



Онкологія

Гематологія

Хіміотерапія



№ 3 (82) 2023 р.
10 200 примірників*
Передплатний індекс 37634



Доктор медичних наук,
професор
Сергій Клименко

**Гострий мієлоїдний лейкоз
із мутацією FLT3 :
особливості захворювання
і роль інгібіторів FLT3**

Читайте на сторінці **18**



Доктор медичних наук,
професор
Ірина Крячок

**Сучасні підходи
до профілактики та лікування
венозної тромбоемболії
у практиці лікаря-онколога**

Читайте на сторінці **14**



Лікар-гематолог, онколог,
медичний психолог
Євген Куцевий

**Роль психологічної підтримки
у комплексному лікуванні
онкологічних захворювань**

Читайте на сторінці **26**



Inspiration Family

**Cancer Survivors Day:
святкування маленьких
і великих перемог**

Читайте на сторінці **5**



Подія

**III Наукова конференція
УКАДОГ – UNITY дитячих
онкологів і гематологів**

Читайте на сторінці **21**

КІТРУДА®

(пембролізумаб) інфузія 100 мг, МСД

MSD
MSD Oncology

КЛЮЧ ДО БІЛЬШИХ МОЖЛИВОСТЕЙ У ЛІКУВАННІ ВАШИХ ПАЦІЄНТІВ:

КІТРУДА® ПОКАЗАНА ДЛЯ 18 ТИПІВ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН¹



Посилання: 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Кітруда®, Р.П. № UA/116209/01/01, наказ МОЗ України № 43 від 11.01.2022 р. Компанія MSD не рекомендує застосування лікарських засобів інакше, ніж це передбачено в діючій інструкції для медичного застосування. Перед застосуванням лікарського засобу, будь ласка, ознайомтесь з чинною інструкцією для медичного застосування.

КІТРУДА®. Склад: діюча речовина: pembrolizumab; 1 мл концентрату містить 25 мг пембролізумабу; 1 флакон (4 мл концентрату містить 100 мг пембролізумабу. **Протипоказання.** Тяжка гіперчутливість до діючої речовини (пембролізумабу) або будь-якої допоміжної речовини препарату. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Офіційні дослідження фармакокінетичної взаємодії інших лікарських засобів із пембролізумабом не проводилися. Оскільки пембролізумаб виводиться з системи кровообігу за допомогою катаболізму, метаболічні взаємодії з іншими препаратами не очікуються. **Передозування.** Немає інформації про передозування препарату Кітруда®. **Побічні реакції.** Імуноопосередковані побічні реакції, включаючи серйозні та летальні випадки, спостерігалися у пацієнтів, які отримували препарат Кітруда®. Імуноопосередковані побічні реакції можуть виникати під час або після припинення лікування: імуноопосередкований пневмоніт, імуноопосередкований коліт, імуноопосередкований гепатит, надниркова недостатність, гіпофізит, порушення функції щитовидної залози, цукровий діабет 1 типу, імуноопосередкований нефрит і порушення функції нирок, тяжкі шкірні реакції: бульозний пемфігоїд. **Побічні реакції, пов'язані з проведенням інфузії:** Препарат Кітруда® може бути причиною розвитку тяжких або загрозливих для життя побічних реакцій, пов'язаних з проведенням інфузії, включаючи гіперчутливість і анафілаксію, про що повідомлялося у 0,2% пацієнтів, які отримували цей лікарський засіб. Ембріофетальна токсичність: препарат Кітруда® може негативно впливати на плід при застосуванні вагітним жінкам. Проконсультуйте жінку щодо потенційного ризику для плода. Проконсультуйте жінку репродуктивного віку щодо використання високоєфективних засобів контрацепції у період лікування препаратом Кітруда® і протягом 4 місяців після введення останньої дози застосування у період вагітності або годування груддю. **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.** Діти. Безпеку та ефективність препарату Кітруда® як монотерапії встановлено для дітей з cHL, PMBCL, MCC, пухлинно з MSH-N та раком з TMB-N. Застосування препарату Кітруда® дітям за цими показаннями підтверджено доказами належного рівня і добре контрольованих досліджень застосування препарату Кітруда® дорослим з додатковими даними фармакокінетики та безпеки у дітей. Пембролізумаб може мінімально впливати на здатність керувати транспортним засобом і користуватися іншими механізмами. Після застосування пембролізумабу повідомлялося про втому. **Виробник.** Шерінг-Плау Лабо Н.В., Бельгія/Schering-Plough Labo NV, Belgium. Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Індустріпарк 30, Хейст-оп-ден-Берг, 2220, Бельгія/Industriepark 30, Heist-op-den-Berg, 2220, Belgium. РП: UA/116209/01/01 Наказ МОЗ №43 від 11.01.2022. Термін дії РП:з 01.08.2017 по 01.08.2022. Матеріал призначений виключно для фахівців сфери охорони здоров'я та пацієнтів, яким лікар призначив препарат компанії MSD Кітруда®. Для розповсюдження/демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів. Для розміщення в спеціалізованих медичних виданнях. Для розповсюдження електронною поштою.

Для повідомлення про небезпечні явища при застосуванні лікарських засобів компанії MSD, зателефонуйте нам +38 044 393 74 80 або напишіть на pharmacovigilance.ukraine@msd.com. Якщо у Вас виникли питання з медичної інформації про продукцію компанії MSD, напишіть нам на medinfo@msd.com. Ця інформація надає компанія MSD в якості професійної підтримки фахівцям сфери охорони здоров'я. Матеріал затверджений: лютий 2022. Матеріал дієвий до: лютий 2024. Авторські права © [2020] ТОВ «МСД Україна». Всі права захищені. Може розповсюджуватися у необмеженій кількості копій, ТОВ «МСД Україна». Адреса: вул. Амосова, 12, Бізнес-центр «Горизонт Парк», корп. 1, 3 поверх, м. Київ, Україна, 03038, тел./факс: +38 044 393 74 80. www.msd.ua UA-KEY00261

MSD



КАЛКВЕНС
(акалабрутиніб) капсули 100 мг

КАЛКВЕНС – впевненість на шляху до успіху

Нове покоління БТКі для вискоелективного
лікування ХЛЛ на всіх етапах захворювання:

на **79%**

зниження ризику прогресування або смерті при монотерапії КАЛКВЕНС у раніше нелікованих пацієнтів з ХЛЛ порівняно зі схемою обінутузумаб + хлорамбуцил¹
(BP = 0,21 (95 % ДІ: 0,15-0,30), p<0,0001)

ХЛЛ

на **76%**

зниження ризику прогресування або смерті при монотерапії КАЛКВЕНС у пацієнтів з р/р ХЛЛ порівняно зі схемою бендамустин + ритуксімаб²
(BP = 0,24 (95 % ДІ: 0,16-0,38), P<0,0001)



Висока селективність щодо БТК з новим профілем безпеки для пацієнта^{3,4}

БТК – тирозинкіназа Брутона, БТКі – інгібітор тирозинкінази Брутона, ХЛЛ – хронічний лімфоцитарний лейкоз, р/р – рецидивуючий/рефрактерний, BP – відносний ризик, ДІ – довірчий інтервал.
1. Sharman J. P. et al. Presented at: American Society for Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; June 3-7, 2022. 2. Jurczak W. et al. Poster presented at: ASCO; June 3-7, 2022; Chicago, Illinois.
3. Wu J. et al. Journal of Hematology & Oncology, 2016; 9(21),1-4. 4. Byrd J. C. et al. Journal of clinical oncology, 2021; 39(31), 3441-3452.

Коротка інформація щодо медичного застосування препарату КАЛКВЕНС (акалабрутиніб) 100 мг.

Фармакотерапевтична група: Антинеопластичні засоби. Інгібітори протейнінази. Склад: діюча речовина: acalabrutinib; 1 тверда капсула містить акалабрутинібу 100 мг. **Показання.** Калквенс показаний як монотерапія або в комбінації з обінутузумабом для лікування дорослих пацієнтів із раніше не лікованим хронічним лімфоцитарним лейкозом (ХЛЛ). Калквенс показаний як монотерапія для лікування дорослих пацієнтів із хронічним лімфоцитарним лейкозом (ХЛЛ), які отримали принаймні один курс терапії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин, зазначених у розділі «Склад». Побічні реакції. Більшість побічних реакцій відповідали критеріям 1 або 2 ступеня тяжкості. Найбільш частими ($\geq 20\%$) побічними реакціями будь-якого ступеня, про які повідомлялося у 1040 пацієнтів, які отримували лікарський засіб Калквенс як монотерапію, були інфекція (66,7%), головний біль (37,8%), діарея (36,7%), утворення синців (34,1%), м'язово-скелетний біль (33,1%), нудота (21,7%), втомлюваність (21,3%), кашель (21%) і висип (20,3%). Найбільш частими ($\geq 5\%$) побічними реакціями 3 ступеня тяжкості та вище були інфекція (17,6%), лейкопенія (14,3%), нейтропенія (14,2%) та анемія (7,8%). Детальний опис побічних реакцій наведено у повній інструкції для медичного застосування препарату. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована доза становить 100 мг акалабрутинібу двічі на добу (що відповідає загальній добовій дозі 200 мг). Див. інформацію про дозування в інструкції для медичного застосування обінутузумабу. Інтервал між дозами повинен становити приблизно 12 годин. Терапію лікарським засобом Калквенс необхідно продовжувати до прогресування захворювання або виникнення неприйнятної токсичного ефекту. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Акалабрутиніб і його активний метаболіт переважно метаболізуються ферментом 3A4 цитохрому P450 (CYP3A4), і обидві речовини є субстратами P-глікопротеїну (P-gp) та білка резистентності раку молочної залози (BCRP). Для отримання більш детальної інформації перед призначенням слід ознайомитись з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Упаковка.** По 6 твердих капсул у блистері; по 10 блистерів у картонній коробці або по 8 твердих капсул у блистері; по 7 блистерів у картонній коробці. **Регістраційні посвідчення** UA/19138/01/01, термін дії з 23.12.2021 по 23.12.2026. Текст складено відповідно до Інструкції для медичного застосування препарату КАЛКВЕНС, затвердженої Наказом МОЗ України №162 від 27.01.2023. **Ця інформація для лікарів.** Призначена тільки для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах 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/astrazeneca-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/astrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть опцію «запит медичної інформації»). Також, запит можна відправити електронною поштою: Ukraine-Medinfo@astrazeneca.com

Калквенс – торгова марка, власність компанії АстраЗенека.

© AstraZeneca 2017–2023

За повною інформацією звертайтеся до ТОВ «АстраЗенека Україна»
01033, м. Київ, вул. Сім'ї Прахових, 54, тел. 391 52 82, факс 391 52 81

AstraZeneca

Інноваційні стратегії в лікуванні хронічної лімфоцитарної лейкемії у пацієнтів групи високого ризику: роль таргетних препаратів

Хронічна лімфоцитарна лейкемія (ХЛЛ) є одним з найпоширеніших типів лейкемії у дорослих. Незважаючи на досягнення в лікуванні ХЛЛ, наразі зберігаються певні проблеми у веденні пацієнтів цієї групи, зокрема, неефективність стандартних схем хіміоімунотерапії (ХІТ) у пацієнтів з несприятливим прогнозом, нетривалістю відповіддю на застосування традиційних препаратів та швидким прогресуванням хвороби. Стратифікація пацієнтів на групи ризику та призначення індивідуалізованої терапії з використанням таргетних препаратів сьогодні є ключовим аспектом ведення пацієнтів з ХЛЛ на різних етапах захворювання. У рамках сателітного симпозиуму «Сучасні перспективи в лікуванні пацієнтів з В-клітинною хронічною лейкоцитарною лейкемією» провідні експерти галузі обговорили нагальні питання ведення пацієнтів з ХЛЛ, фокусуючи увагу на ефективності застосування таргетних препаратів.



Завідувачка науково-дослідного відділення хіміотерапії гемобластозів та ад'ювантних методів лікування ДНП «Національний інститут раку» (м. Київ), доктор медичних наук, професор Ірина Анатоліївна Крячок представила своє бачення проблем діагностики та лікування ХЛЛ

в Україні.

— ХЛЛ — найпоширеніший тип лейкемії у дорослих, який є значною соціальною проблемою для активної та працездатної частини населення. Статистичні дані Великої Британії (2016–2018 рр.) свідчать, що ХЛЛ складає найбільшу частку у загальній структурі лейкемії — 38%, тоді як інші типи лейкемії менш поширені. Найбільша кількість випадків ХЛЛ реєструється в осіб старшої вікової групи — 70–74 роки (CRUK, 2022).

ХЛЛ визначається як гетерогенне захворювання, що пояснюється різними генетичними абераціями, виявленими у пацієнтів (E. Campo, 2018). При цьому генетичні аберації — одні з найсильніших прогностичних маркерів, які впливають на рішення щодо вибору лікування, оскільки їх наявність асоціюється з незадовільною відповіддю та нижчими показниками виживаності пацієнтів. Наприклад, пацієнти без цитогенетичних аберацій у середньому живуть близько 10,5 року, в той час як у пацієнтів з позитивним мутаційним статусом гена *TP53* медіана загальної виживаності (ЗВ) складає 2,6 року.

Цитогенетичні аберації в В-клітинах крові мають понад 80% первинних пацієнтів з ХЛЛ (H. Dohner, 2000; V. Eichhorst, 2021; T. Zenz, 2008). Відповідно до сучасних даних, частота окремих генетичних аберацій складає 57–60% у разі відсутності мутантного статусу *IGHV*, 17–20% — при *Del(11p)*, 4–12% — при мутації *TP53* та 4,0–8,5% — *Del(17p)* (J. Delgado, 2017; M. Grever, 2007). Міжнародні рекомендації регламентують, що генетичні маркери високого ризику визначені як фактори, які мають негативне прогностичне значення для пацієнтів з ХЛЛ, відповідно перед початком першої лінії терапії рекомендовано провести тести на їх виявлення (M. Hallek, 2018). Важливо також зазначити, що згідно з національним протоколом, тестування на наявність *Del(17p)* слід обов'язково виконувати перед початком

кожної лінії лікування, і від його результатів залежить вибір схеми терапії.

На вибір стратегії лікування пацієнта з ХЛЛ також впливає фізичний статус і коморбідність пацієнта, зокрема оцінюються вік, здатність до фізичної активності та функція нирок (K. Rai, 2007; NCCN, 2020; F. Salvi, 2008). Пацієнти із задовільним загальним станом можуть отримувати інтенсивну терапію, і ключовою метою лікування в такому випадку є досягнення глибокої ремісії захворювання. Пацієнтам з незадовільним фізичним станом може бути рекомендована паліативна допомога. Фізичний статус і наявність супутніх захворювань також можуть бути використані для прогнозування перебігу захворювання у пацієнтів з ХЛЛ. При аналізі цих показників рекомендовано використовувати Кумулятивну шкалу оцінки захворювань (CIRS; M.D. Miller, 2016; P. Cramer, 2011). Сучасні дані свідчать, що супутні хвороби підвищують токсичність лікування, а також смертність, пов'язану з лікуванням і захворюванням, і можуть вплинути на вибір та дотримання плану лікування (P. Thuniges, 2008; M.E. Namaker, 2012).

При веденні пацієнтів з ХЛЛ вкрай важливо також оцінити стадію ХЛЛ та визначити прогностичний індекс. Нині в усьому світі для встановлення стадії захворювання у пацієнтів з ХЛЛ використовують дві системи — Rai і Binet. Обидві системи є простими та ефективними методами для полегшення діагностики та стратифікації прогнозу ХЛЛ (P. Cramer, 2011; NCCN, 2016; V. Eichhorst, 2011). Ще одним важливим інструментом прогнозування ХЛЛ є Міжнародний прогностичний індекс (CLL-IPI), який включає оцінку віку, клінічної стадії, мутаційного статусу та цитогенетичних аберацій, а також рівня бета-2-мікроглобуліну.

В останні роки підходи до терапії ХЛЛ зазнали значних змін, що пов'язано з появою нових класів препаратів, які представлені інгібіторами тирозинкінази Брутона (Bryton tyrosine kinase — ВТК), фосфоінзитид-3-кінази (phosphoinositide 3'-kinase — PI3K) та антиапоптозного білка В-клітинної лімфоми (anti-apoptotic B-cell lymphoma 2 protein — BCL-2). Важливо зазначити, що за рекомендаціями Європейського товариства медичної онкології (2022) ХІТ призначають лише пацієнтам за відсутності немутантного статусу *IGHV*, мутації *TP53* та *Del(17p)*, тоді як пацієнтам групи високого ризику із вказаними абераціями рекомендовано терапію таргетними препаратами.



Сучасний погляд на діагностику та диференційну діагностику ХЛЛ представив лікар-гематолог Медичного центру CitiDoktor, керівник Центру гематології, хіміотерапії гемобластозів та трансплантації кісткового мозку КЛ «Феофанія» ДУС, завідувач кафедри клінічної лабораторної діагностики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук, професор Сергій Вікторович Клименко.

— ХЛЛ має складний патогенетичний механізм розвитку та прогресування, що включає різні молекулярні та клітинні шляхи. Це відкриває можливості для вибору декількох варіантів терапевтичного впливу. Важливо вказати, що визначення точного прогнозу перебігу ХЛЛ може бути проблематичним, оскільки потребує врахування всіх супутніх факторів, а також побажань самого пацієнта. Відповідно до наявних рекомендацій, алгоритм діагностики ХЛЛ включає кілька етапів, які допомагають встановити правильний діагноз і вибрати оптимальну стратегію лікування. Перший етап — діагностика захворювання. ХЛЛ визначається як наявність ≥ 5000 В-лімфоцитів у периферичній крові протягом ≥ 3 міс. Наступним етапом є проведення імунофенотипування — найважливіший аналіз для підтвердження діагнозу ХЛЛ, оскільки дає змогу виявити специфічні білки на клітинній поверхні (наприклад, CD6, CD19, CD20 та CD23), щоб диференціювати ХЛЛ від інших лейкемій.

Третій етап діагностики передбачає тестування на хромосомні аберації та мутації генів. Мутаційний статус та цитогенетичні аберації є важливими прогностичними показниками, оскільки не лише допомагають визначити відповідь на лікування, а й впливають на вибір терапії. Найбільш поширеними хромосомними абераціями, що спостерігаються при ХЛЛ, є *Del(17p)*, *Del(11p)*, трисомія 12-ї хромосоми та *Del(13p)* (M. Hallek, 2018). Виявлення генетичних аберацій при ХЛЛ включає використання різних методів, таких як конвенційне каріотипування, флуоресцентна гібридизація *in situ* (FISH) та секвенування наступного покоління (NGS). FISH може бути використана для виявлення характерних генетичних змін, таких як делеції або трисомії. NGS, або секвенування нового покоління, дає можливість детально проаналізувати генетичну складову ХЛЛ та ідентифікувати точні мутації в специфічних генах, таких як *p53*, *IGHV*, що допомагає встановити ризик і відповідь на лікування.

За сучасними рекомендаціями визначення генетичних аберацій, зокрема *Del(17p)*/мутації генів *TP53* та *IGHV*, слід проводити у всіх пацієнтів з ХЛЛ. Ці генетичні маркери важливі для оцінювання прогнозу захворювання та вибору оптимального підходу до лікування. *Del(17p)* або мутація гена *TP53* вказують на гірший прогноз і скорочення виживаності пацієнтів з ХЛЛ. Пацієнти з цими абераціями часто мають рефрактерність до стандартних терапевтичних режимів. Мутаційний статус *IGHV* також має прогностичне значення при ХЛЛ. Вони дають змогу розподілити пацієнтів на групи низького, проміжного або високого ризику прогресування захворювання. Отже,

визначення генетичних аберацій і мутацій є важливим для ідентифікації цих пацієнтів та розробки альтернативних терапевтичних стратегій, таких як використання таргетних препаратів. У клінічній практиці вибір терапії має ґрунтуватися на результатах аналізу щодо наявності або відсутності генетичних аберацій. Загальновідомо, що пацієнти з *Del(17p)*/мутацією *TP53* погано відповідають на ХІТ, краще — на інгібітори ВТК, PI3K та BCL-2 (M. Hallek, 2018). Крім того, *Del(17p)*/мутації *TP53* можуть сформуватися під час хвороби, тому генетичний аналіз необхідно виконувати перед кожною наступною лінією терапії.



На питанні стратифікації пацієнтів з уперше встановленим діагнозом ХЛЛ у своїй доповіді зупинилася провідний науковий співробітник науково-дослідного відділення хіміотерапії гемобластозів та ад'ювантних методів лікування ДНП «Національний інститут раку»

(м. Київ), кандидат медичних наук Ірина Борисівна Титоренко.

