проти плацебо + Rd у пацієнтів віком  $> 75$  років, з  $\geq 3$  попередніми циклами терапії комбінацією елотузумаб + дексаметазон і циклофосфамід та рефрактерним захворюванням. Враховуючи несприятливий прогноз для пацієнтів досліджуваних груп, представлений аналіз показав, що терапія комбінацією іксазоміб + Rd, ймовірно, забезпечить кращу виживаність таких пацієнтів. Необхідні подальші дослідження для підтвердження таких потенційних прогностичних чинників ефективності. У представленому дослідженні група іксазоміб + Rd мала вищу частоту об'єктивної відповіді (78,0 проти 81,7%) і повної відповіді (12,0 проти 22,5%), ніж групи плацебо + Rd. Тривалість об'єктивної відповіді при застосуванні комбінації іксазоміб + Rd не оцінювали в підгрупах, тоді як в основній когорті вона становила 20,5 місяця [12]. При аналізі представленої підгрупи не виявлено нових проблем щодо безпеки для комбінації іксазоміб + Rd у пацієнтів з рецидивуючою та рефрактерною ММ.

Порівняння основної вибірки з когортою аналізованої підгрупи продемонструвало, що медіана ЗВ в підгрупі була приблизно на 10 місяців довша в групі іксазоміб + Rd і майже на 21 місяць коротша в групі плацебо + Rd. Більшість характеристик пацієнтів у розширеному дослідженні були подібними до таких основної когорти, з кількома ключовими відмінностями. Зокрема, аналізована підгрупа мала більшу частку пацієнтів, які раніше проходили  $> 1$  лінії терапії (59 проти 39%) і попередньо були рефрактерними до ІМП (42 проти 23%). Крім того, менше пацієнтів отримували трансплантацію стовбурових клітин (46 проти 57%) або попередньо приймали леналідомід (3 проти 12%). Хоча частка пацієнтів, які отримували попередню терапію ІП, була подібною в підгрупі та основній когорті (68 проти 70% відповідно), частка пацієнтів, рефрактерних до ІП, була більшою у підгрупі пацієнтів із країні з новостворюваними ринками (9 проти 2%).

Однак, як і слід було очікувати, в аналізованій підгрупі повідомлялось про нижчу частоту використання нових методів

лікування, ніж в основній когорті (даратумумаб 8 проти 21%; елотузумаб 1 проти 4% та ізатуксимаб 1 проти 3%). В основній когорті 80% пацієнтів були вихідцями з Північної Америки та Європи і мали доступ до нових препаратів для подальшої терапії, що, можливо, поставило під сумнів інтерпретацію показників ЗВ [13]. І навпаки, в поточному дослідженні ефект нових терапевтичних засобів, радше, буде менш вираженим. Порівняно з основною когортою пацієнти із зазначених в аналізі країн можуть мати гірший прогноз і з більшою ймовірністю отримувати значну користь щодо ЗВ при лікуванні комбінацією іксазоміб + Rd, особливо враховуючи низькі показники використання нової терапії. Беручи до уваги клінічні характеристики та дані про мінімальне застосування нових наступних методів лікування в аналізованій підгрупі новостворюваних ринків, можна пояснити більшу різницю в показниках виживаності при лікуванні комбінацією іксазоміб + Rd проти плацебо + Rd порівняно з основною когортою.

Триплетні схеми, що містили ІП, забезпечували переваги для пацієнтів. У дослідженні ASPIRE оцінювали ефективність комбінації карфілзомібу з Rd у пацієнтів з рецидивуючою/рефрактерною ММ, які отримували 1-3 попередні лінії терапії [22]. При поєднанні карфілзомібу з Rd значно знижувався ризик смерті, медіана ЗВ дорівнювала 48,3 місяця порівняно з 40,4 місяця у разі прийому плацебо + Rd ( $p=0,045$ ) [23]. Клінічна ефективність комбінації іксазоміб + Rd була продемонстрована у пацієнтів з рецидивуючою/рефрактерною ММ з реєстру моноклональних гаммапатій Чехії. Медіана ВБП достовірно покращилася при застосуванні комбінації іксазоміб + Rd проти плацебо + Rd (17,5 проти 11,5 місяця;  $p=0,005$ ), що впливало на медіану ЗВ (36,6 проти 26,0 місяця;  $p=0,008$ ) [24].

Представлений ретроспективний аналіз даних підгруп дослідження TOURMALINE-MM1 демонструє аналогічну клінічно значущу користь щодо ВБП при лікуванні пацієнтів комбінацією іксазоміб + Rd порівняно з плацебо + Rd (18,7

проти 10,2 місяця; ВР 0,504;  $p=0,008$ ). У цьому дослідженні був зведений до мінімуму вплив обтяжуючих факторів, таких як подальша терапія новими препаратами, що продемонструвало потенційну користь від лікування комбінацією іксазоміб + Rd у пацієнтів з рецидивуючою/рефрактерною ММ, особливо з несприятливим прогнозом.

Однак представлений аналіз мав деякі обмеження. Основне дослідження було розроблено таким чином, щоб мати достатню потужність для виявлення користі в загальній вибірці, але не було здатне виявляти ефекти у підгрупах. Невеликий розмір вибірки міг призвести до упередження або помилки в аналізі щодо переваги виживаності при терапії комбінацією іксазоміб + Rd, особливо коли пацієнти були додатково розподілені на менші підгрупи. Проте поточні результати представляють корисну інформацію в контексті лікування пацієнтів з рецидивуючою/рефрактерною ММ на новостворюваних ринках.

## Висновки

Загалом у пацієнтів з рецидивуючою/рефрактерною ММ у країнах із новостворюваними ринками продемонстрована клінічно значуща користь від застосування комбінації іксазоміб + Rd порівняно з плацебо + Rd для показника виживаності без нових повідомлень щодо токсичності або безпеки. Іксазоміб у триплетній схемі для перорального застосування є ефективним і добре переносимим варіантом лікування для пацієнтів з рецидивуючою/рефрактерною ММ, особливо в країнах, де обмежений доступ до нових терапевтичних опцій.

За матеріалами Spencer A. et al. Impact of ixazomib-lenalidomide-dexamethasone therapy on overall survival in multiple myeloma patients: Analysis of the emerging-markets subgroup of the TOURMALINE-MM1 trial. *eJHaem*. 2022; 3: 1241-1251. Doi: 10.1002/jha2.548.

Підготувала **Валентина Момот**

VV-MEDMAT-81808



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](https://t.me/HealthUAcom)



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



**С. Кожухов**, д. мед. н., керівник Центру кардіоонкології, завідувач відділу клінічної фармакології та кардіоонкології ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. М.Д. Стражеска НАМН України», м. Київ; **О. Єфіменко**, генеральний директор ДНП «Національний інститут раку МОЗ України», м. Київ; **С. Круцько**, медичний онколог, хірург-онколог, директор онкологічної клініки TomoClinic, м. Кропивницький; **Л. Островська**, к. мед. н., директор компанії «Аудубон Біосаєнс» в Україні, м. Київ; **Е. Hubbard**, директор компанії «Аудубон Біосаєнс» у США; **Р. Семіков**, головний виконавчий директор компанії «Аудубон Біосаєнс», засновник Фонду миру та розвитку

# Сучасні принципи надання онкологічної допомоги: запозичення досвіду та впровадження в Україні

Сьогодні наша країна переживає важкі часи – вже більше року триває повномасштабна війна. Стійкість українського народу, виважена політика влади на чолі з Президентом України, потужна підтримка світової спільноти вселяють надію на нашу перемогу та швидке відновлення країни. Курс на інтеграцію до Європейського Союзу вимагає стрімких змін як на владному, так і громадському рівнях. Кожен на своєму місці повинен робити свій внесок – реформувати, проявляти ініціативу, переймати світовий досвід, застосовувати нові навички на практиці.

Яскравим прикладом є участь української делегації на чолі з генеральним директором Національного інституту раку МОЗ України **Оленою Єфіменко** в роботі конгресу Американської асоціації з дослідження раку (AACR), який проходив 14-19 квітня в м. Орlando (штат Флорида, США). Подія стала можливою завдяки підтримці AACR, Міністерства охорони здоров'я України, Посольства США в Україні, компанії «Аудубон Біосаєнс» і Фонду миру та розвитку.