— Завдяки успіхам сучасної медицини виживаність пацієнтів з ХЛЛ значно покращилася. Але найбільший прогрес у терапії стався за останні 20 років, коли після впровадження нових класів препаратів підвищилася не лише виживаність хворих молодого віку, а й старшого (≥ 74 роки), з численними супутніми захворюваннями. Покращення виживаності пацієнтів також відобразилося і на стратегіях їх ведення, зокрема на меті, яку клініцисти хочуть досягнути. У минулому головною метою був контроль захворювання, сьогодні ж терапія спрямована на досягнення мінімальної залишкової хвороби (minimal residual disease — MRD), яка є ознакою глибокої ремісії та пов'язана з кращим прогнозом, збереженням якості життя пацієнтів та низькою токсичністю. Крім того, в майбутньому очікується, що стратегія лікування ХЛЛ зміниться в напрямку досягнення повного одужання, передбачатиме не використання ХТ, а комбінацій нових препаратів.

Наразі в Україні при лікуванні первинних пацієнтів з ХЛЛ широко використовуються декілька опцій. Однією з них є комбінована ХТ із включенням ритуксимабу, циклофосфаміду і флударабіну (FCR). Ця схема протягом багатьох років була стандартом лікування молодих пацієнтів з ХЛЛ без супутньої патології, забезпечувала ЗВ у 85–95% залежно від включення ритуксимабу. При цьому повна молекулярна відповідь на фоні застосування FCR відзначалася лише у невеликої частини пацієнтів — від 27 до 52% (M. Hallek, 2010). Ще одна опція, яка зараз широко використовується при терапії ХЛЛ, — комбінація бендамустіну і ритуксимабу. Вона може бути менш ефективною за попередню схему, але й менш токсична (V. Eichhorst, 2016). Для пацієнтів похилого віку з коморбідною патологією часто використовується комбінація хлорамбуцилу з ритуксимабом або обінутузумабом, оскільки ця комбінація має меншу токсичність (V. Goede, 2018).

Важливо врахувати, що рецидиви ХЛЛ після лікування досить поширені — виникають майже у 70% хворих, особливо з цитогенетичними абераціями. Відповідно до результатів сучасних досліджень, в перші 2 роки частота розвитку рецидиву складає близько 75–80% на тлі лікування ритуксимабом і хлорамбуцилом, 65–70% — на тлі терапії FCR (V. Goede, 2014; S. Stilgenbauer, 2014). Крім того, ЗВ у хворих із цитогенетичними абераціями є нижчою порівняно з пацієнтами без таких аберацій (S. Stilgenbauer, 2014).

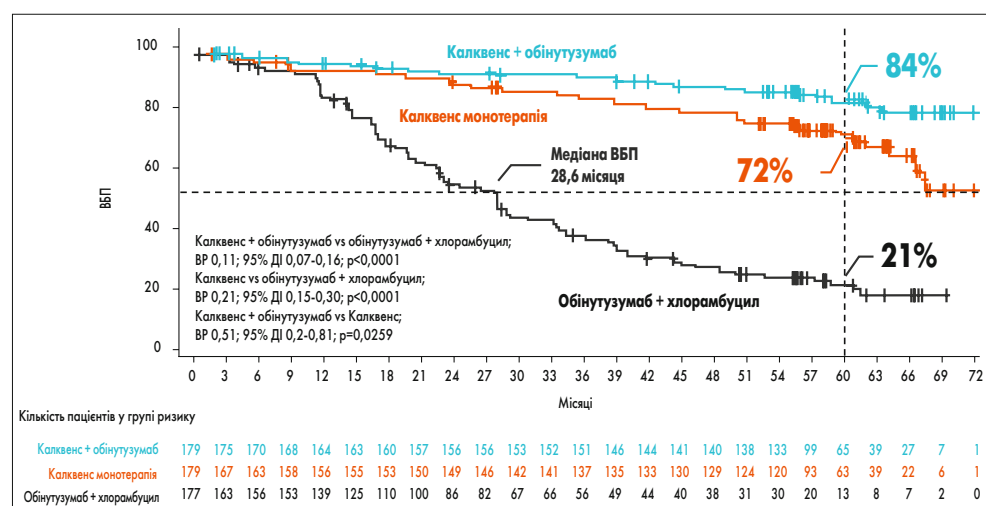


Рис. 1. ВБП у дослідженні ELEVATE-TN

Продовження на стор. 4.

Інноваційні стратегії в лікуванні хронічної лімфоцитарної лейкемії у пацієнтів групи високого ризику: роль таргетних препаратів

Продовження. Початок на стор. 3.

Використання нових таргетних препаратів та їх комбінацій значно покращило віддалені результати лікування ХЛЛ порівняно зі схемами ХТ, особливо у підгрупах пацієнтів високого ризику. Результати численних досліджень демонструють перевагу таргетних препаратів над стандартними схемами щодо виживаності без прогресування (ВБП), ЗВ, частоти повної відповіді і MRD (K. Fischer, 2019; C. Moreno, 2019; J.P. Sharman, 2020; J.A. Burger, 2015). З урахуванням доведеної ефективності та безпеки таргетних препаратів сьогодні схеми без застосування ХТ (chemo-free) включені до міжнародних протоколів лікування ХЛЛ. Вони стали альтернативою традиційним схемам із ХТ і рекомендуються для пацієнтів, які є придатними до такого лікування.

Однією з найпоширеніших chemo-free схем є таргетні препарати, зокрема інгібітори ВТК (наприклад, ібрутиніб, акалабрутиніб) чи інші таргетні засоби, спрямовані на конкретні молекулярні мішені в клітинах ХЛЛ. Ці препарати можуть бути ефективними для контролю хвороби і мають меншу токсичність порівняно з ХТ. Однак вибір оптимального режиму лікування для кожного пацієнта залежить від багатьох факторів, включаючи стадію хвороби, генетичні характеристики, наявність специфічних мутацій та інші індивідуальні чинники. Тому рішення про використання chemo-free схеми слід приймати з урахуванням конкретної ситуації.

В Україні схеми ХТ продовжують відігравати значну роль у лікуванні ХЛЛ через кращу доступність, але їх не слід застосовувати у пацієнтів з Del(17p), щоб не сприяти селекції резистентних клонів.

Препаратом нового покоління інгібіторів ВТК є акалабрутиніб (Калквенс, AstraZeneca Pharmaceuticals LP). Він відрізняється від інгібіторів ВТК першого покоління, таких як ібрутиніб, тим, що спрямовано пригнічує лише кінази сімейства TEC, чим значно зменшує частоту побічних ефектів (J. Wu, 2016; T. Barf, 2017; K. Isaac, 2020).

Нещодавно було представлено результати дослідження ELEVATE-TN, у яке включали пацієнтів з раніше не лікованою ХЛЛ (n=535). Учасників рандомізували на три групи залежно від отриманої терапії: група акалабрутиніб + обінутузумаб (n=179), група монотерапії акалабрутинібом (n=179) та група обінутузумаб + хлорамбуцил (n=177). Характеристики пацієнтів, включених до дослідження: похилий вік, III або IV стадія за Rai та цитогенетичні аномалії/мутаційний статус (Del(17p), Del(11p), мутації TP53, IGHV). За отриманими результатами, на тлі монотерапії акалабрутинібом у 72% пацієнтів не було прогресування через 60 міс. При використанні комбінації акалабрутинібу з обінутузумабом ВБП складала 84% через 60 міс терапії (рис. 1). У групі порівняння (обінутузумаб + хлорамбуцил) тільки 21% хворих не мали рецидиву (J.P. Sharman, 2022). Результати оцінювання ВБП залежно від мутаційного статусу та цитогенетичних аномалій продемонстрували, що наявність факторів ризику у пацієнтів з ХЛЛ не знижує ефективність акалабрутинібу. Згідно

з отриманими даними, ефективність акалабрутинібу не залежить від мутаційного статусу IGHV, TP53, наявності/відсутності цитогенетичних аномалій (Del(17p)).

Препарат також продемонстрував сприятливий профіль безпеки. За даними дослідження ELEVATE-TN, при застосуванні акалабрутинібу реєстрували лише незначні побічні явища (ПЯ) 1 та 2 ступеня тяжкості, які включали головний біль, діарею, втому та ін. Отже, результати сучасних досліджень свідчать, що застосування акалабрутинібу (Калквенс) в першій лінії терапії у монорежимі у пацієнтів з ХЛЛ групи високого ризику забезпечує високу ВБП незалежно від мутаційного статусу та наявності цитогенетичних аномалій.



Про вибір терапії при рецидиві ХЛЛ або рефрактерності до попереднього лікування розповів провідний науковий співробітник відділення гематології ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України» (м. Львів), кандидат медичних наук **Леся Миронович Лукавецький**.

— Клінічний досвід демонструє, що терапія ХЛЛ є складним завданням та може стати викликом для фахівців, оскільки дуже часто у пацієнтів розвивається рецидив захворювання. Цей процес є еволюційний, відомий як селекція клонів. Здебільшого рецидив захворювання виникає через недостатню ефективність або застарілу схему лікування. Накопичення мутацій спричиняє прогресування ХЛЛ, появу нових тяжких симптомів, а клінічний перебіг стає більш агресивним (F.T. Awan, 2018; G. Fabbri, 2016). Спроби пригнічувати клони, чутливі до попередньої лінії терапії, можуть виявитися марними, оскільки з'являються нові клони, що не реагують на другу лінію лікування. Цей процес може повторюватися з третьою, четвертою та подальшими лініями терапії, призводячи до поступового прогресування захворювання або навіть до його трансформації в більш агресивну форму лімфоми (синдром Ріхтера).

Завдяки напрацюванням сучасної медицини лікування ХЛЛ постійно вдосконалюється, спрямовуючись на покращення результатів та підвищення якості життя пацієнтів. Сьогодні існує три тренди в терапії ХЛЛ. Першим є уникнення ХТ, якщо це можливо, і використання альтернативних нецитостатичних препаратів. Другим трендом є відмова від стаціонарного лікування та його заміна на амбулаторне або денні стаціонарні процедури. Такий підхід має багато переваг, зокрема, зменшує навантаження на систему охорони здоров'я та покращує якість життя пацієнтів. Третім важливим трендом — розроблення таблетованих форм лікарських засобів, що сприяє зручності їх застосування та зменшенню необхідності в ін'єкціях та інших маніпуляціях, полегшує лікування і покращує дотримання режиму прийому препаратів.

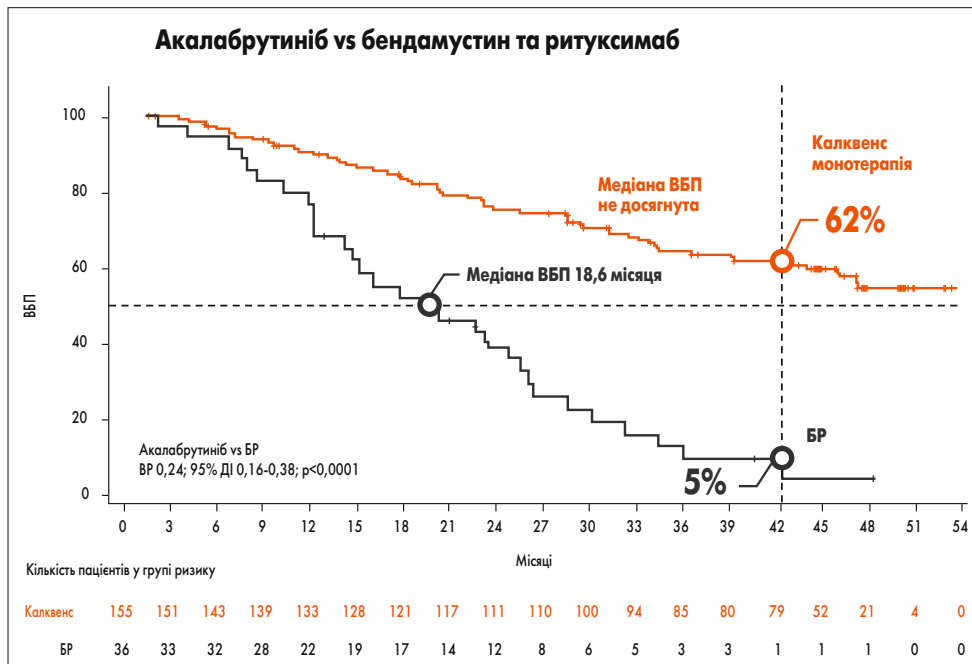


Рис. 3. ВБП у дослідженні ASCEND

БР — бендамустин + ритуксимаб.

Ефективні препарати для лікування ХЛЛ мають бути таргетними, максимально точно «влучати в ціль» і мінімізувати ПЯ. Сьогодні ібрутиніб, венетоклас і акалабрутиніб схвалені для використання при ХЛЛ, їх застосування демонструє значні перспективи. Однак, як і у багатьох інших лікарських засобів, у цих препаратів також є свої обмеження, в тому числі залежність ефективності від мутаційного статусу та наявних у пацієнта цитогенетичних аномалій, розвиток токсичності, а також частота відміни лікування.

У дослідженні ELEVATE-R/R оцінювали ефективність та безпеку застосування інгібіторів ВТК акалабрутинібу (друге покоління) та ібрутинібу (перше покоління) при рецидивуючій/рефрактерній (р/р) ХЛЛ. До дослідження включали пацієнтів з ХЛЛ, які попередньо отримували 1-3 лінії терапії, мали статус за ECOG 2 проти ≤ 1 та цитогенетичні аномалії (Del(17p)). Первинною кінцевою точкою дослідження була обрана ВБП, вторинні кінцеві точки включали фібриляцію передсердь будь-якого ступеня, частоту інфекцій ≥ 3 ступеня, частоту синдрому Ріхтера та ЗВ. Результати дослідження показали, що обидва препарати забезпечували зрівняну ВБП; медіана ЗВ не була досягнута в жодній з груп із 23,5% летальних випадків у групі акалабрутинібу та 27,5% в групі ібрутинібу. У контексті аналізу безпеки препаратів з'ясовано, що при застосуванні акалабрутинібу були нижчими ризик розвитку фібриляції передсердь, гіпертензії та кровотеч порівняно з ібрутинібом (рис. 2).

У рандомізованому відкритому дослідженні III фази MURANO оцінювали ефективність венетокласу в комбінації з ритуксимабом у пацієнтів з р/рХЛЛ (J.F. Sevmour, 2022). Згідно з отриманими результатами, відсутність мутацій IGHV, а також наявність Del(17p)/мутації TP53 впливає на показники ефективності венетокласу, що відповідно обмежує застосування препарату у пацієнтів групи високого

ризик. Відзначено також високу частоту переривання лікування венетокласом через розвиток токсичності. Найчастішими ПЯ, які призводили до відміни терапії, були нейтропенія та тромбоцитопенія. Важливо зазначити, що передчасне припинення лікування венетокласом підвищує ризик прогресування захворювання або смерті в 6 разів (A.R. Mato, 2022).

В іншому рандомізованому багатогруповому відкритому дослідженні III фази ASCEND оцінювали безпеку й ефективність використання акалабрутинібу в пацієнтів із р/рХЛЛ (W. Jurczak, 2022). У дослідження включали дорослих пацієнтів з р/рХЛЛ, які попередньо отримали ≥ 1 ліній системної терапії ХЛЛ та не лікувалися інгібіторами BCL-2 (n=310). Пацієнтів було стратифіковано залежно від наявності Del(17p) (так або ні), статусу за ECOG (0-1 проти 2) і попередніх ліній терапії (1-3 проти ≥ 4) на дві групи. Перша група отримувала акалабрутиніб, друга — комбінацію ритуксимаб + бендамустин або іделалісіб. Кросовер був дозволений після прогресування захворювання.

Відповідно до отриманих результатів, медіана ВБП в групі монотерапії акалабрутинібом не була досягнута протягом 4 років. При цьому 62% пацієнтів з р/рХЛЛ не мали прогресування захворювання або смерті протягом 4 років у групі акалабрутинібу, тоді як у групах порівняння відносно зниження ризику було значно меншим: у групі бендамустин + ритуксимаб воно складало 5% (рис. 3), у групі іделалісіб + ритуксимаб — 23% (W. Jurczak, 2022). Отримані дані свідчать, що монотерапія акалабрутинібом асоціюється зі зниженням ризику прогресування або смерті на 76 та 70% порівняно зі схемою ритуксимаб + бендамустин або іделалісіб. Наявність цитогенетичних аномалій (мутації TP53, IGHV, Del(17p)) не впливала на показники ефективності акалабрутинібу. Акалабрутиніб має прийнятний профіль переносимості: частота переривання терапії становила 23%, а частота відміни препарату була низькою (P. Ghia, 2020).

Отже, ХЛЛ — хронічне захворювання, яке потребує тривалого лікування, тому переносимість є ключовим фактором успішності терапії. Новий представник інгібіторів ВТК другого покоління акалабрутиніб (Калквенс) демонструє високу ефективність як у першій лінії терапії ХЛЛ, так і при її рецидивних та рефрактерних формах. Препарат характеризується прийнятним профілем безпеки, в тому числі низькою частотою таких ПЯ, як нейтропенія, тромбоцитопенія та серцево-судинні події, що забезпечує кращу переносимість лікування та низьку частоту відміни. Крім того, ефективність акалабрутинібу не пов'язана з наявністю/відсутністю цитогенетичних аномалій і мутаційним статусом IGHV, що дозволяє застосовувати його у пацієнтів групи високого ризику.

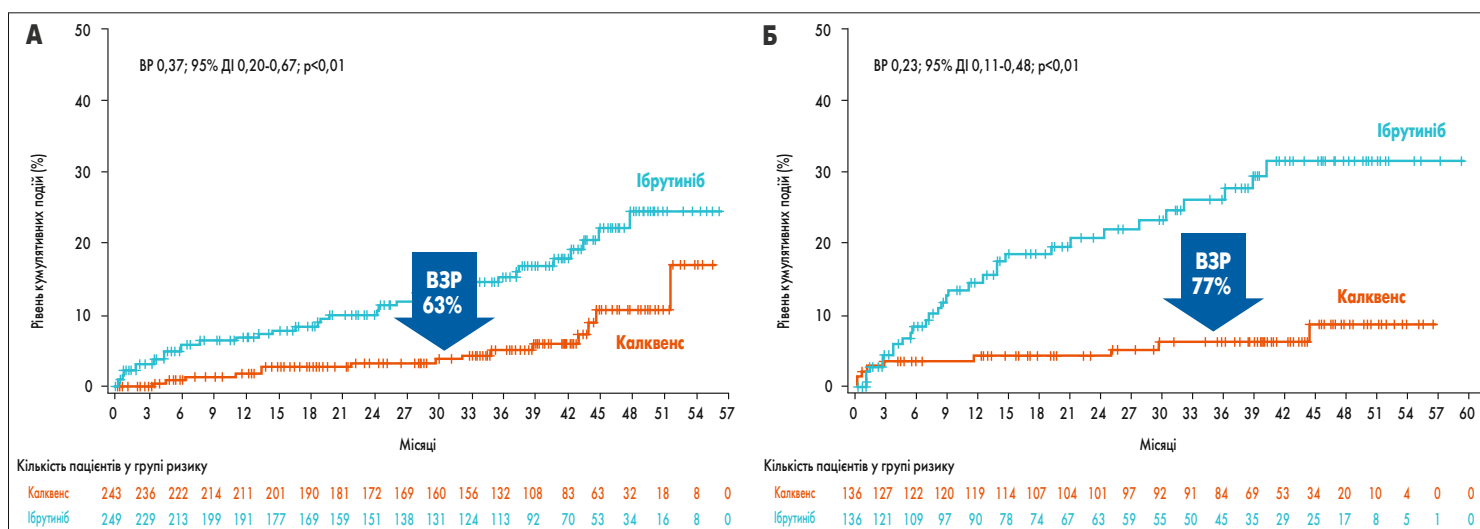


Рис. 2. Частота виникнення фібриляції передсердь (А) та гіпертензії (Б) під час застосування акалабрутинібу й ібрутинібу у дослідженні ELEVATE-R/R

VЗР — відносне зниження ризику.

Підготувала Анна Сочнева



Cancer Survivors Day: святкування маленьких і великих перемог

Щороку у першу неділю червня люди, що зіткнулися з онкологічним захворюванням, відзначають Cancer Survivors Day, або День людей з історією раку. Цей день має особливу вагу для людей, які пройшли або проходять складний шлях боротьби з онкологічним захворюванням.



Cancer Survivors Day був запроваджений у Сполучених Штатах Америки 5 червня 1988 року. Поступово цей день став традиційним у багатьох країнах світу. Ключовою метою були вшанування та визнання людей, які пережили рак, підтримка їхнього шляху до одужання і покращення якості життя після лікування. Цей день запроваджений для того, щоб показати, що рак може бути переможений

офіційно відзначати День людей з історією раку в першу неділю червня. 15 грудня 2021 року Кабінет Міністрів України затвердив проект відповідного документа. З початком повномасштабної війни багато процесів було поставлено на паузу, проте зараз Україна продовжує розбудову медичної системи, зокрема — онкологічної служби. Тому Фонд повернувся до актуалізації питання офіційного впровадження Дня людей з історією раку.

Важливо зауважити, що започаткування Cancer Survivors Day є потужним сигналом від держави, яка визнає проблеми, з якими стикаються вразливі групи населення, і надає їм належну увагу навіть у період війни. Одне з головних завдань цього дня — зробити потреби дорослих онкопациєнтів і їхніх близьких видимими, залучити увагу до пацієнтоцентричного підходу та покращення якості життя під час і після лікування. Пацієнти потребують не лише доступу до медичних послуг, пов'язаних із прямим лікуванням раку,



2021 р.

прийшли самі пацієнти, їхні друзі й родичі, лікарі та представники благодійних і громадських організацій у сфері охорони здоров'я. До акції також долучилися перехожі. Усі активності, як онлайн, так і офлайн, проводилися під гаслом «Також потребуємо допомоги» (#NeedHelpToo). Організатори використали як символ два знаки оклику «!!», щоб підкреслити важливість видимості онкопациєнтів під час війни.

Цей день стає свідченням того, що рак в Україні може бути подоланим, і має на меті зменшення смертності, дестигматизацію онкології та стимулювання людей звертатися до лікарів своєчасно для профілактичних оглядів або при наявності симптомів. Відзначення Cancer Survivors Day сприяє формуванню культури підтримки онкохворих у суспільстві та мотивує активних громадян надавати благодійну допомогу онкопациєнтам, зокрема дорослим.

День людей з історією раку має на меті зменшити стигматизацію, пов'язану з раком, і спонукає до розуміння та співчуття до онкопациєнтів. Цей день нагадує, що люди з історією раку є сильними та повноцінними членами суспільства, які потребують підтримки, розуміння та поваги.

Отже, метою Дня людей з історією раку є визнання, підтримка та надання надії онкопациєнтам, підвищення якості медичної допомоги, зменшення стигматизації і формування сприятливого середовища для онкопациєнтів у суспільстві. Широке використання хештегів #МояІсторіяРаку та #MyCancerStoryUA допомагає знайти надихаючі історії від людей, які перебувають у ремісії.

Підготувала Анна Хиць



Перший Cancer Survivors Day в Україні, 2019 р.

і що люди, які зазнали цієї хвороби, є живими прикладами сили, витримки та надії.

Фонд підтримки дорослих онкопациєнтів Inspiration Family вже п'ятий рік відзначає Cancer Survivors Day в Україні. Кожного року фонд проводить різноманітні заходи як онлайн, так і офлайн для онкопациєнтів на всіх етапах лікування або в ремісії, а також для їхніх близьких та всіх, хто причетний до лікування та підтримки. Метою цього дня є також привернення уваги суспільства, держави і медичної спільноти до проблем, з якими стикаються онкопациєнти, та підвищення якості медичної допомоги, підтримки й реабілітації для цих людей. Він спонукає до створення пацієнтоцентричної системи охорони здоров'я, де увага приділяється не лише самому лікуванню раку, а й підтримці після лікування та покращенню якості життя пацієнтів.

Громадські організації, зокрема Громадська спілка «Коаліція онкопациєнтів України», до складу якої входить Благодійний фонд Inspiration Family, запропонували



2020 р.

а й супровідної підтримки, що не менш важлива для забезпечення повноцінного життя.

У 2022 році в рамках Дня людей з історією раку була проведена соціальна акція. На Михайлівській площі відбулася подія, в якій могли взяти участь усі охочі. Відомий фотограф Андрій Кузьмін робив портрети всіх, хто бажав висловити свою підтримку онкопациєнтам. На захід



З М І С Т

ГЕМАТОЛОГІЯ

Набута гемофілія А

після вакцинації проти COVID-19:

важливість швидкої діагностики

Звіт про випадок

A. Duminuco, M. Calagna, U. Markovic та ін.34-35

Лікування тромбоцитопенії,

індукованої хіміотерапією:

можливості застосування ельтромбопагу40-41

ОНКОГЕМАТОЛОГІЯ

Інноваційні стратегії в лікуванні

хронічної лімфоцитарної лейкемії

у пацієнтів групи високого ризику:

роль таргетних препаратів

I.A. Крячок, С.В. Клименко, I.Б. Титоренко та ін.3-4

Нові інгібітори протеасом

у терапії множинної мієломи

Т.В. Каднікова, I.Б. Титоренко9-10

Сучасні підходи до профілактики та лікування

венозної тромбоемболії

у практиці лікаря-онколога

I.A. Крячок, С.М. Кожухов, I.I. Лісний та ін.14-15

Використання помалідоміду

поза стандартними показаннями

при лікуванні хронічних

лімфопролиферативних захворювань

I.A. Крячок, Л.М. Лукавецький, Т.В. Каднікова та ін.16-17

Гострий мієлоїдний лейкоз

із мутацією FLT3: особливості захворювання

і роль інгібіторів FLT3

С.В. Клименко18-19

ОНКОЛОГІЯ

Щодо лікування пацієнтів із метастатичною

нерезектабельною меланою IV стадії в Україні 12

Ад'ювантне лікування меланоми II стадії:

оновлені результати дослідження KEYNOTE-716

на ASCO-2023 20

III Наукова конференція УкАДОГ –

UNITY дитячих онкологів і гематологів

Г.Л. Чантада, Р.В. Кізіма, Дж. Мак-Кормік та ін.21-23

Здоров'я України[®]

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Оформити передплату на наш видання Ви можете

- через редакцію, написавши листа на адресу podpiska@health-ua.com
- через онлайн-сервіс передплати на сайті «Укрпошти» <https://peredplata.ukrposhta.ua>
- в будь-якому поштовому відділенні зв'язку України за каталогом «Укрпошти» в розділі «Охорона здоров'я. Медицина»
- через регіональні передплатні агентства

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку. При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників
- надіслати адресу доставки в зручний для Вас спосіб:

поштою: «Видавничий дім «Здоров'я України»,

вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123,

електронною поштою: podpiska@health-ua.com

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»

Нове в медицині та медичній практиці

Передплатний індекс – 35272

Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік

Вартість редакційної передплати:

- на 1 місяць – 316,93 грн
- на 3 місяці – 948,29 грн
- на 6 місяців – 1890,58 грн
- на 12 місяців – 3776,16 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «РЕКЛАМНЕ АГЕНТСТВО «Здоров'я України»

04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35. e-mail: podpiska@health-ua.com

ЄДРПОУ 39530644, UA63351005000026004629765000

АТ «УкрСиббанк», МФО 351005

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Акушерство,

гінекологія, репродуктологія»

Передплатний індекс – 89326

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 631,76 грн,

на півріччя – 318,88 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Онкологія,

гематологія, хіміотерапія»

Передплатний індекс – 37634

Періодичність виходу – 7 разів на рік

Вартість передплати на рік – 1104,55 грн,

на півріччя – 474,95 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Педіатрія»

Передплатний індекс – 37638

Періодичність виходу – 5 разів на рік

Вартість передплати на рік – 791,45 грн,

на 1 місяць – 156,29 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Діабетологія,

тиреїдологія, метаболічні розлади»

Передплатний індекс – 37632

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 632,60 грн,

на півріччя – 319,30 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Кардіологія,

ревматологія, кардіохірургія»

Передплатний індекс – 37639

Періодичність виходу – 6 разів на рік

Вартість передплати на рік – 949,00 грн,

на півріччя – 477,50 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Неврологія,

психіатрія, психотерапія»

Передплатний індекс – 37633

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 635,16 грн,

на півріччя – 320,58 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Пульмонологія,

алергологія, риноларингологія»

Передплатний індекс – 37631

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 632,60 грн,

на півріччя – 319,30 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Хірургія, ортопедія,

травматологія, інтенсивна терапія»

Передплатний індекс – 49561

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 630,88 грн,

на півріччя – 318,44 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Урологія,

нефрологія, андрологія»

Передплатний індекс – 86683

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 630,88 грн,

на півріччя – 318,44 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Гастроентерологія,

гепатологія, колопроктологія»

Передплатний індекс – 37635

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 620,80 грн,

на півріччя – 310,44 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»

04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.

e-mail: podpiska@health-ua.com

ЄДРПОУ 38419785, UA25351005000026007628853200

в АТ «УкрСиббанк», МФО 351005



НАША АДРЕСА:

«Видавничий дім

«Здоров'я України»,

04123, м. Київ,

вул. Світлицького, 35

e-mail: podpiska@health-ua.com,www.health-ua.com

www.health-ua.com





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

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

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

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

R&D НАПРЯМИ TAKEDA ГЛОБАЛЬНО:



**ГАСТРО-
ЕНТЕРОЛОГІЯ**



НЕВРОЛОГІЯ



ОНКОЛОГІЯ



**РІДКІСНІ
ЗАХВОРЮВАННЯ**



**ТЕРАПІЯ
ДЕРИВАТАМИ
ПЛАЗМИ КРОВІ**



ВАКЦИНИ



ПРІОРИТЕТНІ НАПРЯМИ TAKEDA В ОНКОЛОГІЇ:

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



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

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



C-ANPROM/UA/OG/0001

Нові інгібітори протеасом у терапії множинної мієломи

Множинна мієлома (ММ) – злоякісна пухлина з переважною локалізацією патологічного процесу в кістковому мозку, морфологічним субстратом якої є плазматичні клітини. ММ – невиліковне захворювання, але досягнуто значного прогресу в розумінні його патогенезу та розробленні нових терапевтичних стратегій. В останні роки велике значення приділяється вибору оптимальної схеми лікування та використанню нових препаратів, таких як іксазоміб, що сприяє покращенню прогнозу та якості життя пацієнтів. На конференції «Діагностика та лікування гематологічних захворювань», яка відбулася 11-12 травня, провідні експерти поділилися власним досвідом ведення пацієнтів із ММ.



Завідувачка відділення онкогематології ДНП «Національний інститут раку» (м. Київ) Тетяна Вікторівна Каднікова представила доповідь «Алгоритми вибору схеми лікування хворих на ММ».

– За даними Національного канцер-реєстру за 2020 р., загальна кількість хворих на рак в Україні становила 1,2 млн. При цьому щорічно відзначається значне збільшення кількості нових випадків раку. Так, за даними бюлетеня Національного канцер-реєстру України за 2020 р., зафіксовано 138 5009 нових випадків раку. Злоякісне гематологічне захворювання мали майже 60 тис. пацієнтів із загальної когорти онкохворих, з них близько 4000 – ММ. Звичайно, епідеміологічні дані в Україні є неточними та не відповідають реальній картині захворюваності та смертності. У США та Європі щорічно реєструється близько 20 тис. нових випадків ММ. Захворюваність на ММ у Європі становить 4,1 на 100 тис. населення, а у США – 4,3. Такі відмінності у показниках, ймовірно, свідчать, що не всі пацієнти з ММ включені в канцер-реєстр.

Завдяки появі нових препаратів через кожні 10 років загальна вживаність (ЗВ) хворих на ММ підвищується. За світовими даними, медіана ЗВ у 2010 р. склала 73 міс, тоді як в Україні на той час 5-річна ЗВ у хворих цієї групи не перевищувала і 20% (S.K. Kumar, 2008; 2014; D. Robinson, 2014). Такі дані пов'язані, ймовірно, з поганою діагностикою, зокрема виявленням ММ на поширених стадіях захворювання.

Відповідно до рекомендацій Міжнародної робочої групи з мієломи (International Myeloma Working Group – IMWG, 2014), діагноз ММ встановлюється згідно з такими критеріями:

- наявність $\geq 10\%$ плазматичних клітин у кістковому мозку або підтверженої біопсії кісткової чи екстремедулярної плазматоми;
- будь-який один або більше з таких факторів, що визначають активну 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 <10 г/дл або на 2 г/дл нижчий за нижню межу норми);
 - одне чи більше остеолітичних уражень на рентгенограмі скелета, комп'ютерній томограмі або позитронно-емісійній комп'ютерній томографії із фтордезоксиглюкозою;
 - $\geq 60\%$ клональних плазматичних клітин у кістковому мозку;
 - співвідношення вільних легких ланцюгів (ВЛЛ) імуноглобулінів (Ig)

сироватки крові ≥ 100 та концентрація ВЛЛ Ig 10 мг/дл або вище;

- >1 вогнищеве ураження ≥ 5 мм, виявленого на магнітно-резонансній томографії (S.V. Rajkumar, 2014).

Що стосується доступності діагностичних процедур в Україні, то зараз Програмою медичних гарантій покриваються цитологічне, патологічне й імуногістохімічне дослідження кісткового мозку, загальний і біохімічний аналізи крові, а також інструментальні дослідження – рентгенографія, комп'ютерна та магнітно-резонансна томографія. На жаль, обмежено доступні (тобто оплачуються власними коштами пацієнтів) цитогенетичне дослідження та електрофорез сироваткових білків (SPEP), електрофорез білків сечі (UPEP), електрофорез із імунофіксацією сироватки (SIFE), електрофорез із імунофіксацією сечі (UIFE).

Важливо зауважити, що на сьогодні з метою стадіювання ММ прийнято використовувати переглянуту Міжнародну систему стадіювання ММ (Revised Multiple Myeloma International Staging System – R-ISS), яка є модифікованою версією Міжнародної системи стадіювання ММ (ISS), розробленою для точнішого прогнозування прогресування захворювання та виживаності пацієнтів з ММ (A. Palumbo, 2015). Основними відмінностями між R-ISS та ISS є врахування цитогенетичних аномалій та оцінка ризику прогресування захворювання на основі тріади факторів. З метою оцінки прогнозу ММ рекомендовано використовувати класифікацію mSmart 2.0 – комплексну систему оцінювання прогнозу та вибору лікування ММ, яка враховує біологічні та генетичні фактори. Вона дає змогу визначити ризик прогресування захворювання на основі різних факторів, включаючи генетичні аномалії, вік, стадію захворювання та ін. mSmart 2.0 також враховує доступні терапевтичні можливості та стратегії лікування, що допомагає вибрати оптимальний режим терапії для кожного пацієнта.

Протягом останніх десятиріч досягнуто значного прогресу в лікуванні ММ завдяки впровадженню нових лікарських засобів. Так, у 2003 р. було презентовано бортезоміб, перший препарат класу інгібіторів протеасом (ІП), який було затверджено для лікування ММ. У 2006 р. впроваджено талідомід і леналідомід, у 2012 р. – карфілзоміб. Застосування нових препаратів сприяло високій ефективності контролю пухлинного процесу, але ЗВ значно не змінилася. Важливо зауважити, що у зазначені роки

препарати для лікування ММ зареєстровані за кордоном, в Україні їх впроваджено значною пізніше. Наприклад, леналідомід в Україні з'явився лише у 2020 р. На жаль, ця тенденція зберігається й досі.

ММ є досить агресивним захворюванням, небагато пацієнтів доживають до 3-ї і наступних ліній терапії. За даними K. Yong та співавт. (2016), з кожною новою лінією терапії втрачаються 15–35% пацієнтів. Ця статистика підкреслює важливість вибору оптимальної терапевтичної стратегії для пацієнтів з ММ. З моменту виявлення хвороби поступово звузиться спектр лікувальних опцій, це зумовлює високий ризик прогресування захворювання та погіршення прогнозу. Тому збільшення ефективності лікування на кожній лінії стає критичним завданням. Сьогодні в Україні доступні майже всі наявні у світі опції лікування ММ.

Тактика лікування пацієнтів з ММ залежить від того, чи є пацієнт кандидатом на аутологічну трансплантацію стовбурових клітин (АТСК). За сучасними рекомендаціями Європейського товариства медичної онкології (European Society for Medical Oncology – ESMO) і Національної онкологічної мережі США (The National Comprehensive Cancer Network – NCCN), золотим стандартом терапії є комбінація бортезоміб + леналідомід + дексаметазон (VRd).

Сучасні дані свідчать, що у більшості пацієнтів з ММ розвивається рецидив захворювання. Критеріями рецидиву ММ є збільшення рівня М-протеїну, кількості плазматичних клітин, ураження кісток, поява м'якотканинних плазмцитом і гіперкальціємія. При контролі перебігу ММ також відзначається збільшення ВЛЛ Ig більше ніж на 100 мг/л. Розрізняють клінічний і біохімічний рецидив ММ, які потребують різної тактики ведення (табл. 1).

При клінічному рецидиві захворювання необхідне лікування. Він визначається наявністю однієї з таких ознак: поява нової м'якотканинної плазмцитоми або вогнища ураження кісток; збільшення розмірів плазмцитом чи уражень кісток на $\geq 50\%$; гіперкальціємія, анемія, ниркова недостатність, підвищення густини крові, що потребує корекції.

У свою чергу, біохімічний рецидив визначається зміною лабораторних показників. При цьому рекомендоване активне спостереження за хворим (S.V. Rajkumar, 2011; H. Ludwig, 2012). Винятком є збільшення рівня М-протеїну при повторному дослідженні у 2 рази (інтервал між

дослідженнями не більше 2 міс), а також виявлення у двох послідовних дослідженнях хоча б однієї з наведених ознак:

- збільшення вмісту М-протеїну >10 г/л;
- збільшення експресії білка Бенс-Джонса в сечі >500 мг/добу;
- збільшення ВЛЛ Ig ≥ 200 мг/л (при патологічному співвідношенні) або збільшення залучених ВЛЛ Ig $>25\%$ (P. Sonneveld, 2017).

Вибір тактики лікування при рецидиві ММ залежить від попередньої терапії, часу, що минув після проведення 1-ї лінії, відповіді пацієнта, характеристик пухлини та самого пацієнта, побажань пацієнта, а також доступності лікарських засобів на момент лікування. Сучасні дані свідчать, що трьохкомпонентна схема терапії має переваги над двокомпонентною. Останній варіант лікування може бути розглянутий в ослаблених пацієнтів.

За рекомендаціями ESMO (2021) та NCCN (2023), терапія при рецидиві ММ залежить від 1-ї лінії лікування. Пацієнтів розподіляють на декілька підгруп залежно від чутливості до отримуваних у попередній лінії препаратів (M.A. Dimopoulos, 2021).

Проривом у лікуванні ММ стало впровадження селективного ІП іксазомібу. Сучасні дані свідчать, що іксазоміб виявився ефективним у контролі пухлинного процесу та покращенні ЗВ хворих на ММ. На підставі результатів дослідження TOURMALINE-MM1 іксазоміб у комбінації з леналідомідом і дексаметазоном (схема IRd) затверджений багатьма регуляторними органами для лікування пацієнтів з рецидивною і рефрактерною (р/р) ММ, які отримали ≥ 1 ліній терапії, у тому числі в США (2015 р.) та в Європі (2016 р.; B. Muz, 2016; P. Moreau, 2016). Для пацієнтів з ММ, які отримали ≥ 1 ліній терапії, рекомендована схема лікування IRd включає іксазоміб у дозі 4 мг 1 раз на тиждень у 1-й, 8 та 15-й дні 28-денного циклу у комбінації з леналідомідом і дексаметазоном.



Про місце перорального ІП іксазомібу в лікуванні ММ розповіла провідний науковий співробітник відділення хіміотерапії гемобластозів та ад'ювантних методів лікування ДНП «Національний інститут раку» (м. Київ), кандидат медичних наук Ірина Борисівна Титоренко.

– Плазматичні клітини, з яких розвивається ММ, є термінально диференційованими В-лімфоцитами, що відповідають за продукцію моноклональних антитіл. Одна плазматична клітина за одну хвилину може виробити декілька тисяч молекул патологічного білка, що і є патогенетичною основою розвитку ММ. Відповідно інгібування цих плазматичних клітин відіграє важливу роль у лікуванні захворювання. Клітини ММ особливо сприйнятливі до пригнічення протеасом через їх проліферативну природу, надмірну продукцію дефектних білків і залежність від сигнальних шляхів, що регулюються протеасомами (S. Lub et al., 2016; B. Muz et al., 2016).

Продовження на стор. 10.

Таблиця 1. Критерії рецидиву ММ

М-протеїн	Плазматичні клітини	Кістки	Плазмцитоми	Гіперкальціємія
Збільшення вмісту М-протеїну на $\geq 25\%$ від мінімально досягнутого рівня: в сироватці крові на 5 г/л, в сечі – на 200 мг/добу	Кількість плазматичних клітин у кістковому мозку $\geq 10\%$	Поява нових вогнищ у кістках або збільшення розмірів уже наявних вогнищ	Поява м'якотканинних плазмцитом або збільшення їхніх розмірів	Рівень кальцію сироватки крові $>11,5$ мг/дл (або $>2,65$ ммоль/л)

Нові інгібітори протеасоми у терапії множинної мієломи

Продовження. Початок на стор. 9.

Протеасома, активна у розщепленні білків, називається 26S-протеасомою. ІП блокують активність цієї протеасоми, заважаючи розкладанню білків, які необхідні для виживання та розмноження плазматичних клітин. Усі ці процеси призводять до накопичення плазматичних клітин в ендоплазматичному ретикулумі, що сприяє їх стресу та зниженню виживаності.