У щорічному конгресі AACR 2023 взяли участь понад 21 тис. учасників з усього світу – науковці, лікарі, керівники дослідницьких лабораторій, директори онкологічних центрів та інститутів, експерти в галузі досліджень і медичної сфери.

AACR – перша та найбільша асоціація в світі, яка займається фундаментальними дослідженнями раку, налічує понад 54 тис. членів у 130 країнах світу, видає 10 рецензованих наукових журналів, які входять до наукометричних баз Scopus та Web of Science. Місія AACR полягає в запобіганні та лікуванні раку за допомогою:

- досліджень;
- освіти;
- комунікації;
- співпраці;
- наукової політики та захисту прав пацієнтів і співробітників системи охорони здоров'я;
- фінансування досліджень раку.

Завдяки своїм програмам і проектам AACR сприяє дослідженню раку, починаючи від етіології, профілактики та діагностики, до поширення результатів новітніх досліджень і впровадження передових технологій лікування раку в клінічну практику.

Під час конгресу було обрано нового Президента AACR Philip D. Greenberg (<https://www.immunology.washington.edu/faculty/primary-joint-faculty/greenberg/>). Greenberg – всесвітньо визнаний новатор у галузі імунології раку, який зробив інноваційний внесок у дослідження реакції Т-клітин хазяїна на патогенні вірусні інфекції. Його робота сприяла вирішальному розумінню механізмів, за допомогою яких Т-клітини відрізняють пухлинні клітини від нормальних, розвитку підходів адаптивної Т-клітинної терапії при різних видах раку, включаючи лейкоз. Дослідження Greenberg показали, що CD4-позитивні хелперні Т-клітини працюють як спільно, так і незалежно від CD8-позитивних цитотоксичних Т-клітин для знищення пухлинних клітин. З того часу ця робота стала основою

для розробки методів лікування меланоми та лейкозу на пізніх стадіях.

Margaret Foti – головний виконавчий директор AACR, яка впродовж багатьох років координує активності, пов'язані з діяльністю асоціації, привітала українську делегацію, побажала плідної праці і запевнила в підтримці з боку асоціації.

До AACR входять 289 членів Академії AACR, 56 з яких є нобелівськими лауреатами. З одним з них мала честь зустрітися і наша делегація. Це James Allison ([https://en.wikipedia.org/wiki/James\\_P.\\_Allison](https://en.wikipedia.org/wiki/James_P._Allison)), який під керівництвом доктора філософії, заслуженого професора, онкоімунолога Ralf Reinsfeld досліджував лейкоцитарні антигени людини (HLA) і Т-клітини, а також вивчав роль білків HLA, які допомагають імунній системі відрізнити себе від чужорідних клітин. У 1977 р. Allison і його колега Н. Callahan повідомили в листі журналу Nature, що знайшли докази того, що імунна система не могла атакувати ракові клітини через асоціацію антигенів



з додатковими білками. Виявлення факторів, які пригнічують імунну атаку на ракові клітини, стало ключовим фактором для розробки імунотерапії проти раку з блокуванням контрольних точок. З того часу імунотерапія стала свого роду революцією в онкології.

У 1982 р. Allison вперше відкрив Т-клітинний рецептор. Його дослідження для з'ясування механізмів Т-клітинної відповіді було проведено в 1990-х рр. у Каліфорнійському університеті в Берклі. На початку 1990-х Allison показав, що CTLA-4 діє як інгібіторна молекула для обмеження реакції Т-клітин. У 1996 р. Allison першим показав, що блокада антитілами молекули-інгібітора Т-клітин (відомої як CTLA-4) може призвести до посилення протипухлинної імунної відповіді та відторгнення пухлини. Ця концепція блокування інгібіторних шляхів Т-клітин як спосіб розв'язання протипухлинної імунної відповіді та отримання клінічної користі стала основою для розробки інших препаратів, спрямованих на інгібіторні шляхи Т-клітин, які були названі імунотерапією. Ця робота зрештою призвела до клінічної розробки іпіліумабу, який був схвалений у 2011 р. FDA для лікування



С. Кожухов



О. Єфіменко

метастатичної меланоми. Allison займається молекулярною імунологією рецепторного комплексу Т-клітинного антигену, костимулюючих рецепторів та інших молекул, які беруть участь в активації Т-клітин. Він продовжує пошук сигналів, які призводять до диференціювання наївних Т-клітин, а також тих, що визначають, чи призведе залучення рецептора антигену до функціональної активації або інактивації Т-клітин. Цей підхід використовується для розробки нових стратегій лікування аутоімунних захворювань та імунотерапії раку. Останнім часом Allison зацікавився розумінням імунної відповіді у хворих на рак, які реагують на імунотерапію, і заснував платформу імунотерапії в онкологічному центрі MD Anderson для вивчення цього питання. Дружина Allison – Padmanee Sharma – також є видатним дослідником раку і працює в галузі імунотерапії раку в центрі раку MD Anderson ([https://en.wikipedia.org/wiki/Padmanee\\_Sharma](https://en.wikipedia.org/wiki/Padmanee_Sharma)).

Зараз AACR видає десять рецензованих журналів:

- 1) Blood Cancer Discovery;
- 2) Cancer Discovery;
- 3) Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention;
- 4) Cancer Research Communications;
- 5) Cancer Immunology Research;
- 6) Cancer Prevention Research;
- 7) Cancer Research;
- 8) Cancer Research Communications;
- 9) Clinical Cancer Research;
- 10) Molecular Cancer Therapeutics.

Українська делегація мала змогу зустрітися з редакційними колегами журналів. У результаті двосторонніх перемовин підписано меморандум про співробітництво, а саме – про допомогу українським вченим при підготовці до публікацій наукових праць у рецензованих виданнях AACR.

Robert Kruger, видавничий директор Cancer Discovery, був вражений героїзмом українських лікарів-онкологів, які попри виклики війни продовжують надавати кваліфіковану допомогу, у тому числі великій кількості внутрішньо переміщених осіб. Після зустрічі видавничих команд запропонував взяти інтерв'ю в Олені Єфіменко, метою якого було довести до світової наукової спільноти реалії життя, роботи, боротьби за краще майбутнє як пацієнтів з онкологічними захворюваннями, так і всієї України в умовах війни.

Paul Goldberg, редактор The Cancer Letter, завжди готовий допомогти українській делегації як у налагодженні контактів для подальшої співпраці, так і поширенні інформації про реалії життя українських онкологічних клінік, пацієнтів, лікарів та науковців.

Протягом конгресу учасники делегації мали змогу зустрітися з директорами провідних онкологічних установ, університетів та організацій, які займаються науковою, освітньою, медичною і дослідницькою діяльністю.

Також мали нагоду познайомитися з директором департаменту міжнародної співпраці AACR – Frederic Biemar та Bradley Miller.

Jonathan Chernoff із Fox Chase Cancer Center (<https://www.foxchase.org/jonathan-chernoff>) вразив своєю любов'ю





до України, знанням колядок та традицій, а також бажанням допомогти нашим науковцям у розвитку науки. З ним обговорили основні напрями співпраці (онлайн та очне навчання/стажування лікарів і молодих науковців, допомога в підготовці грантів).

Обговорили також можливі напрями співпраці з Joe Ramos (<https://www.louisianacancercenter.org/>), директором Центру дослідження раку в Луїзіані: навчання/стажування лікарів та науковців, допомога в написанні грантів.

Незабутня зустріч із Robert Winn та Dr. Kethy Tossas на заході на честь привітання новообраного Президента AACR — Philip Greenberg.

Robert Winn — директор онкологічного центру Університету співдружності Вірджинії (Massey Cancer Center), керує активностями щодо створення моделі 21-го століття для сприяння різноманітності, справедливості та розвитку співпраці онкологів, оптимізації результатів лікування онкологічних захворювань, включаючи міждисциплінарні підходи до дослідження диспропорцій раку.

Пріємно вразила зустріч із відомим композитором та виконавцем Terry Jordan (<https://www.linkedin.com/in/terry-jordan-b232b724b/>), який тричі переміг рак (рак горла, простати та лімфому) і став засновником благодійного фонду, що постійно інвестує в розвиток досліджень раку. Це ще раз підтверджує, що сучасні технології лікування раку надзвичайно ефективні й дають можливість повністю одужати.