Іксазоміб – пероральний борвмісний ІП. Механізм дії іксазомібу подібний до такого інших ІП. Зв'язуючись з активним центром протеасоми, він пригнічує його функцію. Це призводить до накопичення пошкоджених білків у клітині й активації стресового відгуку, що може сприяти зниженню виживаності плазматичних клітин. Перевагою препарату є те, що іксазоміб призначений для перорального застосування, а значить – є більш зручним для пацієнтів порівняно з іншими ІП, які вводять способом ін'єкцій.

Нині відомо понад 160 міжнародних досліджень щодо ефективності іксазомібу в лікуванні ММ. Першими дослідженнями щодо застосування іксазомібу при ММ були TOURMALINE-MM1, -MM2, -MM3, -MM4, -MM5 та -AL1, їх коротка характеристика наведена в таблиці 2.

TOURMALINE-MM1 – подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження III фази, у якому порівнювали схеми IRd та плацебо + Rd у пацієнтів з р/рММ. Згідно з отриманими результатами, при застосуванні схеми IRd відзначено значуще покращення виживаності без прогресування (ВБП). Так, спостереження упродовж 15 міс після застосування схеми з іксазомібом засвідчило 6-місячне збільшення ВБП порівняно з контрольною групою (медіана 20,6 проти 14,7 міс), що зумовило подовження медіани ВБП на 40% (рис. 1; P. Moreau, 2016). Отримані дані продемонстрували, що додавання іксазомібу до схеми Rd забезпечує вирішення проблеми низької ВБП, пов'язаної

з цитогенетикою високого ризику (M.V. Mateos, 2017; H. Avet-Loiseau, 2017). При застосуванні IRd ВБП була довшою, ніж при використанні плацебо + Rd, незалежно від кількості попередніх ліній терапії або їх типу. Також у групі IRd спостерігалось покращення усіх вторинних кінцевих точок і поглиблення відповіді з часом.

У 2021 р. були оприлюднені результати остаточного аналізу у рамках дослідження TOURMALINE-MM1, згідно з якими збільшення ЗВ спостерігалось в попередньо визначених підгрупах пацієнтів із несприятливими характеристиками: з цитогенетикою високого ризику, осіб, які не отримали більш інтенсивне лікування, з ММ III стадії за R-ISS, а також рефрактерних до попереднього лікування (P.G. Richardson, 2021). Остаточний аналіз також продемонстрував, що пацієнти, які отримували терапію за схемою IRd, мали потребу в меншій кількості наступних ліній терапії. Медіана для групи IRd становила 2 лінії лікування, для групи плацебо + Rd – 3 лінії, тобто ці пацієнти частіше змінювали терапію після прогресування захворювання. Згідно з отриманими даними, ЗВ пацієнтів групи IRd була вищою, ніж у контрольній групі.

Важливо зазначити, що протягом 7-річного спостереження не виявлено нових або додаткових побічних явищ, вони були майже зіставні в обох досліджуваних групах. Побічними явищами ≥ 3 ступеня тяжкості були тромбоцитопенія та діарея, їх реєстрували на 25% частіше у групі IRd порівняно з групою плацебо + Rd.

Ще одним важливим фактором оцінки ефективності та безпеки терапії є якість життя пацієнтів. За даними остаточного аналізу, на фоні терапії IRd якість життя пацієнтів зберігається.

Порівняння ефективності іксазомібу продемонстрована в іншому рандомізованому багаточетровому подвійному сліпому дослідженні III фази

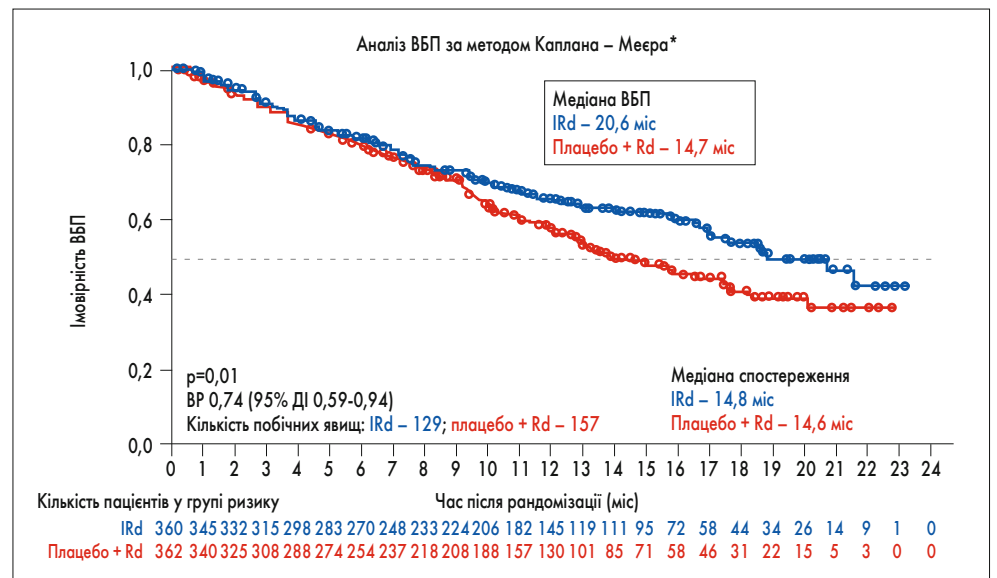


Рис. 1. Значуще покращення ВБП у дослідженні TOURMALINE-MM1

ДІ – довірчий інтервал; ВР – відношення ризику.
* Популяція всіх рандомізованих пацієнтів.

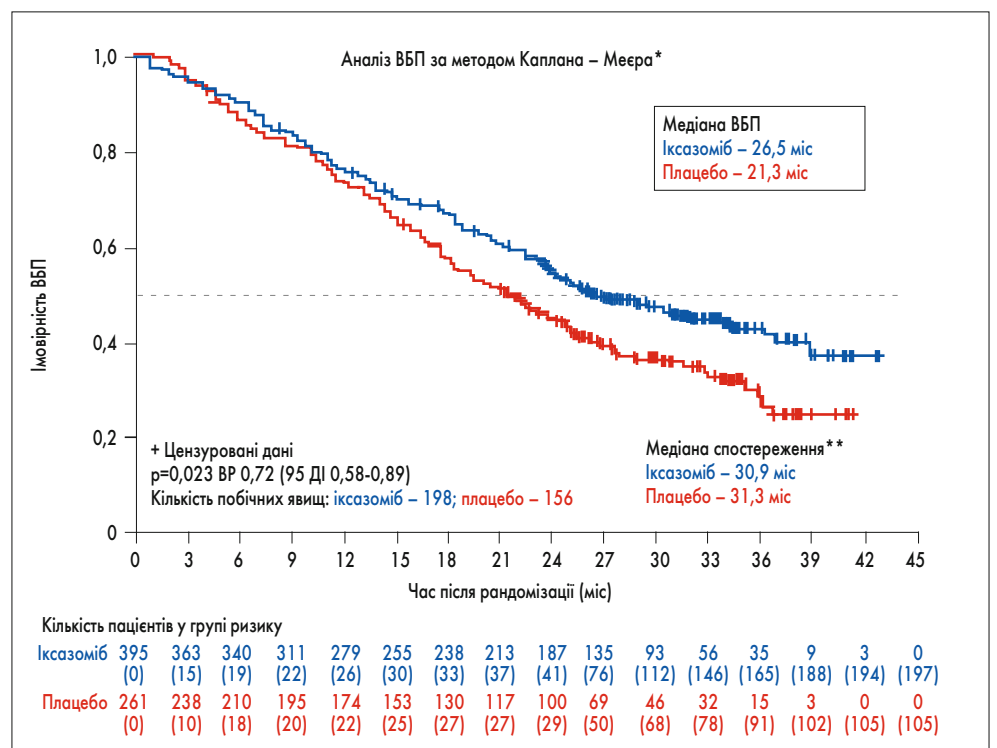


Рис. 2. Покращення первинної кінцевої точки ВБП у дослідженні TOURMALINE-MM3

* Популяція всіх рандомізованих пацієнтів; ** первинний (остаточний) аналіз ВБП.

Захворювання	Фаза	Дослідження	Характеристика дослідження	Лінія терапії	Результати*
ММ	III	TOURMALINE-MM1	Застосування схеми IRd порівняно зі схемою плацебо + Rd при р/рММ (C16010; NCT01564537) та китайське дослідження продовження терапії (CCS; NCT01564537)	2+	Первинний аналіз, остаточний аналіз** та субаналізи
		TOURMALINE-MM2	Використання схеми IRd порівняно зі схемою плацебо + Rd у дорослих пацієнтів з ВДММ, яким не підходить ТСК (C16014, NCT01850524)	1	Первинний аналіз (другий ІА)
		TOURMALINE-MM3	Застосування іксазомібу як підтримуючої терапії порівняно з плацебо у пацієнтів ВДММ, які перенесли АТСК (C16019; NCT02181413)	1	Первинний аналіз та субаналізи
		TOURMALINE-MM4	Використання іксазомібу як підтримуючої терапії порівняно з плацебо у пацієнтів з ВДММ, яким не призначали ТСК (C16021; NCT02312258)	1	Первинний аналіз (перший ІА) та субаналізи
	II	TOURMALINE-MM5	Застосування схем Id та Pd у пацієнтів з р/рММ (C16029; NCT03170882)	3+	Первинний аналіз (остаточний аналіз)
Амілоїдоз легких ланцюгів	III	TOURMALINE-AL1	Схема Id порівняно з певними схемами за вибором лікаря при р/р амілоїдозі легких ланцюгів (C16011; NCT01659658)	2+	Первинний аналіз та субаналізи

* Станом на 17 травня 2021 р.; ** окрема регіональна розширена частина глобального дослідження TOURMALINE-MM1.
ІА – проміжний аналіз; Id – іксазоміб + дексаметазон; ВДММ – вперше діагностована ММ; Pd – помалідомід + дексаметазон;
Rd – леналідомід + дексаметазон; ТСК – трансплантація стовбурових клітин.

TOURMALINE-MM3. У ньому оцінювали ефективність підтримуючої терапії іксазомібом та плацебо у дорослих пацієнтів з ВДММ після АТСК (M.A. Dimopoulos, 2019). Загалом до аналізу було включено 656 пацієнтів з ВДММ, яких рандомізували на дві групи: перша група отримувала іксазоміб у дозі 3 мг (якщо вони добре переносили терапію, дозу підвищували до 4 мг), друга група – плацебо у 1-й, 8 та 15-й дні 28-денного циклу. Результати дослідження продемонстрували, що при застосуванні іксазомібу відзначалось істотне покращення первинної кінцевої точки ВБП. Так, після періоду спостереження, який становив 31 міс, підтримуюча терапія іксазомібом сприяла зниженню ризику прогресування/смерті на 28%, що відповідає збільшенню ВБП на 39% порівняно з групою плацебо (рис. 2; M.A. Dimopoulos, 2019). Підтримуюча терапія іксазомібом також забезпечила поглиблення відповіді у 139 (46%) із 302 пацієнтів проти 60 (32%) із 187 у групі плацебо (ВР 1,41; 95% ДІ 1,10-1,80; p=0,004). Окрім того, у пацієнтів з підтвердженим поглибленням відповіді було відзначено подовження ВБП порівняно з тими, хто не досяг покращення в кожній групі та в усіх групах лікування (ВР 0,252; p<0,001).

Переваги використання іксазомібу були підтверджені і в інших дослідженнях програми TOURMALINE, в тому числі TOURMALINE-MM4 і -MM5. Про це свідчить і включення іксазомібу у міжнародні рекомендації щодо лікування ММ. Так, у настановах NCCN (2023) зазначено, що іксазоміб рекомендований до застосування як 1-ша лінія терапії (у комбінації з леналідомідом або циклофосфамідом + дексаметазоном) пацієнтам, які є кандидатами на ТСК. Ці ж схеми рекомендовані при р/рММ (NCCN, 2023).

Отже, згідно з сучасними міжнародними рекомендаціями, використання ІП, зокрема іксазомібу, є варіантом вибору при ММ. Результати серії досліджень TOURMALINE підтверджують ефективність і безпеку застосування іксазомібу при ММ. Отримані дані свідчать про значне зменшення ризику прогресування захворювання та покращення якості життя пацієнтів. Іксазоміб демонструє великий потенціал у досягненні тривалої ремісії та контролю за захворюванням.

Підготувала Анна Сочнева

VV-MEDMAT-88292

З М І С Т

ОНКОЛОГІЯ

Місяць обізнаності про меланому:	
фактори ризику та самодіагностика	28
Нові перспективи лікування	
метастатичного раку	
підшлункової залози:	
результати дослідження NAPOLI-3	29
Спадковий рак шлунково-кишкового тракту:	
клінічні практичні рекомендації ESMO	
щодо діагностики, лікування	
та подальшого спостереження	38-39

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Онкологія та дієтичні звички:	
пошук відповідей на запитання	
про роль харчування у злоякісному процесі	
Д.О. Птушкіна	13
Токсичне ураження печінки у пацієнтів	
з онкологічною патологією: стратегія	
мультиінгредієнтної метаболічної терапії	
А.Е. Дорофєєв	25
Можливості мікроскопічного дослідження	
урогенітального мазка з оцінкою	
за критеріями Hsu-Ison у виявленні	
основних причин аномальних	
вагінальних виділень у жінок	
О. Гайдамак	31

ОНКОПСИХОЛОГІЯ

Роль психологічної підтримки	
у комплексному лікуванні	
онкологічних захворювань	
Є.В. Куцєвий	26-27

ОНКОУРОЛОГІЯ

Роль пембролізумабу	
у лікуванні раку нирки:	
висновки ASCO-2023	36-37

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Cancer Survivors Day:	
святкування маленьких	
і великих перемог	5
Провідні спеціалісти зі США провели в Києві	
безкоштовні консультації	
й огляд пацієнтів зі стомами	30

НОВИНИ МОЗ

Інтеграція Національного канцер-реєстру України
й електронної системи охорони здоров'я

В Україні розпочато процес інтеграції Національного канцер-реєстру й електронної системи охорони здоров'я (ЕСОЗ) з метою створення єдиного інформаційного середовища в онкології та вирішення завдань, поставлених перед Національним канцер-реєстром на основі даних ЕСОЗ.

Одним з основних завдань цієї інтеграції є забезпечення максимально повного та якісного представлення інформації щодо онкологічних пацієнтів в ЕСОЗ з урахуванням сучасних міжнародних вимог щодо реєстрації злоякісних новоутворень. Це дозволить оптимізувати процеси ведення електронної медичної документації щодо онкологічних пацієнтів, отримувати й аналізувати онкоепідеміологічну інформацію та показники діяльності онкологічної служби, а також формувати державну статистичну звітність на основі електронних даних.

Для досягнення цих завдань необхідні певні кроки. Насамперед потрібно розширити модель даних ЕСОЗ, додавши елементи опису злоякісних новоутворень згідно з міжнародними класифікаціями, такими як International classification of diseases for oncology (ICD-O) 3rd edition і TNM. Також необхідно врахувати інші елементи, визначені у рекомендаціях European Network of Cancer Registries (ENCR Recommendations, 2023), які наразі відсутні в ЕСОЗ. До цих елементів належать опис розвитку онкологічного захворювання, інформація про проведене лікування та результати досліджень, а також дані, що відповідають галузевим стандартам.

Окрім цього, необхідно нормативно врегулювати використання міжнародних класифікацій ICD-O-3 та TNM у медичній практиці України, затвердити актуальну редакцію цих класифікаторів і розробити механізм визначення множинних злоякісних новоутворень на основі електронних медичних записів ЕСОЗ згідно з міжнародними правилами.

Окремою складовою цієї інтеграції є розроблення медичної інформаційної системи онкологічного закладу з підтримкою процесів онкологічного обліку. Ця система має забезпечувати автоматизоване формування кодів згідно з національним класифікатором хвороб, стадіювання пухлин на основі TNM та валідацію даних згідно з рекомендаціями European cancer registries (ENCR, 2023). Крім того, вона має надавати персоналу регіональних канцер-реєстрів як користувачів ЕСОЗ авторизований доступ для виконання своїх функцій.

Також необхідно розробити і затвердити інструкції щодо ведення онкологічної медичної документації в електронній формі, щоб забезпечити єдність та стандартизацію процесу.

Організаційні й технічні аспекти отримання інформації щодо причин смерті пацієнтів в ЕСОЗ є ще однією важливою складовою цієї інтеграції. Це допоможе підвищити якість статистичних даних та покращити аналіз і моніторинг онкологічних захворювань в Україні.

Загалом інтеграція Національного канцер-реєстру дозволить забезпечити доступ до повної та якісної інформації про онкологічних пацієнтів, поліпшити процеси діагностики та лікування, а також надати потрібну статистичну звітність та аналітичні відомості для розвитку стратегій боротьби з раком.

Новий комп'ютерний томограф Aquilion Lightning



ДНП «Національний інститут раку» (НІР) отримало новий сучасний 32-зрізовий спіральний комп'ютерний томограф виробництва компанії Canon Medical Systems. За повідомленням Міністерства охорони здоров'я, це медичне обладнання було придбано за рахунок фінансування з міністерства.

Нове технологічне придбання дозволить лікарям НІР проводити дослідження пацієнтам у найкоротші терміни, мінімізуючи переміщення хворих. Зараз фахівці відділення променевої діагностики проходять навчання для роботи з новим

обладнанням, а також буде подано всі необхідні документи для отримання ліцензії на його експлуатацію.

Комп'ютерний томограф Aquilion Lightning включає передові технології, які сприяють оптимізації досліджень і прискоренню клінічних рішень у стаціонарі НІР. Обладнання відповідає сучасним вимогам комп'ютерної томографії, автоматизує роботу медичних працівників, створює комфорт і гарантує безпеку пацієнтів за рахунок мінімізації дозових навантажень. Крім того, його розміри та габарити дозволяють здійснювати дослідження для пацієнтів з різними фізичними особливостями, включаючи тих, хто має надлишкову масу тіла або серйозні фізичні обмеження.

Завдяки новому 32-зрізовому спіральному комп'ютерному томографу від Canon Medical Systems НІР отримав доступ до передових можливостей діагностики та моніторингу онкологічних захворювань. Це важливий крок удосконалення онкологічної допомоги в Україні та поліпшення результатів лікування пацієнтів онкологічного профілю.

Затверджено розподіл лікарських засобів
для лікування онкологічних хворих

Міністерство охорони здоров'я України видало наказ про розподіл лікарських засобів, які були закуплені за кошти Державного бюджету України на 2019 рік, для лікування онкологічних пацієнтів. Наказ № 861 від 8 травня 2023 року має на меті забезпечити раціональне та цільове використання цих лікарських засобів.

Згідно з Постановою Кабінету Міністрів України від 17 березня 2011 року № 298 та положенням про Міністерство охорони здоров'я України, затвердженим Постановою Кабінету Міністрів України від 25 березня 2015 року № 267, необхідно ефективно розподілити ці лікарські засоби з метою забезпечення медичних заходів для онкологічних пацієнтів.

Згідно з наказом № 861 необхідно передати лікарські засоби керівникам структурних підрозділів з питань охорони здоров'я обласних військових адміністрацій, Київської міської військової адміністрації та ДНП «Національний інститут раку». Ці підрозділи будуть відповідальні за розподіл лікарських засобів між закладами охорони здоров'я незалежно від форми власності.

Керівникам структурних підрозділів необхідно врахувати терміни придатності лікарських препаратів і брати на себе персональну відповідальність за збереження та раціональне використання цих засобів. Крім того, щомісяця їм потрібно буде подавати до ДП «Укрмедпостач» акти списання лікарських засобів.

Відповідальним за виконання цього наказу призначено заступника міністра охорони здоров'я України Петра Ємця.

Цей наказ є важливим кроком у наданні доступу онкологічним пацієнтам до необхідних лікарських засобів та раціональному використанні коштів Державного бюджету України. Забезпечення лікування онкологічних хворих є одним із пріоритетів у сфері охорони здоров'я.

Докладніше на <https://moz.gov.ua>.

Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»

Редакційна колегія

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

Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

Видавництво ТОВ «Рекламна агенція «Медичні видання»

ФІНАНСОВИЙ ДИРЕКТОР Тетяна Черкасова
ШЕФ-РЕДАКТОР Анна Хиць

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

Адреса для листів:

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

Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.
За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.
Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодатець.

Редакція a.khyts@health-ua.com
Відділ маркетингу chaplyzhenko@health-ua.com
Відділ передплати та розповсюдження podpiska@health-ua.com

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

Газету віддруковано: ТОВ «ПІКСЕЛЬ СОЛЮШН»
вул. Петра Сагайдачного, 11, м. Київ, 04070.
Підписано до друку липень 2023 р.
Замовлення № 2100723.
Загальний наклад 10 200 прим.
Юридично підтверджений наклад.