Важливо, що спонсорські внески у розвиток досліджень раку роблять не тільки компанії, а і прості люди, громади, які інвестують кошти в AACR на постійній основі.

Дізнавшись про участь української делегації в конгресі, до нас підійшла уролог-онколог Laura Bukavina, яка тривалий час працює в Fox Chase Cancer Center. У перші дні повномасштабної війни вона разом зі своїм чоловіком прилетіла до Польщі, де вони як волонтери стали допомагати біженцям з України. Згодом налагодили трансфер та розміщення біженців, доставку медикаментів, обладнання. Долучили до гуманітарної допомоги ряд громадських організацій, фондів, започаткували збір коштів. Сьогодні Laura Bukavina допомагає організувати стажування українських онкологів у провідних клініках США.

Пріємно також було зустріти друзів з України, які тимчасово переїхали та удосконалюють свій науковий досвід у закладах США. Це Dina Rysayeva та Nataliia Verovka. Ми вдячні Dina, яка познайомила нас із директором Wafik El Deiry



та багатьма науковцями The Warren Alpert Medical School of Brown University (<https://bruog.med.brown.edu/about-us/people>).

Протягом 6 днів перебування в Орlando провели декілька зустрічей для обміну досвідом у мережі клінік Advent Health (<https://www.facebook.com/AdventHealth/videos/185817463861045>). Особливо цікавим був візит в онкологічний центр округу Орlando, медичне містечко в м. Селебрейшн та участь у Tumor Board під керівництвом Mark Socinsky, медичного директора клініки, провідного торакального хірурга-онколога (<https://www.adventhealthcancerinstitute.com/meet-our-cancer-team/mark-socinski>) та медичного директора торакального відділення Tarek Mekhail (<https://www.adventhealthcancerinstitute.com/meet-our-cancer-team/tarek-mekhail>). Це колегіальне обговорення складних випадків із демонстрацією візуалізуючих та цитологічних методів досліджень, з урахуванням архівних даних та попереднього

лікування, метою якого є прийняття єдиного правильного рішення.

Ми безмежно вдячні Bruce Haughey, провідному хірургу-онкологу, спеціалісту з раку голови, ший та основи черепа, включеному до списку найкращих лікарів-онкологів Америки та найкращих лікарів Америки з моменту його створення (<https://www.adventhealthresearchinstitute.com/team/bruce-haughey>), який у 1990-ті роки приїздив до України з гуманітарними медичними місіями, а тепер попросив своїх колег прийняти українську делегацію, що зробило можливим цей візит. У перерві між операціями він вийшов, щоб зустрітися з нашою групою та обговорити можливість приїзду на стажування клінічних онкологів з України в його відділ.

Також велику вдячність висловлюємо Mishell Athanase (<https://www.linkedin.com/in/michell-athanase-b283b97b/>), директору з розвитку співробітництва та нових ринків, за організацію оглядових турів ряду відділень та зустрічей з лікарями. Це відділення хіміотерапії, де ми ознайомилися з повним маршрутом пацієнта — від прийняття рішення, приготування розчинів для хіміотерапії з подвійним контролем якості, безпосередньо з процесом введення та моніторингу лікарських засобів, ведення документації, до закінчення курсу хіміотерапії. Вразила наявність у складі мультидисциплінарної команди відділення хіміотерапії музичного психолога. Все це спрямовано на індивідуалізований підхід до кожного пацієнта з метою його психосоціальної адаптації.

Також ми побачили відділення променевої терапії, де ознайомилися з найсучаснішим обладнанням, організацією робочих місць, безпекою як лікаря, так і пацієнта.

При кожному онкологічному центрі працює бібліотека для пацієнтів, де можна знайти інформацію про захворювання: симптоми, скарги, процес діагностики, види лікування, можливі ускладнення/побічні явища та шляхи їх подолання, дозволеною фізичною активністю, правильним харчуванням та тим, як дбати про себе, щоб якість життя не знижувалася. Пацієнт може взяти додому брошури і самостійно



ознайомитися з усіма питаннями, які його хвилюють і які виникають у нього в процесі лікування. Це істотно економить дорогий час лікаря, який буде зосереджений на прийнятті рішення про лікування, його контроль у процесі комплексної протипухлинної терапії.

Із самого початку, коли пацієнт вперше потрапляє в клініку з діагнозом рак, адміністратори надають йому повну інформацію про план обстеження і подальше лікування, видають кейс з необхідними матеріалами, брошурами, контактами. Будь-який візит у клініку відбувається в чітко визначений час, що унеможливає скупчення пацієнтів, збій графіку діагностичних чи лікувальних процедур. Тобто логістика і маршрут пацієнта настільки відпрацьовані, що все зосереджено на індивідуалізованому підході до кожного пацієнта, його комфорту, його адаптації та кінцевому результаті — продовженні життя та покращенні його якості.

Особливу увагу хочеться звернути на психосоціальну адаптацію пацієнтів. Це не тільки допомога психолога, реабілітолога, віддалений контакт із пацієнтом та моніторинг стану, а й можливість відвідувати СПА-центри, відкриті в багатьох онкологічних клініках. Це підбір протезів та одягу, наприклад, у разі видалення грудної залози; підбір зачіски та перуки з урахуванням алопеції. У СПА-центрах пацієнти мають можливість зробити лімфодренажний масаж, отримати консультацію щодо догляду за шкірою, волоссям, замовити манікюр, педикюр тощо. Причому якщо пацієнт не має коштів оплатити послуги СПА-центру, все покривається благодійними фондами, організаціями, донатами приватних осіб.

Таким чином, пацієнти з діагнозом рак є повноцінними членами суспільства, відчувають повне піклування про них, соціально адаптовані, а це відображається і на результатах лікування.

Медична допомога пацієнтам з онкологічними захворюваннями надається в рамках мультидисциплінарного підходу цілою командою фахівців (до неї входять медичний онколог, онколог-хірург, хіміотерапевт, променевий онколог, психолог, реабілітолог, соціальний працівник, вузькі спеціалісти, зокрема кардіоонкологи) за принципом лікування не тільки тіла, а й душі і серця.

Кардіоонкологія — це нова субспеціальність, яка стрімко розвивається протягом останнього десятиліття. Сучасні технології лікування раку істотно покращили виживаність хворих, однак зворотним боком прогресу лікування стали побічні явища. І саме кардіоваскулярні ускладнення є другою причиною летальних наслідків в онкологічних пацієнтів безпосередньо після самого онкологічного захворювання. Тому стратифікація ризику кардіоваскулярної токсичності до початку протипухлинного лікування, моніторинг у процесі лікування та після його завершення є важливою складовою виживання онкологічних пацієнтів. США є взірцем організації кардіоонкологічної допомоги, у кожному штаті існує Cardio-Oncology Program, інститути раку при MD Andersen, Clivend Clinic тощо навчають і сертифікують спеціалістів із кардіоонкології, розробляють необхідні рекомендації. Основне завдання кардіоонколога — дати можливість онкологу провести лікування в повному обсязі у встановлені терміни, навіть попри кардіоваскулярні ускладнення.



Важливу роль у менеджменті пацієнтів з онкологічними захворюваннями виконує медсестра, беручи на себе відповідальність за координацію маршруту пацієнта, моніторинг результатів аналізів та інших додаткових досліджень.

Американські онкологічні клініки, університети готові організувати стажування, навчання не тільки лікарів, а й медсестер та адміністраторів онкологічних установ.

Неперевершені враження залишилися від візиту в Інститут досліджень (м. Селебрейшн) при клініці <https://www.adventhealthresearchinstitute.com/research/translational-research/team>, де ми познайомилися з активною командою науковців, які проводять понад 500 досліджень на рік (<https://www.adventhealthresearchinstitute.com/partner>): сучасна лабораторія, де виконується забір матеріалу, тестування, обробка та зберігання за GLP, найновіше обладнання для проведення різноманітних досліджень (трансляційних, доклінічних, клінічних), а також власний біобанк. Старший менеджер лабораторії Joshua Smith з ентузіазмом провів невелику екскурсію та поділився інформацією, що пацієнти в США із задоволенням беруть участь у дослідженнях (доклінічних, клінічних), залишають зразки крові та інших біологічних рідин, тканин для біобанку та проведення досліджень, тому що вірять, що роблять свій внесок у розвиток науки й медицини і допомагають боротися з раком та іншими хронічними захворюваннями.



Відвідування конгресу AACR 2023 та численні зустрічі сприяли таким попереднім домовленостям:

- можливість стажування в провідних онкологічних клініках;
- участь в онкологічних конгресах, конференціях;
- навчання/сприяння науковим публікаціям у наукометричних журналах;
- навчання в підготовці аплікацій на отримання грантів;
- адаптація онкологічних рекомендацій для України.

Впевнені, що започаткована співпраця з провідними установами, організаціями та клініками допоможе удосконалити надання допомоги хворим на рак, започаткувати освітню й наукову співпрацю для розвитку досліджень раку в Україні та покращити рівень діагностики і лікування раку, а також якість життя онкологічних пацієнтів.

# Лейоміома матки

## Стандарти медичної допомоги

**Стандарти медичної допомоги «Лейоміома матки», розроблені на засадах доказової медицини, упорядковують питання організації медичної допомоги, методи діагностики та лікування лейоміоми матки різної локалізації. Стандарти медичної допомоги розроблені на основі клінічної настанови «Лейоміома матки», яка ґрунтується на принципах доказової медицини, з урахуванням сучасних міжнародних рекомендацій, відображених у клінічних настановах, а саме: клінічна практична настанова Товариства акушерів-гінекологів Канади «Ведення лейоміоми матки» (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC) Clinical Practice Guideline The management of Uterine Leiomyomas, 2015); настанова практичного комітету Американського товариства репродуктивної медицини «Видалення м'іом у безсимптомних пацієнток для поліпшення фертильності та/або зменшення частоти викиднів» (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (ASRM) Removal of myomas in asymptomatic patients to improve fertility and/or reduce miscarriage rate: a guideline, 2018); настанова британського Національного інституту охорони здоров'я і удосконалення медичної допомоги «Високоінтенсивний черезшкірний фокусований ультразвук з ультразвуковою навігацією для лікування симптомної лейоміоми матки: вказівки щодо інтервенційних процедур» (The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Ultrasound-guided high-intensity transcutaneous focused ultrasound for symptomatic uterine fibroids: Interventional procedures guidance, 2019).**

Необхідно зазначити, що застосування деяких лікарських засобів, що продемонстрували достатню ефективність у клінічних дослідженнях при лікуванні певної категорії пацієнток із лейоміомою матки (ЛМ), в Україні може бути обмеженим через відсутність відповідних показань в інструкції для медичного застосування, затвердженій Міністерством охорони здоров'я (МОЗ) України. Відповідно до статті 44 Закону України «Основи законодавства України про охорону здоров'я», лікарські засоби, які перебувають на розгляді в установленому порядку, але ще не допущені до застосування, та незареєстровані лікарські засоби можуть використовуватися в інтересах вилікування особи тільки за умови отримання письмової згоди й інформування пацієнта або його законного представника про мету, методи, побічні ефекти, можливий ризик та очікувані результати лікування.

### Організація надання медичної допомоги при лейоміомі матки

У більшості випадків медична допомога жінкам з ЛМ надається амбулаторно. За наявності показань до оперативного лікування пацієнтки з ЛМ направляються до закладу охорони здоров'я (ЗОЗ), що надає спеціалізовану медичну допомогу.

### Обґрунтування

Терміни «лейоміома», «фіброміома», «міома» є синонімами і позначають поширену пухлину матки, яку виявляють у 70-80% жінок, котрі досягли 50-річного віку. Поширеність захворювання збільшується з віком і досягає максимуму у віці 40-50 років.

ЛМ — це моноклональна пухлина, що виникає з гладеньком'язової тканини матки (тобто міометрію). Це доброякісне новоутворення, яке складається з неупорядкованих міофіброblastів, заглиблених у велику кількість позаклітинного матриксу, що становить значну частину об'єму пухлини.

ЛМ може рости, залишатися стабільною та/або регресувати, наприклад, у постменопаузі.

### Критерії якості медичної допомоги

#### Обов'язкові

1. Існують локально узгоджені письмові документи, що координують та інтегрують медичну допомогу для забезпечення діагностики та лікування пацієнток з ЛМ.

2. Наявний задокументований індивідуальний план обстеження та лікування ЛМ, узгоджений з пацієнткою, членами сім'ї/особами, які здійснюють догляд за нею.

3. Пацієнтки і, за згодою, члени сім'ї/особи, які здійснюють догляд за нею, забезпечуються у доступній формі інформацією щодо стану пацієнтки, плану обстеження, лікування та подальшого спостереження.

#### Бажані

З метою своєчасної діагностики ЛМ лікар акушер-гінеколог проводить щорічне гінекологічне обстеження за інформованою згодою жінки.

### Діагностика лейоміоми матки

Діагноз лейоміоми матки встановлюють на підставі скарг, анамнестичних даних, загального, гінекологічного обстеження та даних інструментальних методів досліджень.

### Обґрунтування

У багатьох жінок ЛМ має безсимптомний перебіг і діагностується випадково при гінекологічному обстеженні або інструментальними методами.

ЛМ може проявлятися клінічно, в тому числі аномальними матковими кровоточами (АМК; наприклад, тяжкі, нерегулярні й тривалі маткові кровотечі), і, як наслідок, залізодефіцитною анемією; компресійними симптомами, пов'язаними з великими розмірами пухлини (наприклад, за рахунок здавлювання органів малого таза — кишечника та сечового міхура — можуть спостерігатися обструктивні симптоми у вигляді закрелів, здуття кишечника, спазмів, збільшення частоти сечовипускання й інших дизуричних розладів тощо); болем у нижніх відділах живота, попереку, нижніх кінцівках;

диспареунією, а також безпліддям і невиношуванням вагітності.

Ускладненнями ЛМ є перекрут лейоміоми на ніжці, ішемія та некроз вузла, пролапс субмукозної лейоміоми через шийку матки, синдром хронічного тазового болю.

### Критерії якості медичної допомоги

#### Обов'язкові

1. Діагностика ЛМ включає оцінку клінічних ознак, збір анамнезу, аналіз даних загального фізикального та гінекологічного обстеження, ультразвукове дослідження (УЗД) органів малого таза (табл. 1 і 2).

2. Скринінг на рак шийки матки та біопсія ендометрія проводяться згідно з чинними галузевими стандартами медичної допомоги.

3. За наявності АМК обстеження здійснюється відповідно до чинних галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я.

4. Діагностика залізодефіцитної анемії у жінок з ЛМ проводиться згідно з чинними стандартами медичної допомоги.

5. Перелік обстежень перед хірургічним лікуванням ЛМ визначається лікарем залежно від обсягу хірургічного втручання та клінічного стану пацієнтки.

6. Передопераційна оцінка при ЛМ включає стратифікацію ризику та належне використання інструментальних методів діагностики.

#### Бажані

1. При безсимптомній лейоміомі матки проводиться обстеження для виявлення симптомів, які можуть бути пов'язані з ЛМ, і ознак росту пухлини: гінекологічний огляд, загальний аналіз крові та УЗД органів малого таза.

2. Для діагностики складних і множинних лейоміом матки, за підозри на лейоміосаркому виконують МРТ органів малого таза.

3. При підозрі на лейоміосаркому матки проводиться консультація лікаря гінеколога-онколога.

### Лікування лейоміоми матки

Лікування ЛМ включає медикаментозні, неексцизійні, хірургічні методи та їх комбінації з урахуванням симптоматики, розмірів і локалізації вузлів, віку, потреб та бажання пацієнтки зберегти фертильність або матку.

Тактику лікування обирають залежно від локалізації, розмірів, кількості, типу вузлів лейоміоми та мети лікування.

Терапія спрямована на зменшення вираженості симптомів, стабілізацію та зменшення розмірів вузлів лейоміоми, збереження фертильності (за бажанням жінки) та запобігання розвитку ускладнень.

У жінок, які бажають зберегти матку або підвищити фертильність, методом вибору за інформованою згодою є міомектомія, однак це не виключає можливості повторного оперативного втручання і рецидиву ЛМ.