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

НОВИНИ МОЗ УКРАЇНИ



Законопроект про спрощення доступу до медичного канабісу ухвалено в першому читанні

На черговому засіданні Верховної Ради України народні депутати прийняли у першому читанні проект Закону «Про регулювання обігу рослин роду коноплі (*Cannabis*) в медичних, промислових цілях, науковій та науково-технічній діяльності для створення умов щодо розширення доступу пацієнтів до необхідного лікування онкологічних захворювань та посттравматичних стресових розладів, отриманих внаслідок війни», який був розроблений МОЗ та підтриманий Кабінетом Міністрів України.

«Вітаю це рішення українського парламенту. Дякую кожному, хто підтримав. Це наш спільний тест на гуманність. Якісна медична допомога неможлива без доступу до всього арсеналу найсучасніших медичних технологій та засобів. Мільйони людей в Україні потребують ліків, які виготовлені з сировини, що міститься в рослинах роду коноплі. І ми маємо забезпечити для них таку можливість. У світі зібрано достатньо наукових даних, які підтверджують, що застосування канабіноїдів є ефективним для лікування понад 50 патологічних станів. Сподіваюся, скоро законопроект буде проголосований остаточно та Україна приєднається до 56 країн світу, де ліки на основі медканабісу доступні для пацієнтів, а серед них: Німеччина, Франція, Великобританія, США, Канада», — зазначив міністр охорони здоров'я Віктор Ляшко під час виступу на засіданні Верховної Ради.

У разі прийняття закону мають бути створені всі умови для розширення доступу пацієнтів до необхідного лікування, проведення наукових досліджень ефективності конопель і широкого використання у промислових цілях.

Міністр підкреслив, що про потрапляння у вільний обіг препаратів із вмістом медичного канабісу не йдеться. Застосування ліків буде жорстко контролюватися, як це вже відбувається з наркотичними препаратами,

відпуск яких можливий виключно за електронним рецептом з листопада 2022 року.

Позиція Міністерства охорони здоров'я України чітка й однозначна: медичний канабіс – це ліки! Вони потрібні більш ніж двом мільйонам українців – такі дані Мінсоцполітики. А оскільки триває війна, кількість тих, хто потребуватиме такого лікування, збільшуватиметься.

Йдеться не лише про травми війни. Як зазначалося вище, коноплі є ефективними для лікування понад 50 патологічних станів: хронічного болю, артриту, ревматизму, епілепсії, хвороб Альцгеймера і Паркінсона, діабетичної нейропатії, різних форм склерозу тощо. Крім того, медичний канабіс необхідний онкопацієнтам, для яких страшний біль – це щоденна реальність.

Медичний канабіс використовують пацієнти, які страждають від тілесного, душевного та фантомного болю. Тож прийняття закону про медичний канабіс – це навіть не «йти нога в ногу з сучасними медичними практиками», це – питання перемоги багатьох українців над болем і стражданнями, це акт милосердя для тих, хто потребує цих ліків.

За матеріалами <https://moz.gov.ua/>

ІНФОРМАЦІЯ

Щодо лікування пацієнтів із метастатичною нерезектабельною меланомою IV стадії в Україні

Найпоширенішою практикою лікування пацієнтів із метастатичною нерезектабельною меланомою IV стадії в Україні є призначення дакарбазину – 60% хворих отримують цей цитостатичний засіб; 10% пацієнтів приймають хіміотерапевтичний препарат темозоломід, 5% – ломустин. Комбінацію карбоплатин + паклітаксел застосовують у 5% випадків.

Серед інших доступних в Україні імунотерапевтичних агентів використовують пембролізумаб (10%). У разі меланоми з виявленою мутацією гена BRAF призначають комбінацію інгібіторів BRAF і MEK, щоб сповільнити розвиток резистентності до терапії. В Україні до такої комбінації найчастіше включають дабрафеніб + траметиніб – в 10% випадків.

При метастатичній нерезектабельній меланомі після прогресування на фоні застосування першої лінії лікування використовують варіанти таргетної терапії, насамперед комбінацію траметиніб + дабрафеніб – у 20% випадків, а також інші комбінації хіміотерапевтичних лікарських засобів або монотерапію хіміопрепаратом – у 30% пацієнтів. Ще по 20% припадає на імунотерапію та на спостереження/паліативне лікування.

У пацієнтів з метастатичною нерезектабельною меланомою після прогресування на фоні лікування комбінацією траметиніб + дабрафеніб у 50% випадків застосовується імунотерапія. Дакарбазин або темозоломід призначають у 20% випадків, комбінацію препаратів карбоплатин + паклітаксел – у 10%. Інша комбінація хіміотерапевтичних засобів або монотерапія має місце у 20% пацієнтів.

Тривалість життя пацієнтів із нерезектабельною меланомою залежить від ведення таких пацієнтів. У разі відсутності лікування при меланомі IV стадії середня виживаність не перевищує 4-6 місяців. При застосуванні хіміотерапії середня виживаність складає 8-12 місяців, тоді як при використанні сучасних біологічних лікарських засобів середня виживаність підвищується до 2 років і більше.

Громадська організація «Українське товариство дерматоонкології»

Онкологія та дієтичні звички: пошук відповідей на запитання про роль харчування у злоякісному процесі



Онкологічні захворювання є серйозною проблемою, з якою стикаються лікарі та пацієнти у всьому світі. Захворювання цього типу стають все поширенішими і призводять до важких медичних та соціальних наслідків. Останнім часом приділяється значна увага вивченню впливу поживних речовин і дієтичних факторів на ризик розвитку раку. У рамках семінару з міжнародною участю «Дні нутриціолога та дієтолога», що відбувся в Одесі, лікар-гастроентеролог, дієтолог Діана Олександрівна Птушкіна представила доповідь «1000 та 1 запитання дієтологу про рак». Вона розповіла про поживні речовини та дієтичні фактори, найбільше пов'язані з підвищеним ризиком розвитку раку.

– Надлишкова маса тіла у дорослому віці, збільшені окружність талії та/або співвідношення об'єму талії до стегон підвищують ризик розвитку раку. Найчастіше через ожиріння виникають злоякісні захворювання стравоходу, печінки, підшлункової залози та ректальної ділянки.

Що стосується харчових продуктів, то для зниження ризику розвитку раку рекомендовано обмежити або взагалі не споживати оброблене м'ясо та скоротити вживання червоного м'яса. Відомо, що в необробленому м'ясі містяться канцерогени групи 2А, а в обробленому – групи 1. Червоне м'ясо містить гемове залізо, яке сприяє утворенню N-нітрозосполук і продукції вільних радикалів. Під час його термічної обробки також можуть виділятися гетероциклічні аміни та поліциклічні ароматичні вуглеводи. Оброблене м'ясо містить нітрити й амінокислоти, котрі в поєднанні зі шлунковим соком утворюють N-нітрозосполуки.

Через надмірне вживання обробленого м'яса спостерігається висока частота розвитку раку шлунка, підшлункової залози та стравоходу. Тому протягом тижня рекомендовано споживати не більше 3 порцій (360 г) м'яса.

Відомо, що споживання алкогольних напоїв (пива, вина, міцних спиртних напоїв) підвищує ризик виникнення раку. З метою мінімізації цього ризику слід обмежити або повністю відмовитися від вживання алкогольних напоїв, незалежно від їх міцності. Негативні властивості алкоголю полягають у посиленні вільнорадикальних процесів, погіршенні засвоєння в кишечнику вітамінів А, групи В, D, С та Е, а також збільшенні рівня естрогенів. Доведено, що не існує безпечної дози алкоголю, котра не впливає на ризик розвитку раку глотки, гортані, стравоходу, молочної залози, печінки та ін.

Що стосується споживання солі, то велика її кількість підвищує ендогенне утворення N-нітрозамінів, які є канцерогенами, пошкоджують слизову оболонку шлунка та збільшують

ризик виникнення інфекції *Helicobacter pylori*. Обмеження споживання продуктів, консервованих у солі, може знизити ризик розвитку раку шлунка. Також підвищувати ризик виникнення раку шкіри та сечового міхура може високий вміст миш'яку у питній воді.

Здоровий режим харчування, включаючи середземноморську дієту, пов'язаний зі зниженням розвитку колоректального раку, раку легень, печінки та смертності від них. Для цього типу харчування притаманне споживання цільного зерна, горіхів, насіння, овочів, фруктів, твердих жирів. Важливо надавати перевагу «некрохмальним» овочам (баклажанам, капусти, буряку, моркві). Докази щодо користі споживання горіхів для профілактики раку обмежені, проте велика кількість горіхів у харчовому раціоні пов'язана зі зниженням загального ризику виникнення раку на 15%. Тому перевагу слід надавати горіхам із мінімальним вмістом насичених жирних кислот (фундуку, мигдалю, кедровому).

Вживання кисломолочних продуктів знижує частоту розвитку раку сечового міхура, стравоходу та колоректального раку. Загальний ризик виникнення раку знижується на 14%, а при споживанні йогуртів – на 19%. Однак не виявлено істотного впливу споживання твердого сиру на розвиток злоякісних новоутворень.

Чорний чай знижує ризик раку сечового міхура. Вплив кави слід розглядати в контексті здорового режиму харчування, враховуючи інші проблеми зі здоров'ям. Споживання кави в дозі, що не перевищує 400 мг кофеїну на добу, знижує ризик раку печінки, глотки, гортані та шкіри.

Відомо, що додавання до раціону вітаміну D не пов'язане зі зниженням захворюваності на рак, проте існує думка, що вітамін D₃ знижує ризик смерті на 15%. Тому потрібні додаткові дослідження для визначення оптимальної дози цього вітаміну.

Вживання дієтичних добавок бета-каротину у високих дозах (50 мг щодня) не підвищує ризик виникнення немеланомного раку шкіри та раку простати, проте збільшує ймовірність раку легень у людей, які в минулому курили. Адаже при вживанні біологічно активних добавок бета-каротину захисна дія природних каротиноїдів втрачається.

Дані щодо переваг добавок селену для профілактики раку неоднозначні. Вживання селену може захищати від росту ракових клітин завдяки впливу на стабільність ДНК, клітинну проліферацію, апоптозичну загибель здорових та ракових клітин і регуляції оксидативного стресу. Селен також бере участь у профілактиці раку через антиоксидантні властивості селенопротеїнів. Проте лабораторні дослідження показали, що селен може сприяти трансформації та прогресуванню ракових клітин.

Не підтверджено загальної користі для профілактики хронічних захворювань і пов'язаних з ними наслідків застосування полівітамінних та мінеральних комплексів. Тому мультивітамінні комплекси не рекомендовані для профілактики хронічних захворювань населення в цілому. Також відсутні достовірні дані щодо корисної дії вітамінів С, Е та фолієвої кислоти.

Суперечливі дані було отримано при дослідженні впливу кальцію на розвиток злоякісних новоутворень. Підвищення споживання кальцію пов'язане зі зниженням ризику розвитку колоректального раку, але збільшує ризик формування раку простати.

Загальний ризик раку може бути нижчим при вегетаріанському харчуванні. Такий тип харчування демонструє тенденцію до зниження ризику виникнення певних специфічних типів раку: молочної, передміхурової залози. Належним чином спланована вегетаріанська дієта може бути корисною для профілактики колоректального раку.

Із загальних рекомендацій щодо модифікації способу життя можна навести такі. Слід уникати вживання алкоголю та тютюну, бути фізично активним, підтримувати нормальну масу тіла та дотримуватися дієти, що містить багато фруктів, овочів, цільнозернових продуктів, знизити споживання насичених трансжирів і червоного м'яса. Також варто уникати надмірного впливу сонячного випромінювання, захищатися від інфекцій, що передаються статевим шляхом, та проходити регулярні профілактичні обстеження на рак молочної залози, шийки матки, легень та колоректальний рак.

Підготувала **Оксана Габрук**

НОВИНИ

Сім факторів ризику раннього розвитку колоректального раку в чоловіків

Захворюваність і смертність від колоректального раку знижується в осіб віком від 50 років і старше, але зростає в осіб віком до 50 років. У новому дослідженні під керівництвом Томаса Імпериале визначено 7 факторів ризику раннього розвитку колоректального раку в чоловіків. Розроблена модель оцінювання ризику може допомогти людям віком від 45 до 49 років прийняти та дотримуватися нових національних рекомендацій щодо скринінгу, а також виявити молодих чоловіків, яким варто розглянути можливість ранньої перевірки.

У дослідженні за участю 600 осіб із неспадковим раком товстої або прямої кишки та 2400 пацієнтів контрольної групи з медичних центрів штату Вірджинія (США) використовували електронні медичні записи й національні бази даних для оцінки соціально-демографічних факторів і способу життя, сімейної та особистої історії хвороби, фізичних вимірювань, прийому ліків і лабораторних показників за 6-18 місяців до встановлення діагнозу. Усі учасники були чоловіками-військовими віком від 35 до 49 років.

Сім факторів, які передають вищий за середній ризик раннього розвитку колоректального раку в чоловіків:

- 1) середній вік (від 35 до 49 років);
- 2) відсутність регулярного використання нестероїдних протизапальних препаратів (таких як аспірин або ібупрофен);
- 3) відсутність регулярного прийому статинів;
- 4) постійне вживання алкоголю;
- 5) наявність близького родича з колоректальним раком;
- 6) збільшений індекс маси тіла;
- 7) зміна службових обов'язків (специфічний фактор, який мав безпосередній вплив на військових-ветеранів).

Скринінг колоректального раку у віковій групі від 45 до 49 років є порівняно новим і досі не відомим. Крім того,

половину випадків колоректального раку виявляють в осіб, молодших за 45 років. Використання факторів ризику може допомогти особам віком від 45 до 49 років вчасно пройти обстеження, а також виявити людей із молодших вікових груп, для яких необхідно розглянути можливість раннього скринінгу цього захворювання.

<https://www.news-medical.net/news/20230627/Seven-risk-factors-for-early-onset-colorectal-cancer-in-males-identified.aspx>

Нанокapsуляція хіміотерапевтичних препаратів – прорив у лікуванні раку

Група науковців на чолі з Астрід Гілдебек виявила технологію, що підвищує ефективність хіміотерапії для пацієнтів із раком очеревини. Колоректальний рак, рак яєчника і шлунка часто метастазує в очеревину, що ускладнює лікування. При метастазуванні на початковій стадії зазвичай немає чітких клінічних проявів, що обмежує раннє виявлення захворювання і в більшості випадків є причиною діагностування раку на пізніх стадіях та несприятливого прогнозу для хворих. Внутрішньоочеревинна хіміотерапія продемонструвала обнадійливі терапевтичні ефекти, але вона обмежена швидким виведенням препарату та системною токсичністю. На сьогодні найпоширенішим методом лікування раку очеревини є хірургічне втручання в поєднанні із хіміотерапією, що спрямована на знищення будь-яких патологічних клітин, які залишаються після операції. Проте препарати не залишаються в черевній порожнині достатньо довго, щоб діяти належним чином.

Переважає метод, описаний у статті Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine, полягає в тривалішому локалізованому збереженні лікарських засобів у черевній порожнині. Успішність ефекту досягається за допомогою інкапсуляції ліків у крихітні

наночастинки. Вчені також можуть конструювати ці моделі таким чином, аби препарат досягав переважно ракових клітин, а не здорових.

Дослідники інкапсулювали таксан кабазитаксел у наночастинки поліалкілціаноакрилату (РАСА), призначені для покращення внутрішньоочеревинної доставки. Матеріали на основі РАСА в основному відомі своїм широким використанням як хірургічні клеї та адгезиви для тканин. Вони показали значну перспективу як платформи для доставки ліків завдяки своїм біосумісним і біорозкладним полімерним властивостям. Їхня хімічна конфігурація дає змогу інкапсулювати препарати різної природи, а функціональні можливості можна налаштувати для конкретно локалізованих застосувань, наприклад, за допомогою додавання поверхневих лігандів. Токсичність вільного й інкапсульованого кабазитакселу досліджували у щурів шляхом моніторингу клінічних ознак, маси органа та гематологічних і біохімічних параметрів крові. Фармакокінетику, біорозподіл і відповідь на лікування оцінювали у мишей. Завдяки внутрішньоочеревинній обробці наночастинками з кабазитакселем хіміопрепарат залишається в черевній порожнині на довший час, зв'язується безпосередньо із пухлиною, в результаті чого цитотоксичний агент вивільняється та діє чітко на ракові клітини. Таким чином, значна кількість препарату досягає саме ракових клітин, не спричиняючи впливу на довколишні здорові тканини, що призводить до збільшення його ефективності та зменшення побічної дії.

<https://medicalxpress.com/news/2023-06-nanotechnology-effective-treatment-patients-peritoneal.html>

Ще більше новин на спеціалізованому медичному порталі

Health-ua.com
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ



Сучасні підходи до профілактики та лікування венозної тромбоемболії у практиці лікаря-онколога

4 травня відбувся майстер-клас «Проблеми венозних тромбозів в онкологічній практиці», під час якого провідні фахівці поділилися досвідом ведення пацієнтів онкологічного профілю, фокусуючи увагу на сучасних стратегіях профілактики та лікування венозної тромбоемболії (ВТЕ).



Із вітальним словом до учасників майстер-класу звернулася модераторка заходу, завідувачка науково-дослідного відділення хіміотерапії гемобластозів та ад'ювантних методів лікування ДНП «Національний інститут раку» (м. Київ), доктор медичних наук, професор Ірина Анатоліївна Крячок, яка зазначила, що темою заходу не випадково обрано онкоасоційовані тромбози (cancer associated thrombosis – CAT), оскільки вони є актуальною проблемою не лише онкології, онкогематології, а й кардіології та кардіоонкології.



Керівник Центру кардіо-онкології, завідувач відділу клінічної фармакології та кардіо-онкології ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук Сергій Миколайович Кожухов сфокусував увагу учасників на останніх міжнародних рекомендаціях щодо антикоагулянтної терапії САТ.

– У 2022 р. Європейське товариство кардіологів (The European Society of Cardiology – ESC) презентувало рекомендації щодо кардіоонкології, розроблені у співпраці з Європейською гематологічною асоціацією (European Hematology Association – EHA), Європейським товариством терапевтичної радіології та онкології (European Society for Therapeutic Radiology and Oncology – ESTRO) та Міжнародним товариством кардіоонкології (International Cardio-Oncology Society – IC-OS; A.R. Lyon, 2022). Цей документ охопив усі сфери ведення пацієнтів з активним онкологічним захворюванням, у тому числі з усіма кардіоонкологічними ускладненнями, які виникають на фоні протипухлинної терапії, зокрема й ВТЕ. Звичайно, крім вищезазначеного документу, сьогодні наявні гайдлайни й інших міжнародних медичних товариств, у тому числі Європейського товариства медичної онкології (European Society for Medical Oncology – ESMO), Американського товариства клінічної онкології (American Society of Clinical Oncology – ASCO), Національного інституту охорони здоров'я і удосконалення медичної допомоги Великої Британії (The UK National Institute for Health and Care Excellence – NICE) та ін. (A. Falanga, 2023; N.S. Key, 2023; N.R. Jones, 2022).

В останнє десятиріччя спостерігається істотний прогрес у лікуванні онкологічних захворювань. Це, з одного боку, зумовило більшу виживаність онкопацієнтів, але з іншого – стало причиною розвитку ускладнень, у тому числі кардіоваскулярних, ВТЕ і систолічної дисфункції. Так, краща виживаність онкопацієнтів після протипухлинної терапії призвела до того, що сьогодні ключовою проблемою є смертність від її ускладнень. ВТЕ є другою за значимістю причиною смерті у госпіталізованих пацієнтів (J.L. Ambrus, 1975; M.V. Donati, 1994). У онкопацієнтів, які перенесли оперативне втручання, ризик розвитку ВТЕ в 3-5 разів вищий, ніж у пацієнтів без онкологічного захворювання.

Враховуючи таку поширеність ВТЕ у пацієнтів цього профілю, на перший план менеджменту виводиться питання стратифікації ризику, що передбачає моніторинг загального стану хворого та застосування стратегій профілактики ускладнень. За даними М.І. Johnson та співавт. (1999), до 50% онкопацієнтів можуть мати безсимптомні тромбоз глибоких вен (ТГВ) або тромбоемболію легеневої артерії (ТЕЛА).

Лікування ВТЕ призначають пацієнтам онкологічного профілю як із симптомним перебігом ВТЕ, так і безсимптомною ВТЕ, випадково виявленою при проведенні візуалізуючих методів контролю онкозахворювання. Відповідно до сучасних рекомендацій виділяють такі фази лікування ВТЕ: гостра (5-10 діб), тривала (3-6 міс) та розширена (≥6 міс) фаза (A. Falanga, 2023). Гостра фаза включає застосування низькомолекулярних гепаринів (НМГ) або прямих пероральних антикоагулянтів (ППАК). Загалом тривалість лікування складає 3-6 міс, подальші стратегії ведення пацієнтів базуються на їх індивідуальних характеристиках, зокрема наявності факторів ризику або прогресування захворювання. Зазвичай онкохворі з епізодом ВТЕ не потребують госпіталізації, і основна мета кардіолога (кардіоонколога) призначити адекватну антикоагулянтну терапію та повернути пацієнта до онколога для продовження протипухлинної терапії.