Гістеректомія є радикальним методом лікування ЛМ, який застосовується у пацієнтки після реалізації репродуктивних планів за відсутності бажання зберегти матку.

Тип	Код	Характеристика
Субмукозна	0	Підслизова міома на ніжці
	1	Виступає в порожнину матки на понад 50%
	2	Виступає в порожнину матки менше ніж на 50%
	3	Інтрамуральна міома, яка контактує з ендометрієм
Інша	4	Інтрамуральна
	5	Субсерозно-інтрамуральна – виступає у червну порожнину менше ніж на 50%
	6	Субсерозно-інтрамуральна – виступає у червну порожнину на понад 50%
	7	Субсерозна міома на ніжці
	8	Специфічна міома (наприклад, цервікальна)
Гібридна (змішана)		Залучені як ендометрій, так і серозна оболонка. У коді зазначають дві цифри через дефіс: перша вказує на частину вузла, пов'язану з ендометрієм, друга – на частину вузла, яка розташована ближче до серозної оболонки
	2-5	Підслизові та субсерозні, кожен вузол з меншим ніж половина діаметра в ендометрії та черевній порожнині відповідно

Метод обстеження	Діагностичні ознаки
Загальні	
З'ясування скарг	<ul style="list-style-type: none"> <li>• маткові кровотечі – початок, тривалість, об'єм</li> <li>• слабкість, запаморочення (при АМК і тяжкій залізодефіцитній анемії)</li> <li>• біль і дискомфорт у животі – початок, тривалість, характер, іррадіація болю, фактори полегшення або посилення болю</li> <li>• збільшення живота, часті позиви до сечовипускання, закрепи</li> <li>• безпліддя</li> </ul>
Збір анамнезу	<p>Анамнез захворювання:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• коли вперше виявили ЛМ</li> <li>• попереднє лікування та його ефективність, динаміка захворювання</li> </ul> <p>Акушерсько-гінекологічний анамнез:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• оцінка менструального циклу та дата останньої менструації, кількість і результати вагітностей, методи контрацепції</li> </ul> <p>Анамнез життя:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• спадковість (наявність ЛМ у матері та сестер), шкідливі звички, оперативні втручання на органах малого таза та черевної порожнини</li> </ul>
Об'єктивне обстеження	Будова тіла, визначення індексу маси тіла; блідість шкірних покривів і слизових оболонок може свідчити про наявність анемії
Гінекологічне обстеження	Зміни розмірів, форми та консистенції матки
Інструментальні	
УЗД (трансвагінальне та/або трансабдомінальне, сольова або контрастна соногістерографія)	<p>Рекомендовано при описі лейоміом під час виконання УЗД використовувати класифікацію FIGO. Мінімальний набір даних для опису лейоміоми:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• оцінка загальних розмірів та об'єму матки</li> <li>• оцінка кількості вузлів ЛМ (1, 2, 3, 4 або більше 4), якщо така візуалізація недоступна, можна вказати оцінку розмірів матки, еквівалентну «Х» тижнів вагітності</li> <li>• локалізація вузлів ЛМ (передня, задня стінки, ліве, праве ребро матки) і розташування у вертикальній площині: верхня половина, нижня половина або в обох</li> <li>• розміри найбільшого вузла лейоміоми за наявності множинних вузлів</li> <li>• зв'язок між вузлом ЛМ та ендометрієм з використанням системи класифікації FIGO (типи лейоміом 0, 1, 2, 3, 2-5 класифікуються як субмукозні ЛМ)</li> </ul>
Магнітно-резонансна томографія (МРТ) органів малого таза	Використовується у складних випадках при множинних ЛМ для диференційної діагностики ЛМ та лейоміосаркоми
Комп'ютерна томографія органів малого таза	Має обмежену цінність у визначенні розташування лейоміом відносно ендометрія або міометрію
Офісна діагностична гістероскопія	Гістероскопія – стандартний метод розмежування ЛМ типів 2 і 3, при цьому оцінка має здійснюватися на найнижчому тиску рідини, що сприяє візуалізації деформації порожнини матки й ендометрія

**Обґрунтування**

Симптомна ЛМ значно порушує загальний стан, працездатність і якість життя жінки. До 50% лейоміом симптомні й мають значний соціальний та економічний вплив.

ЛМ може бути причиною зниження фертильності, невиношування вагітності, передчасних пологів, неправильного положення та тазового передлежання плода, акушерських кровотеч.

Оскільки в останні десятиріччя ЛМ частіше виявляють у молодих жінок із репродуктивними планами, більшої актуальності набувають органозберігальні технології лікування. Прийняття рішення про хірургічне лікування має ґрунтуватися на оцінці переваг і ризиків кожного методу, що необхідно обговорити з пацієнткою під час планування втручання. У разі доцільності поєднання методів лікування ЛМ необхідно обґрунтувати кожен із них, етапність, можливі ускладнення.

Перевагами лапароскопічного підходу порівняно з лапаротомним є менша крововтрата, зменшення післяопераційного болю, менша кількість загальних ускладнень, швидше відновлення та значні косметичні переваги. Однак лапароскопічна міомектомія зазвичай потребує більше часу для виконання і вимагає додаткової підготовки, хірургічного досвіду та спеціалізованого обладнання. Роботасистована міомектомія може спростити лапароскопічне ушивання порівняно зі звичайною

лапароскопією, але пов'язана з довшою тривалістю операції та вищими витратами.

ЛМ на сьогодні – найпоширеніше показання до гістеректомії у світі. Однак ця операція асоціюється зі значною захворюваністю, смертністю, остаточною втратою дітородної функції і є економічним тягарем для системи охорони здоров'я.

**Критерії якості медичної допомоги****Обов'язкові**

1. Метод лікування обирається за інформованою згодою пацієнтки залежно від наявних симптомів, типу, локалізації, розмірів і кількості вузлів ЛМ, віку жінки та репродуктивних планів відповідно алгоритму ведення пацієнтки з ЛМ (рис.).

2. При субмукозних ЛМ 0, 1 або 2 типу для пацієнток з АМК, безпліддям, невиношуванням вагітності, репродуктивними планами гістероскопічна резекція є методом лікування першого вибору.

3. При пролапсі субмукозної лейоміоми через шийку матки вагінальна міомектомія виконується незалежно від наявності симптомів.

4. При інтрамуральних або субсерозних ЛМ для жінок з АМК, безпліддям і репродуктивними планами здійснюється лапароскопічна або лапаротомна міомектомія.

5. Жінкам з АМК, болем та/або компресійними симптомами призначають консервативне медикаментозне лікування із застосуванням антифібринолітиків (транексамова кислота), нестероїдних протизапальних препаратів, комбінованих пероральних контрацептивів, прогестагенів, у тому числі внутрішньоматкової системи з левоноргестрелом 52 мг, агоністів ГнРГ, оперативне лікування або поєднання цих методів.

6. Лікування залізодефіцитної анемії, безпліддя та невиношування вагітності при ЛМ проводиться відповідно до чинних галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я.

7. У жінок репродуктивного віку, які не бажають зберегти фертильність і/або матку, та у пацієнток у постменопаузі лапароскопічна, лапаротомна чи вагінальна тотальна гістеректомія з матковими трубами або з придатками матки є остаточним лікуванням симптомної ЛМ.

8. При хірургічному лікуванні ЛМ обов'язкове патогістологічне дослідження операційного матеріалу.

9. Переливання крові та її компонентів проводиться згідно з чинними галузевими стандартами у сфері охорони здоров'я.

10. Періопераційна антибіотикопрофілактика при хірургічному лікуванні ЛМ здійснюється відповідно до чинних галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я.

11. Профілактика венозного тромбоемболізму при хірургічному лікуванні ЛМ відповідає чинним галузевим стандартам у сфері охорони здоров'я.

**Бажані**

1. При субмукозних лейоміомах, які є множинними, або на широкій основі, або діаметром >3 см, доцільно включити в інформовану згоду пацієнтки ймовірність двоетапної гістероскопічної резекції для повного видалення вузлів. При збереженні симптомів ЛМ через 2-4 місяці після гістероскопічної резекції перед другим етапом лікування слід повторно оцінити розміри, кількість і розташування субмукозних вузлів ЛМ.

2. З метою покращення умов проведення операції як передопераційну підготовку можна використовувати агоністи ГнРГ, особливо при великих розмірах пухлини та наявності анемії.

3. При хірургічному лікуванні ЛМ слід уникати морцеляції у разі підозри на злоякісну пухлину.

4. При лапаротомній або лапароскопічній міомектомії бажано використовувати механічні та/або медикаментозні методи зменшення крововтрати.

5. Після лапароскопічної або лапаротомної міомектомії у пацієнток з репродуктивними планами слід планувати вагітність не раніше ніж через 6 місяців після операції.

6. ЕMBOLІЗАЦІЮ маткових артерій та ФУЗ-абляцію використовують як малоінвазивні методи лікування симптомної ЛМ. ЕMBOLІЗАЦІЯ маткових артерій може використовуватися і як монометод лікування ЛМ, і як метод підготовки до міомектомії чи гістеректомії з метою зменшення інтраопераційних ризиків.

**Індикатори якості медичної допомоги****Наявність у закладі охорони здоров'я клінічного маршруту пацієнта з лейоміомою матки**

Індикатор ґрунтується на положеннях Стандартів медичної допомоги «Лейоміома матки».

Цей індикатор характеризує організаційний аспект запровадження сучасних медико-технологічних документів у регіоні. Якість надання медичної допомоги пацієнтам, відповідність надання медичної допомоги вимогам клінічного маршруту пацієнта, відповідність клінічного маршруту пацієнта чинним Стандартам медичної допомоги цим індикатором висвітлюватися не може, але для аналізу зазначених аспектів необхідне його обов'язкове запровадження у ЗОЗ.

Бажаний рівень значення індикатора: 2023 рік – 90%; 2024 рік і подальший період – 100%.

Затверджено наказом МОЗ України  
від 25.01.2023 р. № 147.  
Дата оновлення стандартів – 2028 рік.

Друкується у скороченні.

Текст адаптовано й уніфіковано відповідно до стандартів тематичного випуску Медичної газети «Здоров'я України». Повний текст за посиланням: [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/01/43352-dn\\_147\\_25012023\\_dod.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/01/43352-dn_147_25012023_dod.pdf).

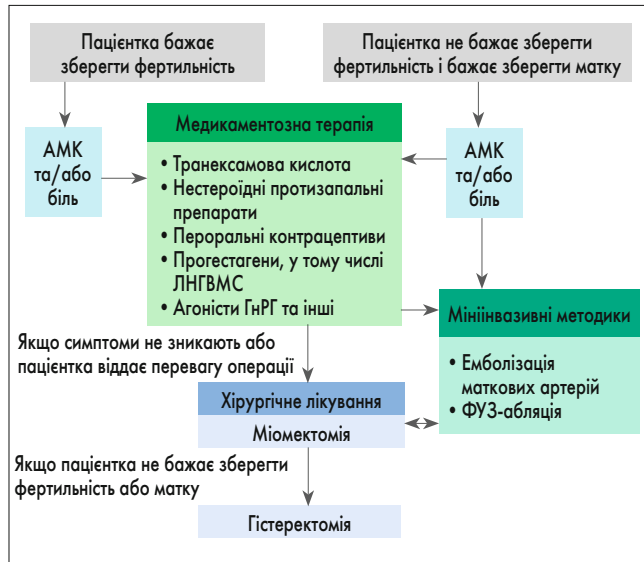


Рис. Алгоритм ведення пацієнток з ЛМ залежно від репродуктивних планів

ЛНГВМС – левоноргестреловмісна внутрішньоматкова система;  
ГнРГ – гонадотропін-рилізінг-гормон; ФУЗ – фокусований ультразвук.

# Анкета читача



## Здоров'я України

### Для нас важливо знати вашу думку!

Анкету також можна заповнити тут:



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

Назвіть три найкращі матеріали номера.

1. ....
2. ....
3. ....

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?

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.....

# Досвід і перспективи трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин: що відомо?

Трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК) є одним із важливих досягнень у наданні медичної допомоги пацієнтам зі злоякісними новоутвореннями крові. Проте, враховуючи тривалий період відновлення імунітету, особливо після застосування хімотерапії високої інтенсивності для пригнічення кровотворення у реципієнта й зокрема Т-лімфоцитів, частим ускладненням аlogenної ТГСК є розвиток опортуністичної цитомегаловірусної (ЦМВ) інфекції. У рамках III конференції Української асоціації дитячої онкології/гематології, яка відбулася 7 та 8 квітня, про досвід і перспективи ТГСК, а також про актуальність проблеми посттрансплантаційних інфекційних ускладнень розповів доктор медичних наук, професор Каролінського інституту (м. Стокгольм, Швеція) Пер Лунгман (Per Ljungman).

— За даними Європейського товариства трансплантації крові та кісткового мозку (EBMT), кількість виконаних ТГСК у 694 європейських центрах з 2019 по 2021 рік щорічно неухильно зростає. При цьому у 2021 році частка аlogenних та аутологічних ТГСК становила 42 і 58% відповідно. І незважаючи на зниження частоти проведення ТГСК через пандемію SARS-CoV-2, про яку повідомлялося в опитуванні 2020 року, загальна кількість трансплантацій у 2021 році знову зросла на 4,5% (на 5,4% аlogenних та 3,9% аутологічних ТГСК). Отже, зменшення трансплантаційної активності, яке спостерігалось в 2020 році, ймовірно, через пандемію SARS-CoV-2, не продовжилось в 2021 році попри пандемію, а кількість виконаних трансплантацій у 2021 році майже досягла такої, як до пандемії у 2019 році.

Зміни відбулися й у підході до вибору донора. Зокрема, на сьогодні у Європі поширеністю набуває метод гаплоідентичної ТГСК, тоді як частота виконання трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові дещо зменшилась.

**Одним із вагомих досягнень у галузі трансплантології є вдосконалення профілактики й лікування гострої та хронічної реакції трансплантат проти хазіяна (РТПХ), що значно покращило профіль безпеки аlogenної ТГСК та, відповідно, сприяло значному збільшенню кількості пацієнтів, яким виконується ця процедура.**

Стрімке зростання кількості виконаних трансплантацій, а також прогрес у стратегіях індукції ремісії та посттрансплантаційної підтримуючої терапії пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями зумовили виникнення нових факторів ризику розвитку гострої РТПХ та появу нових груп високого ризику, як-от: наявність родинного донора з принаймні однією невідповідністю в одному з локусів гена *HLA* чи неродинного донора з принаймні однією невідповідністю в одному з локусів *HLA*, похилий вік реципієнта, посттрансплантаційна підтримуюча терапія, терапія інгібіторами імунних контрольних точок і аутологічна ТГСК в анамнезі, а також наявність доброякісних гематологічних захворювань.

Проте якою є плата за посттрансплантаційну регенерацію імунної системи? За даними Центру міжнародних досліджень трансплантації крові та кісткового мозку (CIBMTR), застосування циклофосфаміду у посттрансплантаційний період підвищує ризик занесення ЦМВ-інфекції в організм серопозитивних реципієнтів аlogenного трансплантата гемопоетичних стовбурових клітин і безрецидивної смертності. Окрім цього, ЦМВ-інфекція асоційована з високою частотою розвитку хронічної РТПХ у реципієнтів ТГСК, що нівелює протекторний ефект циклофосфаміду.

У дослідженні, у якому вивчали ефективність і безпеку використання руксолітинібу для лікування гострої стероїдорезистентної РТПХ, частота інфікування ЦМВ була дещо вищою у досліджуваній групі порівняно з контрольною (26 проти 21%; R. Zeiser et al., 2020), тоді як при застосуванні цього препарату у пацієнтів із хронічною РТПХ різниці у частоті виникнення ЦМВ-інфекції між основною та контрольною групами не було (R. Zeiser et al., 2021). Однак більшість пацієнтів в обох дослідженнях отримували протигрибкові та протипневмоцистні препарати, а також ацикловір або валацикловір з профілактичною метою.