Що стосується сучасних медикаментів, показаних для лікування ВТЕ у пацієнтів онкологічного профілю, то зараз у розпорядженні клініцистів наявні кілька класів лікарських засобів, ефективність яких підтверджено протягом років. Якщо згадати історію застосування, то першими препаратами для терапії ВТЕ були антиагоністи вітаміну К, які сьогодні також є ефективними, проте застосовуються обмежено, оскільки асоціюються зі значною кількістю побічних явищ, а також підвищенням ризику розвитку кровотеч і рецидивів. Тому основними опціями терапії ВТЕ є саме НМГ і ППАК (С. Keaton, 2012; 2016).

Використовувати НМГ почали з 2003 р. Згідно з рекомендаціями, НМГ показані неоперованим пацієнтам з онкологічними захворюваннями верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ), хворим із високим ризиком кровотеч або обтяженим щодо кровотеч анамнезом, а також пацієнтам із сильним взаємозв'язком з СYP3A4 (A. Falanga, 2023). ППАК є порівнянним класом препаратів, які почали застосовувати з 2017 р. (G.E. Raskob, 2018). Наразі в арсеналі клініцистів наявні три представники ППАК: едоксабан, ривароксабан та апіксабан (А.М. Young, 2019; G. Agnelli, 2018). І якщо спочатку ППАК слугували альтернативною НМГ, то сьогодні ситуація змінилася: ППАК є препаратами вибору при ВТЕ, за винятком випадків, коли показані саме НМГ.

Нещодавно були презентовані результати дослідження G.E. Raskob та співавт. (2018), в якому оцінювали ефективність і безпеку едоксабану для лікування ВТЕ, пов'язаної з раком. Було виявлено, що при застосуванні едоксабану у пацієнтів з раком і ВТЕ спостерігалось значне зменшення ризику рецидиву тромбозу порівняно з далтепарином. Крім того, лікування едоксабаном не зумовлювало значних побічних ефектів і добре переносилося пацієнтами (G.E. Raskob, 2018). Ефективність використання едоксабану при ВТЕ продемонстрована

і в інших дослідженнях, зокрема G.E. Raskob та співавт. ще у 2013 р. довели, що едоксабан має зіставну ефективність з варфарином. Зокрема, едоксабан забезпечував схожу ефективність у запобіганні рецидивів тромбозу порівняно з варфарином, при цьому ймовірність кровотечі була меншою. У дослідженні виявлено, що при використанні едоксабану ризик розвитку кровотеч (зокрема тяжких) порівняно з варфарином низький.

І.А. Крячок представила доповідь «Профілактика та лікування ВТЕ при проведенні протипухлинного лікування у амбулаторних хворих».

– Відповідно до сучасних даних, пацієнти онкологічного профілю мають у 5 разів вищий ризик розвитку ВТЕ порівняно з загальною популяцією (J.A. Heit, 2000; J.W. Blom, 2005; A.J. Walker, 2013; D.P. Cronin-Fenton, 2010). Частота ВТЕ у пацієнтів із супутнім онкологічним захворюванням складає 1 випадок на 200 осіб щорічно. ВТЕ істотно ускладнює ведення пацієнтів, оскільки асоціюється зі значним подовженням госпіталізації, а також високим ризиком смерті.

Відомі чинники ризику розвитку ВТЕ у пацієнтів з онкологічним захворюванням безпосередньо пов'язані з пухлиною: локалізація, гістологія, стадія пухлинного процесу та ранній період з моменту виявлення захворювання (G.H. Lyman, 2011). Згідно з результатами дослідження G.H. Lyman та співавт. (2013), найвищий ризик ВТЕ мають пацієнти з раком підшлункової залози, шлунка та легені. Окрім того, значний вплив чинять індивідуальні фактори пацієнта (вік, раса та коморбідність) і загальний стан (тромбоцитоз, лейкоцитоз, анемія, підвищений синтез тромбіну та ін.).

Амбулаторні пацієнти, яким проводиться хіміотерапія (ХТ), становлять групу ризику розвитку ВТЕ. При цьому ризик кумулюється з кожним курсом ХТ. За даними А.А. Khorana та співавт. (2005), на початку ХТ ризик ВТЕ складає 0,7%, тоді як після третього циклу ХТ – 2,2%. Тому при веденні пацієнтів з онкологічним захворюванням доцільно оцінювати ризик розвитку ВТЕ. Для цього використовують шкалу Khorana, яка базується на п'яти факторах ризику (А.А. Khorana, 2008). Кожен фактор оцінюється на 1 бал, пацієнти з низьким ризиком (сумарний бал 0) не потребують профілактики ВТЕ, тоді як пацієнти з високим ризиком (≥2 бали) можуть розглядатися як кандидати на призначення профілактики ВТЕ, зокрема антикоагулянтів.

Відповідно до рекомендацій Національної онкологічної мережі США (The National Comprehensive Cancer Network – NCCN, 2023), розглянути доцільність профілактики ВТЕ необхідно у всіх пацієнтів, які мають онкологічне захворювання, в тому числі і амбулаторних. Важливо зазначити, що винятком є пацієнти з множинною мієломою (ММ), які почали системну терапію. За рекомендаціями NCCN, при оцінюванні ризику ВТЕ у пацієнтів з ММ необхідно визначити інші фактори ризику ВТЕ (рекомендації щодо цього містяться у відповідному документі NCCN, 2023).

Структурований підхід до антикоагулянтної терапії при ВТЕ у пацієнтів з активним раком передбачає оцінювання ризику тромбоемболічних і геморагічних подій, а також медикаментозних взаємодій (A.R. Lyon, 2022). Наступний етап включає безпосереднє призначення засобів для профілактики

ВТЕ. За настановою NCCN, при веденні амбулаторних пацієнтів і пацієнтів, які були виписані зі стаціонару, рекомендованими препаратами є ППАК та НМГ. Відповідно до даних сучасних досліджень, ППАК мають значні переваги щодо ефективності в профілактиці рецидиву ВТЕ та великих кровотеч порівняно з НМГ у пацієнтів з активним онкологічним захворюванням (G.E. Raskob, 2018; A.M. Young, 2018).

Ведення пацієнтів, у яких виник епізод ВТЕ (ТЕЛА або ТГВ), передбачає обов'язкове застосування адекватної антикоагулянтної терапії, оскільки успіх лікування залежить від вчасного та правильного усунення ВТЕ. Відповідно до сучасних настанов, з метою вторинної профілактики ВТЕ рекомендовано використовувати НМГ і ППАК (С. Keaton, 2012; 2015). В останній версії настанови NCCN зазначено, що при веденні хворих цієї групи важливо враховувати численні фактори, в тому числі кліренс креатиніну, ураження печінки, наявність гепатиту або цирозу та ін. Окрім того, у документі зазначено, що ППАК можна призначати на тривалий час із метою лікування та профілактики ВТЕ за умови відсутності протипоказань. При цьому НМГ та ППАК мають переваги щодо ефективності та безпеки порівняно з варфарином. ППАК (едоксабан, ривароксабан та апіксабан) вказані як препарати першого вибору для лікування ВТЕ у пацієнтів онкологічного профілю (NCCN, 2023).

У 2013 р. були презентовані результати дослідження ENGAGE AF-TIMI 48, проведеного з метою оцінювання безпеки й ефективності едоксабану порівняно з варфарином для профілактики інсульту та системної емболічної події у пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь. У дослідженні було включено понад 21 тис. пацієнтів, яких рандомізовано подвійним сліпим методом на три групи з метою отримання едоксабану у дозі 60 мг 1 раз на день, едоксабану у дозі 30 мг 1 раз на день і варфарину. Обидва режими дозування едоксабану (60 і 30 мг) забезпечували зниження ризику кровотеч із верхніх відділів ШКТ порівняно з варфарином (С.Т. Ruff, 2015).



Завідувач науково-дослідного відділення анестезіології та інтенсивної терапії ДНП «Національний інститут раку» (м. Київ), доктор медичних наук, професор Іван Іванович Лісін приділив увагу сучасним стратегіям лікування ВТЕ при проведенні протипухлинної терапії у стаціонарних хворих.

– Відповідно до сучасних даних, ризик розвитку ТЕЛА/ТГВ змінюється в різні періоди лікування злоякісної пухлини – підвищується на етапі діагностики, госпіталізації та першого місяця лікування, зменшується при ремісії захворювання та значно підвищується при прогресуванні (G.H. Lyman, 2011; A. Khorana, 2007). Звичайно, наявність у пацієнта САТ також впливає на перебіг основного захворювання, значно підвищуючи ризик смерті (N. Levitan, 1999). САТ сьогодні визнано частою причиною захворюваності, яка окрім вищезазначеного ризику смерті також асоціюється із пролонгацією госпіталізації, підвищенням фінансових витрат на охорону здоров'я, додатковим емоційним та економічним навантаженням на хворого й членів його сім'ї. За даними А.Т. Cohen (2016), смертність у перший рік після перенесеної ВТЕ у пацієнтів з онкологічною патологією досягає 65%.

У квітні 2023 р. були презентовані останні рекомендації ESMO щодо ведення САТ (A. Falanga, 2023). Було додано рекомендації щодо навчання нехірургічних хворих на рак і членів їхньої родини, особливо надання навчальних матеріалів, включаючи позитивні фактори способу життя, які мають бути одним із компонентів інформаційного пакету, що надається пацієнтам. Також додані рекомендації щодо проведення стратифікації ризику САТ у пацієнтів онкологічного профілю.

Що стосується лікування, то згідно з оновленим документом, терапію САТ у гострій фазі (5-10 днів від встановлення діагнозу) рекомендовано проводити НМГ, нефракційованим гепарином (НФГ), ППАК і фондапаринуксом. Лікування САТ у тривалій фазі відрізняється від гострої фази за препаратами та передбачає тривале введення антикоагулянтів (протягом щонайменше 6 міс), перевагу віддають ППАК, зокрема едоксабану, та НМГ. Останні рекомендації пацієнтам із раком просвіту ШКТ, уrogenітальним раком та тим хворим, які мають високий ризик кровотеч із ШКТ.

У цьому році також було опубліковано систематичний огляд ASCO, оновлення якого стосувалися двох основних питань: періопераційної профілактики тромбозу та лікування ВТЕ (A. Falanga, 2023). Відповідно до оновленого документу, початкова тромбпрофілактика може включати застосування НМГ, НФГ, фондапаринуксу та ППАК. Для довгострокової тромбпрофілактики рекомендовані НМГ і ППАК (едоксабан, ривароксабан та апіксабан).

Оскільки одне з основних місць у терапії САТ відводиться саме ППАК, важливим питанням є вибір найбільш ефективного з представлених препаратів. Відповідно до сучасних рекомендацій, пацієнтам з високим ризиком будь-якої кровотечі доцільно призначати лікарський засіб, на тлі використання якого зафіксована найменша частота кровотеч. Дані клінічної практики свідчать, що найменша частота кровотеч реєструвалася на фоні застосування едоксабану, апіксабану та дабігатрану (H.C. Diener, 2017; D. Hammersley, 2017).



На завершення майстер-класу зі спільною доповіддю виступили лікар-гематолог відділення онкогематології з сектором ад'ювантних методів лікування ДНП «Національний інститут раку» Тимур Олегович Рудок та науковий співробітник, лікар-кардіолог відділу клінічної фармакології та кардіон-

кології ДУ «Національний науковий центр Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска НАМН України» (м. Київ), кандидат медичних наук Наталя Василівна Довганич. Вони презентували клінічний випадок пацієнтки з САТ.



Клінічний випадок

Пацієнтка С., 1997 р.н., в травні 2022 р. звернулася в ДНП «Національний інститут раку» зі скаргами на задишку під час ходьби та неважкої фізичної праці, які з'явилися місяць тому.

18.05.2022 р. пацієнтці виконано комп'ютерну томографію (КТ) шиї, органів грудної/черевної порожнин, заочеревинного простору та малого таза із внутрішньовенним (в/в) контрастуванням. У передньоверхньому середостінні визначено об'ємне утворення, з нерівним, горбкуватим контуром, умовним розміром 128×84×137 мм (фронтальний, сагітальний, вертикальний розміри відповідно), гетерогенної будови, з гіподенсивними включеннями рідинної щільності,

при в/в підсиленні неомогенно накопичує контрастну речовину зі збереженням гіподенсивних ділянок рідинної щільності (характерних для некрозу). Утворення каудально щільно прилягає до верхнього контуру перикарда без чітких ознак відмежування. У дорсальному відділі воно щільно прилягає до висхідного відділу аорти та дуги аорти без чітких ознак відмежування, огортаючи умовно 1/2 їх окружності; щільно прилягає до верхньої порожнистої вени, відсікаючи її латерально. Також у нижній третині утворення щільно прилягає до трахеї, звужуючи та деформуючи її просвіт. Мінімальна ширина трахеї над рівнем біфуркації – 6 мм; також відмічається стиснення правого та лівого головних бронхів у проксимальних відділах, звуження правого головного бронха до 5 мм, звуження лівого головного бронха до 4 мм.

24.05.2022 р. хворій була проведена відеоасистована торакоскопічна біопсія пухлини середостіння. За даними гістологічного дослідження діагностовано В-великоклітинну лімфому середостіння.

3 01.06.2022 р. пацієнтка почала відзначати поступове збільшення вираженості загальних симптомів: сильну слабкість верхньої кінцівки та задишку.

08.06.2022 р. було проведено КТ шиї та органів грудної порожнини із в/в контрастуванням. Виявлено КТ-ознаки тромбозу лівої внутрішньої яремної вени, лівої підключичної вени та лівої плече-головної вени, лімфаденопатії нижніх яремних лімфатичних вузлів зліва (10×9 мм). У передньоверхньому середостінні визначено об'ємне утворення (конгломерат лімфатичних вузлів) із нерівним, горбкуватим контуром, умовним розміром 128×93×138 мм. Циркулярно охоплює ліву плече-головну вену з наявним субтотальним дефектом контрастування останньої, що свідчить про тромбоз (на попередньому обстеженні від 18 травня ознак тромбозу не було).

Дуплексне сканування вен лівої верхньої кінцівки від 10.06.2022 р.: на рівні середньої третини плеча – реканалізована початково, на рівні середньої та нижньої третини – прохідна, підключична вена – реканалізована початково. Тромбоз внутрішньої яремної вени, підключичної вени, пахвинної вени та вени плеча зліва.

На підставі отриманих даних і клінічної картини хворій було встановлено заключний діагноз: метаболічна кардіоміопатія; синусова тахікардія; серцева недостатність І-ІІА ступеня зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ); випіт у перикарді (помірний); плевральний випіт; тромбоз внутрішньої яремної, підключичної, пахвинної вен та вени плеча зліва.

Пацієнтці призначена симптоматична терапія та проведений (05.06.2022) 1 курс поліхіміотерапії (ПХТ) за схемою R-CHOP. 15.07.2022 р. проведено 2 курси ПХТ за схемою R-DA-EPOCH.

За даними контрольної КТ після ПХТ зафіксовано часткову відповідь на лікування, у зв'язку з чим було вирішено провести ще 3 курси ПХТ за схемою R-DA-EPOCH. Після 5 курсів ПХТ 16.12.2022 р. хворій була виконана позитронно-емісійна комп'ютерна томографія (ПЕТ-КТ), результати якої продемонстрували часткову відповідь.

Після лікування пацієнтці була проведена повторна біопсія пухлини середостіння. На підставі отриманих даних встановлено заключний діагноз: первинна медіастинальна В-клітинна лімфома; стан після 1 курсу ПХТ за схемою R-CHOP (19.06.2022 р.) та після 5 курсів ПХТ за схемою R-DA-EPOCH (26.11.2022 р.); клінічна група 2; часткова відповідь (ПЕТ-КТ від 16.12.2022 р. – Deauville score 4); метаболічна кардіоміопатія, серцева недостатність І ступеня.

3 16.01 по 10.02.2023 р. хворій було призначено курс променевої терапії на ділянку середостіння (сумарна вогнищева доза 40 Гр) з обов'язковим використанням методики об'ємно-модульованого опромінення (volumetric arc therapy – VMAT) з врахуванням анамнестичних даних щодо тромбозу та гідрокардію.

Н.В. Довганич зазначила, що цей клінічний випадок підтверджує складність ведення пацієнтів онкологічного профілю з супутніми САТ, особливо з медіастинальними розташуванням пухлин. У цьому прикладі первинним ключовим завданням для лікарів було забезпечення можливості проходження пацієнткою повного курсу ПХТ, тому пацієнтка була направлена до кардіонколога для вибору тактики лікування тромбозу.

Після курсу ПХТ у пацієнтки були набряк шиї, кінцівок, збільшені шийні та підключичні лімфатичні вузли. За даними електрокардіографії у пацієнтки виявлено тахікардію, частота серцевих скорочень – 100 за хвилину. Артеріальний тиск становив 100/70 мм рт. ст. Хворій було проведено ехокардіографію, за даними якої ФВ ЛШ складала 56%, виявлено випіт у перикарді до 18 мм.

Основним завданням кардіонколога стало вирішення питання адекватної антикоагулянтної терапії та можливості продовження протипухлинного лікування. Враховуючи складність клінічного випадку, важливість вибору ефективного та безпечного антикоагулянту не викликає сумнівів. Відповідно до сучасних рекомендацій ESMO (2023), при САТ до застосування рекомендовані НМГ, які показані пацієнтам з новоутвореннями ШКТ групи високого ризику розвитку кровотечі, а також ППАК, рекомендовані всім іншим пацієнтам.

Хворій було призначено НМГ, діуретики та терапію з приводу серцевої недостатності. Постійно здійснювався моніторинг її загального стану. Завдяки обраній стратегії лікування пацієнтка змогла продовжити протипухлинну терапію. На контрольному обстеженні після трьох курсів ПХТ констатовано задовільний клінічний стан хворої. За даними ехокардіографії ФВ ЛШ становила 59%, випіт у перикарді зменшився. Компресійна ультрасонографія дала змогу виявити, що

внутрішня яремна вена гіперехогенна, реканалізована на 70-80%, тромботичні маси фіксовані, а підключична, аксиллярна, плечова вена й інші вени лівої верхньої кінцівки – прохідні, тромботичні маси не виявлені.

Одним із недоліків застосування НМГ є необхідність ін'єкцій, що дуже часто ускладнює ведення пацієнтів і позначається на їх прихильності до терапії. Тому ППАК є альтернативою НМГ у хворих із САТ при відсутності протипоказань. Оскільки на той момент пацієнтка перебувала в стабільному стані та не мала протипоказань, вирішено перевести її на прийом ППАК едоксабану (Едоксакорд, АТ «Київський вітамінний завод») у дозі 60 мг 1 раз на добу. Хвора продовжила курс протипухлинної терапії. Лікування САТ тривало близько 6 міс згідно з рекомендаціями. Після закінчення курсу лікування лімфоми при плановому обстеженні серця та судин функція серця задовільна, випіт у перикарді відсутній, тромбозу вен верхніх кінцівок не виявлено.

Отже, ВТЕ – досить часте ускладнення у пацієнтів онкологічного профілю, яке потребує профілактики та лікування, що передбачає застосування ефективних антикоагулянтних препаратів. Сьогодні на фармацевтичному ринку України у дозуваннях 30 та 60 мг представлений ще один ППАК едоксабан (Едоксакорд, АТ «Київський вітамінний завод»), який зарекомендував себе як ефективний засіб для профілактики та лікування ВТЕ. Едоксабан є єдиним ППАК, для якого проведено дослідження та встановлено чотири дозові режими застосування. Препарат має потужну доказову базу щодо використання з метою лікування та вторинної профілактики ВТЕ, в тому числі у пацієнтів з САТ.

Підготувала Анна Хиць



Едоксакорд

ПЕРШИЙ ЕДОКСАБАН В УКРАЇНІ

30 та 60 мг

ВІЛЬНИЙ РУХ

"рідини життя"

- Профілактика інсульту та системної емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь (НФП)
- Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ), тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), і профілактика рецидивів ТГВ та ТЕЛА у дорослих.

Регістраційне посвідчення МОЗ України №19029/01/01/UA/19/02/01/02 від 20.10.2021. Інформація про лікарський засіб, призначений для розподілення серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Виробник: АТ «Київський вітамінний завод», Мисадиноградщина, Україна, 04073, м. Київ, вул. Колотвицька, 28.

КІЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

Використання помалідоміду поза стандартними показаннями при лікуванні хронічних лімфопроліферативних захворювань

Хронічні лімфопроліферативні захворювання (ХЛПЗ) є групою біологічно різних хвороб, найпоширенішою з них є хронічна лімфоцитарна лейкемія (ХЛЛ). Оскільки ХЛПЗ становлять групу рідкісних клінічно та генетично гетерогенних захворювань, ведення пацієнтів із ними викликає певні труднощі у клініцистів. 18 травня відбулася Міжнародна школа онкогематології, в рамках якої провідні експерти галузі поділилися власним досвідом ведення пацієнтів із ХЛПЗ, зокрема сучасними стратегіями лікування.