**Відомо, що вплив ЦМВ на виживаність реципієнтів гемопоетичних клітин є мультифакторним і включає цитопатологічні зміни, які виникають на тлі реплікації вірусу, розвиток ЦМВ-захворювання, а також токсичність противірусних препаратів. При цьому лікування підтвердженого ЦМВ-захворювання неефективне й асоціюється зі зростанням смертності серед пацієнтів з вираженою імуносупресією після ТГСК.**

Стратегії моніторингу ЦМВ-інфекції та преємптивної терапії широко застосовуються у реципієнтів гемопоетичних клітин та рідше у реципієнтів солідних органів. Натомість стратегія профілактики ЦМВ-інфекції є поширеною серед реципієнтів солідних органів і лише нещодавно була запропонована реципієнтам гемопоетичних клітин.

У ретроспективному когортному дослідженні із залученням ЦМВ-серопозитивних реципієнтів аlogenного трансплантата гемопоетичних стовбурових клітин було встановлено, що віремія ЦМВ асоціюється з підвищенням загального ризику смерті протягом перших 60 днів після аlogenної ТГСК і його зниженням після 60-го дня (M.L. Green та співавт., 2016). Тому важливим компонентом посттрансплантаційної терапії є профілактика розвитку ЦМВ-інфекції.

У міжнародному багаточетровому подвійно засліпленому рандомізованому клінічному дослідженні III фази, проведеному у 67 центрах 20 країн, було продемонстровано, що на 24-му тижні після трансплантації рівень смертності з усіх причин був нижчим у групі лєтермовіру (препарат **Превіміс**), ніж у групі плацебо. При цьому статистично значущих відмінностей між частотою виникнення побічних явищ у групах лєтермовіру та плацебо не відмічалось (S. S. Dadwal et al., 2023).

Як відомо, механізм дії лєтермовіру полягає у пригніченні комплексу ЦМВ ДНК-термінази. Тому під час лікування лєтермовіром у крові чи плазмі пацієнтів часто виявляється вільна ДНК ЦМВ у невеликій кількості, що свідчить про абортивний перебіг захворювання.

**У цьому аспекті важливе значення має рання ініціація профілактичного застосування лєтермовіру (в день трансплантації або наступного дня), яка дозволяє зменшити частоту визначення ДНК ЦМВ. З метою виявлення активації ЦМВ у пацієнтів щотижня за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) контролюють рівень ДНК ЦМВ. Прийом препарату не відмінюють, доки вірусне навантаження не досягне 2000 ОД/л (поріг нижчий, кров якщо пуповинна або наявна тяжка РТПХ).**

Нещодавно були представлені результати рандомізованого плацебо-контрольованого подвійно засліпленого клінічного дослідження III фази, у якому оцінювали ефективність і безпеку профілактичного застосування лєтермовіру протягом 200 днів після аlogenної ТГСК у групі ЦМВ-серопозитивних реципієнтів. Згідно з отриманими даними, продовження профілактичного застосування лєтермовіру впродовж 200 днів демонструє кращі результати порівняно із плацебо щодо зниження частоти розвитку клінічно значущої ЦМВ-інфекції у ЦМВ-серопозитивних реципієнтів аlogenного трансплантата гемопоетичних стовбурових клітин. Смертність з усіх причин з 14-го по 48-й тиждень після аlogenної ТГСК становила 8,3% у групі лєтермовіру і 8,1% у групі плацебо. Частота виникнення побічних явищ у групах лєтермовіру та плацебо достовірно не відрізнялася.



П. Лунгман

**Важливо відмітити, що проведення моніторингу ЦМВ-інфекції та преємптивної терапії широко варіює залежно від центру, у якому проводиться ТГСК. Зокрема, це стосується частоти моніторингу, особливостей виконання ПЛР-діагностики та ТГСК, популярності пацієнтів тощо. На сьогодні немає належних досліджень, у яких би було доведено перевагу тієї чи іншої стратегії.**

Згідно з настановою щодо ведення пацієнтів з ЦМВ-інфекцією та гемобластозами після трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин Європейської конференції з інфекцій при лейкемії (2017), преємптивна терапія у першій лінії розглядається як стандартна стратегія профілактики ЦМВ-інфекції після аlogenної ТГСК. З цією метою можна застосовувати ганцикловір, фоскарнет або валганцикловір. Вибір препарату залежить від часу після ТГСК, ризику токсичності та попередньо використаних противірусних лікарських засобів (P. Ljungman et al., 2019).

Незважаючи на те що ця стратегія демонструє хороші результати у групі пацієнтів стандартного ризику, навіть на тлі профілактичного лікування у клінічній практиці часто спостерігається реактивація ЦМВ-інфекції. Це особливо характерно для пацієнтів групи високого ризику та може асоціюватися із недостатньою ефективністю доступних противірусних препаратів.

Окрім цього, тривале (>6 тижнів) застосування противірусних препаратів, наростання вірусного навантаження або персистуюче виявлення ЦМВ-інфекції впродовж >2 тижнів після завершення повного курсу противірусного лікування ганцикловіром або валганцикловіром, прогресування захворювання, а також такі клінічні передумови, як деплеція Т-лімфоцитів, ЦМВ-серопозитивність і погане відновлення імунітету після ТГСК, є факторами ризику резистентності до противірусних препаратів.

У другій та третій лініях преємптивної терапії рекомендовано розглянути можливість використання альтернативних противірусних препаратів, як-от цидофовіру, комбінації ганцикловіру та фоскарнету, а також таких препаратів, як лєфлуномід або артезунат.

**Отже, належна профілактика ЦМВ-інфекції та ЦМВ-захворювання у ЦМВ-серопозитивних реципієнтів аlogenного трансплантата гемопоетичних стовбурових клітин лєтермовіром дозволяє запобігти їх розвитку та покращити виживаність пацієнтів після аlogenної ТГСК. Доведено ефективність лєтермовіру (Превіміс) у дозі 480 мг 1 раз на добу перорально або внутрішньовенно (чи у дозі 240 мг 1 раз на добу за додаткового прийому циклоспорину) з метою профілактики у ЦМВ-серопозитивних реципієнтів з раннього періоду після аlogenної ТГСК під час приживлення трансплантата до 200-го дня після процедури.**

## Довідка ЗУ

В Україні препарат Превіміс (лєтермовір) зареєстровано у формі таблеток по 240 мг № 28 (РП UA/19269/01/01) та концентрату для приготування розчину у флаконі № 1, 240 мг (20 мг/мл; РП UA/19168/01/01). Клінічна користь лєтермовіру у профілактиці реактивації ЦМВ-інфекції та розвитку ЦМВ-захворювання у дорослих ЦМВ-серопозитивних реципієнтів аlogenного трансплантата гемопоетичних стовбурових клітин, а також рекомендації щодо розгляду можливості укладення договору керованого доступу з компанією MSD були оприлюднені 26 червня 2022 року в опублікованому Висновку уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій.

Підготувала **Ольга Гуйванюк**



# PREVYMIS®

Letermovir

**R+** означає —  
**У ГРУПІ РИЗИКУ**  
реактивації **ЦМВ** інфекції<sup>1</sup>

**Єдиний\* інгібітор ЦМВ**  
**ДНК-термінази для**  
**профілактики реактивації**  
**цитомегаловірусної інфекції**  
**та захворювання**  
**ЦМВ у дорослих**  
**ЦМВ-серопозитивних**  
**реципієнтів [R+]**  
**алогенного ТГСК<sup>2</sup>**

**Настанови ECIL 2017 р.:**  
**рекомендації (рівень доказовості 1A)**  
**щодо профілактики ЦМВ**  
**у реципієнтів [R+] алогенного ТГСК<sup>3</sup>**



ECIL — Європейська конференція з питань інфекцій при лейкозах, ТГСК — трансплантат гемопоеитичних стовбурових клітин, ЦМВ — цитомегаловірус  
Література:

\* За даними Державного реєстру лікарських засобів України на 11.11.2022.

1. Takenaka K, Nishida T, Asano-Mori Y, et al. Cytomegalovirus reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is associated with a reduced risk of relapse in patients with acute myeloid leukemia who survived to day 100 after transplantation: the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation Transplant-related Complication Working Group. Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21(11):2008-2016. doi:10.1016/j.bbmt.2015.07.019 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Превіміс. РП UA/19168/01/01. UA/19269/01/01 3. Ljungman P, De La Camara R, Robin C et al. Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). Lancet Infect Dis 2019; 19(8):e260-e272.