**МІЖНАРОДНА ШКОЛА
ОНКОГЕМАТОЛОГІЇ**
З ПРОФЕСОРОМ ІРИНОЮ КРЯЧОК



Ірина Анатоліївна Крячок, доктор медичних наук, професор, завідувачка науково-дослідного відділення хіміотерапії гемобластозів та ад'ювантних методів лікування ДНП «Національний інститут раку» (м. Київ), представила доповідь «Перспективні напрямки в лікуванні ХЛПЗ».

Вона сконцентрувала увагу на нещодавніх міжнародних дослідженнях щодо лікування ХЛПЗ, результати яких були презентовані в рамках конгресу Американського товариства гематології (ASH) у 2022 р.

— На конгресі ASH і в наукових виданнях активно обговорювалася революційна ефективність інгібіторів малих молекул у терапії ХЛЛ. Ці препарати, такі як інгібітори тирозинкінази Брутона (Bruton tyrosine kinase, BTKi) та інгібітори антиапоптозного білка В-клітинної лімфоми (anti-apoptotic B-cell lymphoma 2 protein, BCL-2), відкривають нову епоху в лікуванні ХЛЛ, замінюючи стандартну хіміотерапію. Вони демонструють високу ефективність і задовільну переносимість.

Одним із презентованих у рамках конгресу стало дослідження J.R. Brown та співавт. (2022) щодо оцінювання ефективності занубрутинібу й ібрутинібу при рецидиві або рефрактерній формі ХЛЛ. Результати дослідження показали, що обидва препарати були ефективними у лікуванні рецидиву та рефрактерного ХЛЛ.

На конгресі також були представлені результати рандомізованого дослідження щодо порівняння ефективності комбінації інгібітора BCL-2 (венетоклакс) з моноклональним антитілом до CD-20 (обінутузумаб) та стандартної хіміотерапії (флударабін, циклофосфамід, ритуксимаб або бендамустин за вибором дослідника) при ХЛЛ у пацієнтів з задовільним соматичним статусом (без тяжкої коморбідної патології) та цитогенетичними аномаліями — Del(17p), мутацією TP53 (V. Eichhorst, 2023). Згідно з проміжними результатами дослідження, використання комбінації обінутузумабу та венетоклаксу забезпечує значно нижчу частоту мінімальної залишкової хвороби у периферичній крові після 15 місяців спостереження порівняно з хіміотерапією. Крім того, комбінація венетоклаксу та обінутузумабу показала вищу ефективність у плані досягнення повної ремісії та виживаності без прогресування (ВВП).

Також були оприлюднені оновлені результати дослідження SARPVATE, в якому вивчали терапію ібрутинібом із подальшим переходом на комбіновану терапію ібрутинібом та венетоклаксом (C.S. Tam, 2022). Прийом ібрутинібу та венетоклаксу з фіксованою тривалістю сприяв досягненню глибокої тривалої відповіді, клінічно значущої ВВП та ремісії без лікування. Отримані дані демонструють, що ібрутиніб і венетоклакс є ефективним варіантом лікування пацієнтів з ХЛЛ та однією/декількома ознаками високого ризику (Del(17p), мутацією TP53, делецією 11-ї хромосоми (Del(11p) та немутуованим статусом важких ланцюгів імуноглобулінів (IGHV)).

У рамках конгресу також були презентовані результати дослідження POLA-R-ICE, в якому оцінювали ефективність комбінації полатузумабу, ритуксимабу й іфосфаміду в пацієнтів з рецидивом або рефрактерною дифузною В-великоклітинною лімфомаю (A.F. Hegge, 2022). У цьому дослідженні спостерігалися високі показники ефективності (частота об'єктивної відповіді після двох циклів терапії складала 88%, повної відповіді — 54%) та прийнятний профіль безпеки.

У міжнародному рандомізованому дослідженні III фази MATRIx/IELSG43 автори намагалися визначити, чи можна досягти терапевтичної концентрації хіміопрепаратів у центральній нервовій системі (ЦНС) при застосуванні їх у високих дозах (G. Smerha, 2022). Після індукції MATRIx (високі дози метотрексату, цитарабіну, тіотиопи та ритуксимабу) пацієнти, які досягли часткової або повної відповіді, були рандомізовані для отримання комбінації R-DeVIC (ритуксимаб, дексаметазон, етопозид, іфосфамід і карбоплатин) або кондиціонуючої хіміотерапії BCNU/тіотиопу з подальшою аутологічною трансплантацією гемопоетичних стовбурових клітин (аутоТГСК). Результати дослідження демонструють високі показники ВВП і загальної виживаності (ЗВ) у пацієнтів, які пройшли аутоТГСК.

В останні роки розширюється також спектр препаратів для лікування множинної мієломи (ММ). Результати дослідження ASCENT із застосування фіксованої тривалої терапії даратумумабом, карфілзомібом, леналідомідом і дексаметазоном для пацієнтів групи високого ризику розвитку ММ показали, що велика частина пацієнтів досягла ремісії без мінімальної залишкової хвороби. Окрім того, в останні роки також розвивається клітинна терапія ММ. Дані першої фази дослідження з використанням подвійної цільової клітинної терапії FasT CAR-T (GC012F) продемонстрували 100% відповідь у перших 13 пацієнтів, які не мали мінімальної залишкової хвороби.



Лесь Миронович Лукавський, кандидат медичних наук, провідний науковий співробітник відділення гематології ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України» (м. Львів), акцентував увагу на значенні імуномодуючих агентів у лікуванні лімфопроліферативних захворювань.

— Сьогодні імуномодулятори (іміди), зокрема талідомід та його аналоги (леналідомід і помалідомід), посідають чільне місце у лікуванні лімфопроліферативних захворювань. Ефективність їх застосування пов'язана з тим, що ці сполуки чинять комплексну протипухлинну дію, зокрема при гематологічних злоякісних новоутвореннях через антиангіогенні, антипроліферативні й імунологічні механізми, шляхом прямої токсичності для пухлинних клітин і опосередкованого втручання у компоненти пухлинного мікрооточення. Іміди проявляють свою протипухлинну дію не тільки за рахунок безпосереднього знищення злоякісних клітин, а й «перепрограмовуючи» незлоякісні імунні клітини в межах пухлинного мікрооточення (Т-клітини, природні клітини-кілери, туморасоційовані макрофаги тощо) таким чином, що вони атакують ракові структури.

Застосування імідів має кілька важливих переваг. Вони не є цитостатичними лікарськими засобами, тобто не знищують клітини, а змінюють відношення організму до пухлини. Ці препарати не потребують щоденного лікарського контролю, можуть застосовуватися тривалий час, навіть протягом років, і мають прийнятний профіль несприятливих явищ (НЯ), які піддаються корекції.

Найбільш відомими представниками класу імідів є талідомід, леналідомід, помалідомід і нова сполука — авадомід. Кожен з названих препаратів має показання до терапії певних онкологічних захворювань. Відповідно

до сучасних рекомендацій леналідомід показаний при ММ, мантийноклітинній лімфомі, лімфомах із клітин маргінальної зони та ХЛЛ; талідомід рекомендований при терапії ММ, хоча опубліковані дані про використання препарату і при інших гематологічних захворюваннях; показанням до застосування помалідоміду є рецидивна ММ; авадомід поки на стадії проходження клінічних досліджень.

Сьогодні, завдяки розвитку сучасної медицини, відомі механізми впливу імідів на пухлинні клітини. І якщо раніше вважалося, що основним механізмом дії імідів є їх взаємодія з білком цереблномом, то тепер виявлене існування й інших механізмів. Так, відомо, що похідні імідів містять речовини, які дозволяють цереблону взаємодіяти з багатьма можливими неосубстратами (наприклад, білкові субстрати, залучені в процеси злоякісної трансформації). Окрім того, іміди мають здатність змінювати цереблон для забезпечення взаємодії з неосубстратами. Фермент E2 каталізує перенесення убіквітину на неосубстрат, утворюючи ланцюги убіквітину, які згодом розпізнаються протеасомою. Тобто іміди діють як «молекулярний клей», приєднуючи неосубстрати до цереблону, що в кінцевому підсумку призводить до руйнування неосубстратів.

Дія імідів пов'язана з комплексним впливом на всі клітинні механізми, зокрема впливають на T-клітини, туморасоційовані макрофаги, клітини-кілери та строма пухлини. Так, наприклад, іміди мають здатність впливати на зміну фенотипу Т-хелперів і макрофагів, а також спонукати клітини строми по-іншому реагувати на пухлину. Загальновідомим є той факт, що злоякісні клітини можуть генерувати інгібуючі сигнали, це обмежує здатність імунної системи виявляти та знищувати пухлини. Відповідно комплексна дія імідів, зокрема їх вплив на макрофаги, є ефективною стратегією боротьби з пухлиною. Основні ефекти імідів представлені блокуванням клітинного циклу та запуском апоптозу, модулюванням продукції цитокінів та активності клітин, стримуванням ангиогенезу пухлини, перешкоджанням зв'язування з клітинами строми та стимулюванням імунної відповіді.

За рекомендаціями Національної онкологічної мережі США (NCCN), іміди застосовуються в першій і наступних лініях лікування для різних типів лімфопроліферативних захворювань, в тому числі ХЛЛ, неходжкінських лімфом, лімфоми Ходжкіна та ММ. Наприклад, при ХЛЛ вони рекомендовані в першій лінії терапії та як підтримуюча терапія, включно пацієнтам з цитогенетичними аномаліями, такими як Del(17p), мутація TP53. При фолікулярній неходжкінській та мантийноклітинній лімфомі іміди використовуються як у першій, так і в наступних лініях терапії. При лімфомі Ходжкіна іміди рекомендовані в четвертій та наступних лініях терапії. Останнім часом також вивчаються нові схеми застосування імідів у лікуванні онкогематологічних захворювань. Наприклад, досліджуються можливості використання імуномодуючих агентів у пацієнтів із генетичними порушеннями, такими як Del(17p), мутація TP53. Також вивчається ефективність зазначених лікарських засобів у комбінації з іншими препаратами та у режимах паліативної терапії.

Підсумовуючи вищезазначене, можна констатувати: ключовими перевагами імуномодуляторів є те, що ці препарати не є цитостатичними, механізм їх дії базується на протипухлинних, антиангіогенних, проеритропоетичних та імуномодуючих властивостях. Тому ці препарати можуть призначатися амбулаторно, не потребують щоденного лікарського контролю. Ключовою перевагою імуномодуючих агентів є прийнятний профіль безпеки,

що дозволяє застосовувати їх тривалий час, навіть роками.

Отже, іміди — інноваційний клас імуномодуючих засобів, які показані для проведення основної та підтримуючої терапії у пацієнтів з ХЛЛ різних вікових груп та з різним коморбідним статусом. Препарати мають прийнятний профіль безпеки, добре переносяться, а НЯ піддаються корекції, що дозволяє використовувати іміди тривалий час. З кожним роком перелік онкогематологічних захворювань, при яких ефективно застосовуються іміди, збільшується, що дозволяє успішно лікувати пацієнтів з використанням нехіміотерапевтичних режимів і забезпечувати адекватну підтримуючу терапію.



Про сучасні можливості застосування помалідоміду поза стандартними клінічними показаннями розповіла Тетяна Вікторівна Каднікова, завідувачка відділення онкогематології ДНП «Національний інститут раку» (м. Київ).

— Препарат помалідомід — один з відомих представників групи імідів. Помалідомід було схвалено Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США для лікування ММ ще 10 років тому. Сьогодні цей препарат став частиною міжнародних протоколів для лікування онкогематологічної патології. В останні роки в доклінічних та клінічних дослідженнях також активно вивчається можливість застосування помалідоміду при інших типах раку, зокрема агресивних В-клітинних лімфомах і лімфомах ЦНС.

Механізм дії помалідоміду базується на його взаємодії з білком цереблномом. Він сприяє поліубіквітуванню та деградації деяких лейкогенних білків, включаючи білок промієлоцитарної лейкемії (PLZF), який бере участь у багатьох біологічних процесах, у тому числі лейкогенезу. PLZF та його злиті білки є помалідомідзалежними неосубстратами цереблону, відповідно їх взаємодія з помалідомідом призводить до деградації факторів транскрипції пухлинного росту (N. Shimizu, 2021). Саме механізм дії помалідоміду зумовлює можливість його застосування при різних формах ХЛПЗ.

Результати сучасних досліджень свідчать, що помалідомід є ефективним агентом не лише при терапії ММ, а й інших ХЛПЗ, у тому числі неходжкінської лімфоми, гострої мієлоїдної лейкемії, ХЛЛ та ін. (H. Guo, 2022). Результати багатоцентрового дослідження Ia/Ib фази A.R. Mato та співавт. (2019) продемонстрували, що комбінація помалідоміду з іншими агентами, такими як BTKi, інгібітори мішені рапаміцину у ссавців (mTOR), може бути ефективною стратегією терапії ХЛПЗ (A.R. Mato, 2019). За отриманими результатами, потрібна комбінація мала прийнятний профіль безпеки, глибина та тривалість відповіді покращувалися завдяки саме комбінованій терапії порівняно з монорежимом. Результати інших попередніх досліджень *in vitro* та *in vivo* засвідчили, що одночасне інгібування тирозинкінази Брутона та mTOR разом із застосуванням імідів може синергічно знищувати злоякісні новоутворення з В-клітин та ефективно боротися з резистентністю до терапії. Отримані результати відкривають нові можливості для лікування різних ХЛПЗ.

Первинна лімфома ЦНС є рідкісним захворюванням, при якому обмежені терапевтичні можливості. Розуміння молекулярних механізмів, що лежать в основі цієї патології, сприяло розробленню нових терапевтичних підходів. Загальновідомо, що іміди мають здатність проникати через гематоенцефалічний бар'єр, це робить їх перспективним варіантом лікування лімфоми ЦНС (H.G. Wirsching, 2021). У дослідженні H.W. Tun та співавт. (2018) продемонстровано, що помалідомід у комбінації з дексаметазоном є ефективним варіантом лікування первинної лімфоми ЦНС: загальна частота відповіді складала 48%, а медіана ВВП становила

С.В. Клименко, д. мед. н., професор, Медичний центр CitiDoktor, Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

Гострий мієлоїдний лейкоз із мутацією *FLT3*: особливості захворювання і роль інгібіторів *FLT3*



С.В. Клименко

Цитогенетичні дослідження останніх десятиріч зробили значний внесок у розуміння механізмів лейкемогенезу і розробку Класифікації пухлинних захворювань гемопоетичної і лімфоїдної тканин ВООЗ, що ґрунтується на патогенетичних особливостях неопластичного процесу [1]. З урахуванням аналізу каріотипу виділяють три основні категорії ГМЛ [2]. Перша категорія включає ГМЛ зі збалансованими хромосомними абераціями і сприятливим клінічним прогнозом. До цієї категорії належать випадки з транслокацією генів, які кодують важливі для гемопоезу фактори транскрипції. Друга категорія об'єднує ГМЛ із незбалансованими хромосомними аномаліями, такими як утрата хромосом, делеції та складний каріотип, і несприятливим прогнозом. Решта випадків (45-50% всіх пацієнтів з ГМЛ із нормальним каріотипом), що не характеризуються прогностично значущими цитогенетичними маркерами, належать до категорії ГМЛ проміжного ризику. Неоднорідність цієї категорії щодо біологічних особливостей пухлинного процесу, перебігу захворювання і відповіді на терапію припускає існування невиявлених підтипів захворювання.

Останнім часом продемонстровано, що мутації гена рецептора тирозинкінази *FLT3* надзвичайно поширені при ГМЛ, трапляються переважно в пацієнтів із нормальним каріотипом і значною мірою визначають особливості захворювання [3-5].

FLT3 – один з рецепторів III класу тирозинкіназ, які мають гомологічну послідовність і структурну схожість. Він містить п'ять імуноглобуліноподібних повторень у позаклітинному домені, трансмембранний домен, JM-домен, два ТК-домени, розділених кіназою, NH₂ і COOH закінчення [6, 7]. Ген *FLT3*, який кодує послідовність із 993 амінокислот, розміщений на хромосомі 13q12 і складається з 24 екзонів [8] (рис.).

Рецептор *FLT3* експресується не тільки гемопоетичними попередниками, а й клітинами плаценти, гонад, головного мозку [9]. У нормальному кістковому мозку експресія обмежена незрілими CD34+117+ клітинами [7, 10]. *FLT3* експресується клітинами гематологічних пухлин, таких як ГМЛ усіх типів за Французько-американсько-британською (ФАБ) класифікацією, гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ) із В-клітин-попередників, меншою мірою – у разі мієлодиспластичного синдрому (МДС), Т-клітинного ГЛЛ і бластного кризу при хронічному мієлоїдному лейкозі (ХМЛ) лімфоїдного типу [6, 11, 12].

Ліганд *FLT3* експресується стромальними клітинами кісткового мозку у вигляді зв'язаної з мембраною і розчинної форм [13]. Самостійно ліганд не активує проліферацію гемопоетичних попередників, але синергічно діє, стимулюючи кровотворення, з іншими факторами росту, такими як інтерлейкін-3 і -6 [6, 14]. Взаємодія *FLT3* з його лігандом призводить до димеризації

й аутофосфорилування рецептора з подальшим фосфорилуванням цитоплазматичних субстратів, які беруть участь у сигнальних шляхах регуляції проліферації плюрипотентних стовбурових клітин [7].

Уперше мутації *FLT3* визначені М. Накао та співавт. [15] під час дослідження зразків іРНК ГМЛ у дорослих і ГЛЛ у дітей. Неочікувано довгі фрагменти були виявлені у продуктах полімеразної ланцюгової реакції JM-домену частини пацієнтів. Подальший аналіз показав, що ці фрагменти містили розміщені один за одним (тандемно) точно повторювані послідовності, іноді з включенням додаткових нуклеотидів. Далі було доведено, що внутрішнє тандемне подвоєння гена *FLT3* – найпоширеніша окрема мутація у хворих на ГМЛ. Дотепер в літературі описано, принаймні, 1023 (23%) подібних мутації серед 4421 випадку ГМЛ. Аномалію дещо частіше виявляють у дорослих (20-30% випадків), у дітей частота варіює від 10 до 15% [16-22]. Внутрішнє тандемне подвоєння гена *FLT3* визначають лише у 3% хворих із МДС, в поодиноких випадках ГЛЛ [23, 24] і не описано у разі ХМЛ, хронічного лімфоцитарного лейкозу, негоджкінських лімфом, множинної мієломи й у здорових осіб. Регіони гена, які повторюються, можуть відрізнятися за розмірами і місцем локалізації, але завжди визначаються в межах JM-домену, який кодують екзони 14 і 15. Зазвичай повторюється послідовність від 12 до 204 п.н., а мінімальна і максимальна з описаних мали розмір 3 і більше 400 п.н. відповідно [16]. Транскрипти, які утворюються внаслідок мутації, завжди залишаються в рамці зчитування, що передбачає формування функціонально активного *FLT3*.

Ще одна, хоча і менш чисельна, когорта пацієнтів з ГМЛ характеризується наявністю мутації в домені активаційної петлі *FLT3*. Y. Yamamoto та співавт. [25] і F.M. Abu-Duhier та співавт. [8] вперше незалежно описали мутації аспарагінової кислоти 835 (D835) й ізолейцину 836 (I836) в екзоні 20 (у другому ТК-домени). Існує щонайменше шість різних типів заміщень у кодонах D835 і I836, які призводять до місенс-мутації, делеції і вставки нуклеотидів кодону I836. У разі всіх описаних дотепер мутацій ТК-домену послідовність нуклеотидів також залишалась у рамці зчитування. Частота мутацій ТК-домену становить 7% при ГМЛ [16, 26, 27] і є рідкістю при МДС (3%) та ГЛЛ (3%) [26, 28].

Отже, *FLT3* є геном, який найчастіше зазнає мутації у хворих на ГМЛ. У цілому приблизно 30% пацієнтів мають мутації *FLT3* – внутрішні тандемні подвоєння (23%) або мутації ТК-домену (7%). Яким же чином це відображається на функції гена?

І мутації JM-домену, і мутації ТК-домену призводять до активації кінази *FLT3*. Проведені *in vitro* дослідження з трансфекції *FLT3* із внутрішнім тандемним подвоєнням у клітини Cos7 продемонстрували, що внаслідок мутації відбувається лігандонезалежна димеризація і фосфорилування рецептора. Ця подія не залежить від розміру і локалізації додаткової послідовності [29]. Внутрішнє тандемне подвоєння *FLT3* надавало залежним від інтерлейкіну трьом клітинним лініям 32D і Va/F3 здатності рости незалежно від ростових факторів і активувало низхідні сигнальні молекули, такі як STAT5, MAPK і AKT. Водночас «дикий» тип *FLT3* навіть за наявності ліганду не мав таких властивостей [30, 31].