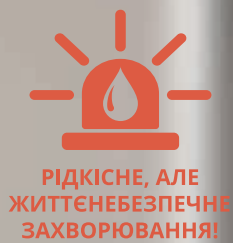
**Ключова інформація про безпеку препарату ПРЕВІМІС, лєтермовір, РП UA/19168/01/01, UA/19269/01/01.** Letermovir Selected Safety Information

**Показання.** Лікарський засіб Превіміс призначений для профілактики реактивації цитомегаловірусної (ЦМВ) інфекції та захворювання ЦМВ у дорослих ЦМВ-серопозитивних реципієнтів [R+] алогенного трансплантата гематопоетичних стовбурових клітин (ТГСК). **Протипоказання:** Гіперчутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин, перелічених у розділі «Склад»; одночасне застосування з пімізидом; одночасне застосування з алкалоїдами ріжків; одночасне застосування з препаратами звіробію (Нурегісум рефератум); коли лєтермовір застосовується у комбінації з циклоспорином; одночасне застосування дабігатрану, аторвастатину, симвастатину, розувастатину або пітавастатину протилоказане. **Особливості застосування.** Мониторинг ДНК ЦМВ. Безпека та ефективність застосування лєтермовіру встановлена для пацієнтів із негативним результатом тесту на ДНК ЦМВ до початку профілактики. ДНК ЦМВ контролювали щотижня до 14-го тижня після трансплантації, а потім два рази на тиждень до 24-го тижня. У випадках клінічно значущої ДНК-емії ЦМВ або захворювання на ЦМВ профілактику лєтермовіром припиняли і проводили стандартну превентивну терапію (РЕТ) або розпочинали лікування. У пацієнтів, у яких була розпочата профілактика лєтермовіром, а згодом визнано позитивним тест ДНК ЦМВ, профілактику можна продовжувати, якщо не було відповідності критеріям РЕТ. Ризик виникнення побічних реакцій або зменшення терапевтичного ефекту внаслідок взаємодії з іншими лікарськими засобами. Одночасне застосування препарату Превіміс та певних лікарських засобів може призвести до відомих або потенційно значущих взаємодій, а деякі з них можуть призвести до: клінічно значущих побічних реакцій внаслідок збільшення експозиції супутніх лікарських засобів або лєтермовіру; значного зниження концентрації супутнього лікарського засобу у плазмі крові; до зменшення терапевтичного ефекту супутнього ефекту. **Взаємодія з лікарськими засобами.** Препарат Превіміс слід обережно застосовувати з лікарськими засобами, які є субстратами СYP3A з вузьким терапевтичним діапазоном (наприклад, альфентаніл, фентаніл та хінідин), оскільки одночасне застосування може призвести до збільшення концентрації субстратів СYP3A у плазмі крові. Рекомендується ретельний моніторинг та/або корекція дози субстратів СYP3A, що застосовуються одночасно. Як правило, рекомендується посилений моніторинг рівнів циклоспоринолу, такролімусу, сиролімусу у перші 2 тижні після початку та закінчення застосування лєтермовіру, а також після зміни способу застосування лєтермовіру. Лєтермовір є помірним індуктором ферментів та транспортерів. Індукція може спричинити зниження плазмових концентрацій деяких метаболізованих та транспортваних лікарських засобів. Тому для вориконазолу рекомендується проводити терапевтичний лікарський моніторинг. Слід уникати одночасного застосування дабігатрану через ризик зниження його ефективності. Лєтермовір може підвищувати плазмові концентрації лікарських засобів, що транспортуються OATP1B1/3, таких як статини. Для препарату Превіміс, концентрат для розчину для інфузії: Введення через стерильний вбудований поліетерсульфоновий (ПЕС)-фільтр з діаметром пор 0,2 мкм або 0,22 мкм. Превіміс, концентрат для розчину для інфузії, може містити невелику кількість дрібних напівпрозорих або білих частинок препарату. Введення розведеного розчину Превіміс завжди вимагає використання стерильного вбудованого ПЕС-фільтра з діаметром пор 0,2 мкм або 0,22 мкм, незалежно від того, чи видно ці частинки препарату у концентраті чи у розведеному розчині. **Допоміжні речовини.** Препарат Превіміс, концентрат для розчину для інфузії, 240 мг, містить 23 мг (або 1,0 ммоль) натрію на флакон. Це слід враховувати пацієнтам, які застосовують дієту з контрольованим вмістом натрію. Для препарату Превіміс, у формі таблеток, вкриті плівковою оболонкою: Допоміжні речовини. Препарат Превіміс містить лактози моногідрат. Пацієнти з рідкісними спадковими станами непереносимості галактози, загальною недостатністю лактази або мальабсорбцією глюкози-галактози не повинні приймати цей препарат. Кожна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, по 240 мг містить 4 мг лактози (у вигляді моногідрату). Це слід враховувати при застосуванні лікарського засобу хворим на цукровий діабет. Лікарський засіб містить менше ніж 1 ммоль натрію (23 мг) на дозу, тобто практично вільний від натрію. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Вагітність. Немає даних про застосування лєтермовіру вагітним жінкам. Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність. Препарат Превіміс не рекомендується застосовувати вагітним та жінкам репродуктивного віку, які не використовують засоби контрацепції. Годування груддю. Невідомо, чи виводиться лєтермовір з грудним молоком. Наявні фармакодинамічні/токсикологічні дані щодо тварин показують, що лєтермовір проникає у грудне молоко. Не можна виключити ризик для новонароджених/немовлят. Потрібно прийняти рішення про припинення грудного вигодовування або припинення/утримання від терапії препаратом Превіміс, беручи до уваги користь грудного вигодовування для дитини та користь терапії для жінки. **Фертильність.** Вплив на фертильність самок щурів не спостерігався. Необоротна тестикулярна токсичність та погіршення фертильності спостерігалися у самців щурів, але не спостерігалися у самців мишей та мавп. **Діти.** Безпека та ефективність застосування препарату Превіміс пацієнтам віком до 18 років не встановлені. **Побічні реакції.** Побічні реакції, про які найчастіше повідомлялось та які виникали найчастіше у 1% пацієнтів групи препарату Превіміс і з більшою частотою, ніж при застосуванні плацебо: нудота (7,2%), діарея (2,4%) та блювання (1,9%). Найчастіше повідомлялося про такі побічні реакції, що призвели до припинення застосування препарату Превіміс: нудота (1,6%), блювання (0,8%) та біль у животі (0,5%). Побічні реакції, що спостерігалися у пацієнтів, які отримували препарат Превіміс у клінічних дослідженнях. Нечасто: гіперчутливість, зниження апетиту, дисгевзія, головний біль, вертиго, підвищення рівня АЛТ, підвищення рівня АСТ, спазми у м'язах, підвищення рівня креатиніну крові, втома, периферичний набряк, абдомінальний біль. Часто: нудота, діарея, блювання.

**Перед призначенням лікарського засобу, будь ласка, ознайомтесь з чинною інструкцією для медичного застосування. Компанія MSD не рекомендує застосування лікарських засобів інакше, ніж це передбачено в чинній інструкції для медичного застосування.**

Для повідомлення про небажані явища при застосуванні лікарських засобів компанії MSD, зателефонуйте нам +38 044 393 74 80 або напишіть на [pharmacovigilance.ukraine@cis@merck.com](mailto:pharmacovigilance.ukraine@cis@merck.com). Якщо у Вас виникли питання з медичної інформації про продукцію компанії MSD, напишіть нам на [froc.ukraine.cis@merck.com](mailto:froc.ukraine.cis@merck.com). Матеріал призначений виключно для фахівців сфери охорони здоров'я. Для розповсюдження/демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів та для розміщення в спеціалізованих медичних виданнях.

UA-CYT-00006 Матеріал затверджений: 11.2022 Матеріал дієсний до: 11.2023



РІДКІСНЕ, АЛЕ  
ЖИТТЕНЕБЕЗПЕЧНЕ  
ЗАХВОРЮВАННЯ!

АНОМАЛЬНА КРОВОТЕЧА?  
НЕ ЗВОЛІКАЙТЕ!  
НАПРАВТЕ ДО ГЕМАТОЛОГА!

ВПІЗНАЙТЕ СИМПТОМИ —

ВРЯТУЙТЕ ЖИТТЯ!<sup>1-4</sup>

## 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