Подібні результати отримано й щодо мутацій ТК-домену. У разі внутрішнього тандемного подвоєння *FLT3* передбачається, що при подовженні розміру JM-домен втрачає свої регуляторні властивості. У «дикому» стані рецептора JM-домен набуває форми α -спіралі, яка блокує активацію кінази й інгібує самодимеризацію. У разі з'єднання з лігандом інгібіторний ефект JM-домену долається змінюванням його просторової конфігурації. За внутрішнього тандемного подвоєння імітується ефект ліганду [32]. Дещо інший механізм у разі мутації ТК-домену. Активаційна петля, частиною якої є ТК-домен, блокує доступ АТФ та інших субстратів до кіназного домену, якщо рецептор у неактивному стані. Ліганд-індукована активація зумовлює фосфорилування петлі та зміни її конфігурації на активну, яка не протидіє кіназній активності. Конфігурація петлі змінюється на активну і в разі мутації у ТК-домени [26, 33].

Лейкемогенний потенціал внутрішнього тандемного подвоєння гена *FLT3* продемонстровано ін'єкцією клітин лінії 32D, які несуть аномалію, сингенним мишам. Це призводило до швидкого розвитку захворювання, подібного до лейкозу [30]. Однак доведено, що ретровірусна трансдукція мутантного *FLT3* не є достатньою для ініціації лейкозу. Результатом трансплантації мишам модифікованих у такий спосіб клітин є розвиток лише олігоклонального мієлопроліферативного захворювання, але не лейкозу [34]. Припускають, що значення мутації гена *FLT3* в лейкемогенезі, принаймні у випадку внутрішнього тандемного подвоєння, подібне до такого злитих генів *BCR/ABL*, *TEL/ABL*, *TEL/PDGFR β* і *TEL/JAK2*, які активують тирозинкінази при ХМЛ. Активовані тирозинкінази індукують мієлопроліферативний фенотип, але не призводять до виникнення гострого лейкозу, обов'язковою умовою розвитку якого є порушення диференціації гемопоетичних попередників.

Цей постулат, а також виявлення мутації *FLT3* в асоціації з іншими перебудовами генів і точкових мутацій, склали основу гіпотези К. Deguchi і D.G. Gilliland [35]. Відповідно до гіпотези, для розвитку ГМЛ необхідні мутації двох різних класів, одна з яких зумовлює перевагу перед іншими кровотворними попередниками щодо проліферації та виживання, а інша – порушене диференціювання. У контексті цього твердження стає зрозумілим, у який спосіб мутація *FLT3*, що забезпечує проліферативну перевагу, може бути доповненою. Наприклад, транслокацією з утворенням гібридного гена *PML/RAR α* , що блокує диференціювання клітин лейкемічного клону, але самостійно не здатна сформувати пухлинний фенотип [36, 37]. L.M. Kelly та співавт. [38] провели експеримент із трансплантації клітин із внутрішнім тандемним подвоєнням *FLT3 PML/RAR α* трансгенним мишам. У результаті значно скоротився латентний період і підвищилась імовірність розвитку у тварин-реципієнтів захворювання, подібного до ГПЛ. Дані молекулярно-генетичної епідеміології лейкозів людини підтверджують запропоновану гіпотезу. Наприклад, внутрішні тандемні подвоєння *FLT3* трапляються в 30-40% випадків ГМЛ з транслокацією (15;17) [16, 17], а мутації *FLT3* усіх типів виявляють приблизно у 50% таких хворих [39]. Але мутації одного класу, такі як внутрішнє тандемне подвоєння *FLT3*, мутації ТК-домену *FLT3*, *N-RAS* або *K-RAS*, що забезпечують проліферативний сигнал, дуже рідко фіксують в одного пацієнта. Частота поєднань мутацій *N-RAS* і JM-домену *FLT3* варіює у хворих на ГМЛ від 0 до 4% [19, 40], що означає відсутність біологічної переваги подібної комбінації перед ізольованою мутацією кожного з генів щодо привнесення клітині проліферативної активності. Це справедливо і для мутацій іншого класу – транслокацій (15;17), (8;21), інверсії (16), перебудов гена *MLL*, які ніколи не співіснують разом. У результаті переважної більшості пацієнтів у кожному випадку наявна тільки одна мутація одного класу. Але в багатьох із них може бути по одній мутації з двох класів одночасно.

Доведено, що в разі внутрішнього тандемного подвоєння *FLT3* ГМЛ частіше характеризується лейкоцитозом і підвищеним умістом бластних клітин у периферичній крові та кістковому мозку [16, 17, 41]. Взаємозв'язок цих параметрів і мутації ТК-домену гена *FLT3* не настільки очевидний, але продемонстрований у кількох дослідженнях [17, 42]. Про асоціації аномалії з підвищеним рівнем лактатдегідрогенази повідомили H. Kiyoi та співавт. [29] і S. Frohling та співавт. [42]. Внутрішнє тандемне подвоєння *FLT3* виявляли при всіх ФАБ-типах ГМЛ, але найчастіше при М3 і особливо М3v [16, 17, 22]. Рідко згадуються в цьому контексті типи ГМЛ М6 і М7. Частота мутацій ТК-домену виявилась найбільшою при М4 і М5 і найменшою – при варіанті захворювання М2 [16, 26].

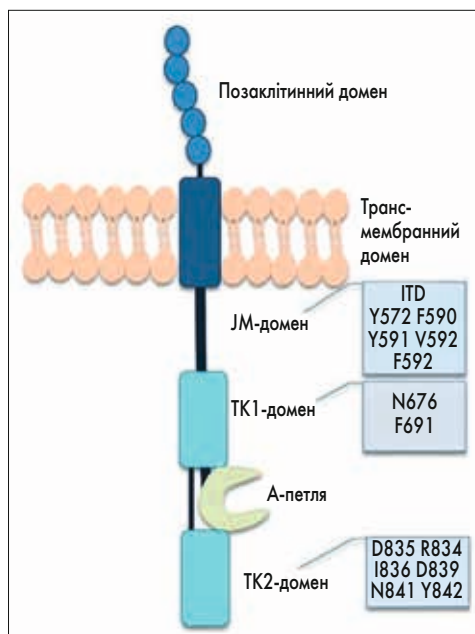


Рис. Структура та найчастіші мутації рецептора *FLT3* при ГМЛ [15-22]

Таблиця. Узагальнення щодо використання інгібіторів FLT3 при ГМЛ

Придатність пацієнтів до інтенсивної терапії	Статус захворювання	Препарат	Таргетна мутація	Репрезентативне клінічне дослідження	Застосування	Результати	Статус препарату
Придатні	Вперше діагностоване	Мідостаурин	FLT3-ITD/TKD	RATIFY (III фаза)	У комбінації із індукційною терапією «7+3» та під час консолідації ремісії	Медіана ЗВ 74,7 проти 25,6 міс; $p=0,009$	Схвалено FDA, EMA
	Підтримуюча терапія	Мідостаурин	FLT3-ITD/TKD	RATIFY (III фаза)	Прийом до настання рецидиву, протягом 12 місяців		Схвалено EMA
	Підтримуюча терапія після ТКСК	Сорафеніб	FLT3-ITD	SORMAIN (II фаза)	Прийом до настання рецидиву, протягом 24 місяців	2-річна БРВ 85 проти 53%; $p=0,002$	Офф-лейбл
	Рецидив/рефрактерність	Гільтеритиніб	FLT3-ITD/TKD	ADMIRAL (III фаза)	Монотерапія	Медіана ЗВ 9,3 проти 5,6 міс; $p<0,001$	Схвалено FDA, EMA
Непридатні	Вперше діагностоване	Сорафеніб	FLT3-ITD	NCT02196857 (II фаза) та NCT01254890 (I/II фаза)	У комбінації з азацитидином	Медіана ЗВ 8,3 міс	Офф-лейбл
	Рецидив/рефрактерність	Сорафеніб	FLT3-ITD	NCT01254890	У комбінації з азацитидином	Частота відповідей 46%	Офф-лейбл

БРВ – безрецидивна виживаність; ТКСК – трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин.

Від 9 до 23% пацієнтів із внутрішнім тандемним подвоєнням *FLT3* мають кілька мутацій в JM-домени, що призводить до появи більш ніж однієї додаткової смуги під час електрофорезу продуктів полімеразної ланцюгової реакції ампліфікації JM-домени. Тандемно повторювані послідовності таких мутацій різні і, отже, вони виникали незалежно, внаслідок, імовірно, генетичної нестабільності, і зумовлювали появу кількох субклонів, які несуть різні мутації регіону.

D.H. Christiansen і J. Pedersen-Vjergaard [43] встановили надзвичайну рідкісність внутрішніх тандемних подвоєнь *FLT3* при вторинному, зумовленому терапією ГМЛ (3,6%). Це закономірно, оскільки, крім більш вираженої генетичної нестабільності, вторинний ГМЛ характеризується іншими, ніж лейкомічні процеси *de novo*, патогенетичними механізмами лейкогенезу.

Не викликає сумніву, що внутрішні тандемні подвоєння *FLT3* є чинником несприятливого клінічного прогнозу ГМЛ у дітей і дорослих до 60 років. Наявність мутації найтісніше корелює з підвищеним ризиком розвитку рецидиву, зменшенням безрецидивної і загальної виживаності, а у дітей – також і зі зниженням рівня досягнення повної ремісії (ПР) [16, 18, 44]. Більше того, багатофакторний аналіз підтвердив, що внутрішні тандемні подвоєння – це найбільш значущий прогностичний фактор несприятливого результату лікування [20, 42]. Доведено, що наявність множинних мутацій JM-домени *FLT3* визначає ще гірший клінічний прогноз при ГМЛ [22]. Але не вдалося надати докази зниження рівня досягнення ремісії або загальної виживаності (ЗВ) при мутації ТК-домени гена *FLT3* [8, 26, 42]. Отже, незважаючи на те що мутації JM- і ТК-домени *FLT3* мають подібні функціональні наслідки, тобто втрату здатності до саморегуляції з подальшою активацією FLT3-рецептора, клінічне значення цих подій не однакове. Це може відображати як різний рівень активації FLT3-рецептора, зокрема й за різними сигнальними шляхами, так і вказувати на те, що внутрішні тандемні подвоєння *FLT3* є маркером генетично нестабільних клітин, які несуть інші, не визначені дисрегуляторні зміни геному.

Успіх терапії ХМЛ з використанням інгібіторів специфічної тирозинкінази став передумовою апробації інгібіторів тирозинкінази й у хворих на ГМЛ з мутацією *FLT3* [45]. Після проведення великих рандомізованих досліджень інгібітори FLT3 поповнили арсенал засобів боротьби з лейкозом (табл.). У клінічних дослідженнях продемонстровано ефективність використання інгібіторів FLT3 першого та другого покоління у комбінації з хіміотерапією в першій лінії терапії ГМЛ або при лікуванні рефрактерних/рецидивних форм захворювання. Інгібітори FLT3 другого покоління ефективні у комбінації з інтенсивною хіміотерапією в першій індукції ремісії ГМЛ.

Мідостаурин

Мідостаурин – це інгібітор FLT3 першого покоління, який наразі схвалено Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) та Європейським агентством з лікарських засобів (EMA) для використання зі стандартною інтенсивною хіміотерапією вперше діагностованого ГМЛ на основі результатів дослідження RATIFY [173]. У дослідженні рандомізували 717 пацієнтів, які отримували класичну інтенсивну хіміотерапію і мідостаурин або класичну інтенсивну хіміотерапію і плацебо. Частота ПР становила 58,9 і 53,6%, тоді як середня 4-річна ЗВ – 51,4 і 44,3% у групах мідостаурину та плацебо відповідно. Профіль безпеки був зівставним в обох групах, і це нещодавно було підтверджено в програмі розширеного доступу RADIUS-X [46]. Мідостаурин у поєднанні з азацитидином оцінювали у I/II фазі дослідження при ГМЛ та МДС у 54 пацієнтів, непридатних для інтенсивної хіміотерапії або з рефрактерним/рецидивним захворюванням після попереднього лікування. Загальна частота відповіді на лікування становила 26% з частотою ПР + ПР із неповним відновленням показників крові 13%. Медіана ЗВ досягала 22 тижні [47].

Сорафеніб

Сорафеніб є ще одним інгібітором FLT3 першого покоління. Він був протестований у II і III фазах досліджень терапії раніше не лікованого ГМЛ у поєднанні з інтенсивною терапією з дискордантними результатами [48, 49]. Дуже цікаві результати були отримані в умовах після трансплантації. Дослідження SORMAIN було основним проспективним рандомізованим клінічним дослідженням післятрансплантаційного ведення пацієнтів з *FLT3*-позитивним ГМЛ. У цьому дослідженні 83 дорослих пацієнти з ГМЛ і внутрішніми тандемними подвоєннями *FLT3* у першій ремісії після аlogenної трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин отримували сорафеніб або плацебо. Дворічна безрецидивна виживаність становила 85,0 і 53,3% у групах сорафенібу та плацебо відповідно ($p=0,013$), а ЗВ була значно довшою в групі сорафенібу ($p=0,03$) [50].

Креноланіб

Інгібітор FLT3 першого покоління креноланіб ефективний як при *FLT3*-позитивному ГМЛ із внутрішніми тандемними подвоєннями, так і при *FLT3*-позитивному ГМЛ з мутацією ТК-домени. Він також справляє значний інгібуючий ефект на PDGFR α/β . У ранніх дослідженнях одержано багатообіцяючі результати як при вперше діагностованому, так і при раніше лікованому ГМЛ. У дослідженні II фази у пацієнтів з нещодавно встановленим діагнозом, які отримували комбінацію креноланібу з цитарабіном і даунорубіцином, загальний рівень відповіді становив 94%. У пацієнтів, які приймали креноланіб у комбінації з цитарабіном та ідарубіцином, загальний рівень відповіді

досягав 100% [51]. Наразі проводиться велике дослідження III фази ARO-021, у якому беруть участь пацієнти з вперше діагностованим ГМЛ і мутантним *FLT3*, метою якого є порівняння ефективності креноланібу та мідостаурину [52].

Гільтеритиніб

Гільтеритиніб є високоселективним інгібітором FLT3 другого покоління з активністю проти клітин ГМЛ, що мають мутації *FLT3* (внутрішні тандемні подвоєння та/або мутації ТК-домени). Позитивні результати використання препарату у пацієнтів з рефрактерним/рецидивним захворюванням зумовили його експериментальне використання в першій лінії терапії. Результати дослідження III фази ADMIRAL сприяли схваленню гільтеритинібу як монотерапії для пацієнтів із рефрактерним/рецидивним ГМЛ і мутацією *FLT3*. Гільтеритиніб порівнювали з хіміотерапією порятунку у 371 пацієнта. Медіана ЗВ була значно вищою в групі гільтеритинібу (9,3 проти 5,6 міс; $p<0,001$), як і частота ПР (34,0 проти 15,3%). Слід зазначити, що 88% пацієнтів не отримували попереднього лікування іншими інгібіторами FLT3 [53].

У дослідженні III фази LACEWING (NCT02752035) оцінювали гільтеритиніб з азацитидином порівняно з азацитидином у монотерапії у пацієнтів з ГМЛ і мутацією *FLT3*, які не відповідали критеріям для проведення інтенсивної хіміотерапії. Вища частота ПР спостерігалася в експериментальній групі, але ЗВ була зівставною в обох групах [54]. Гільтеритиніб був також протестований у поєднанні з венетоклаксом і в триплеті з азацитидином і венетоклаксом для хворих із рефрактерним/рецидивним та вперше виявленим ГМЛ [55, 56].

Квізартиніб

У дослідженні III фази QUANTUM-R, у якому порівнювали інгібітор FLT3 другого покоління квізартиніб з хіміотерапією порятунку при рефрактерному/рецидивному ГМЛ з внутрішніми тандемними подвоєннями *FLT3*, квізартиніб продемонстрував перевагу щодо ЗВ (6,2 порівняно з 4,7 міс у контрольній групі) [57]. Квізартиніб наразі схвалений у Японії для лікування рефрактерного/рецидивного ГМЛ з мутацією *FLT3*.

У дослідженні I/II фази комбінації квізартинібу з азацитидином або низькодозовим цитарабіном оцінювали у пацієнтів з вперше виявленим або рефрактерним/рецидивним ГМЛ, пост-МДС із мутацією *FLT3* (внутрішніми тандемними подвоєннями). Медіана ЗВ становила 19,2 міс в основній групі (квізартиніб/азацитидин) проти 8,5 міс у групі порівняння (квізартиніб/низькодозовий цитарабін) у першому режимі та 10,5 міс (квізартиніб/азацитидин) і 6,4 міс (квізартиніб/низькодозовий цитарабін) [58].

Квізартиніб також оцінювали в триплетній терапії в поєднанні з азацитидином і венетоклаксом у пацієнтів з вперше виявленим або рефрактерним/рецидивним ГМЛ

і мутацією *FLT3* (внутрішніми тандемними подвоєннями), які не підходили для інтенсивної хіміотерапії. Усі п'ять пацієнтів у когорті первинних пацієнтів досягли ПР. Частота ПР серед хворих із рефрактерним/рецидивним ГМЛ становила 65% з обнадійливою ЗВ 7,5 міс і 1-річною ЗВ 34%. Слід зазначити, що 68% цих пацієнтів отримували раніше гільтеритиніб, а мутації *RAS/MAPK* були пов'язані з первинною та вторинною резистентністю до терапії [59].

Таким чином, мідостаурин і гільтеритиніб, інгібітори FLT3 першого та другого покоління відповідно, тепер схвалені FDA для лікування ГМЛ.

Результати дослідження RATIFY продемонстрували переваги поєднання мідостаурину зі стандартною хіміотерапією незалежно від того, чи проводили пацієнтам аlogenну трансплантацію стовбурових гемопоетичних клітин у першій ремісії. Дані дослідження ADMIRAL підтвердили переваги використання інгібітора FLT3 гільтеритинібу над хіміотерапією порятунку, а також підкреслили користь інгібіторів FLT3 як моста до аlogenної трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин для пацієнтів із рефрактерним/рецидивним ГМЛ. Мідостаурин + хіміотерапія зараз вважається стандартом первинного лікування ГМЛ із мутацією *FLT3* (з внутрішніми тандемними подвоєннями).

Залишаються питання щодо ролі інгібіторів FLT3 як засобів підтримки після аlogenної трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин. Хоча дані дослідження SORMAIN були багатообіцяючими, вони не були переконливими, враховуючи високий рівень припинення лікування пацієнтами та відсутність лікування інгібіторами FLT3 під час індукції для більшості пацієнтів. Важливі дані очікуються від поточного дослідження BMT-CTN-1506 щодо гільтеритинібу на всіх етапах лікування, включно з підтримуючою схемою після аlogenної трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин.

В Україні проводиться тестування пацієнтів з ГМЛ для виявлення мутацій *FLT3*. З лютого 2022 по липень 2023 р. обстежено 144 пацієнти, у 23 із них виявлені мутації *FLT3* (5 мутацій *FLT3* D835 та 18 – *FLT3* ITD). Загальна частота мутацій D835 та ITD гена *FLT3* складає 16,0%.

Найближчим часом будуть отримані результати досліджень, у яких вивчають використання інгібіторів FLT3 у комбінації з іншими терапевтичними засобами, такими як гіпометилуючі агенти, імунотерапевтичні засоби й інші цільові агенти. Очікується, що поточні дослідження нададуть додаткові варіанти лікування залежно від стану захворювання та чутливості до специфічних інгібіторів пацієнта з ГМЛ та мутацією *FLT3*.

Список літератури знаходиться в редакції.

Ад'ювантне лікування меланоми II стадії: оновлені результати дослідження KEYNOTE-716 на ASCO-2023

Меланома – найбільш агресивний рак шкіри із високою смертністю. Захворюваність на меланому неухильно зростає протягом останніх десятиліть, особливо серед європейської популяції, створюючи підвищене навантаження на світову систему охорони здоров'я. На відміну від інших солідних пухлин, меланома переважно уражає людей молодого та середнього віку. Паралельно зі збільшенням захворюваності з роками зростала кількість випадків смерті від меланоми, досягнувши 1/4 від кількості пацієнтів із цим захворюванням. Та все-таки «терапевтичний ландшафт» нерезектабельної меланоми III і IV стадії був революційно змінений завдяки імунотерапії й таргетній терапії. Однак пацієнти з II стадією меланоми не були охоплені належною увагою та спостереженням, оскільки вважалися такими, що мають низький ризик рецидивів і віддалених метастазів. На жаль, це була хибна думка, яка змінилася завдяки результатам дослідження KEYNOTE-716.

На цьогорічному засіданні Американського товариства клінічної онкології (ASCO) доцент медицини у відділенні гематології/онкології, директор Центру імунотерапії раку Програми імунології та імунотерапії раку UPMC Hillman при Медичному центрі Піттсбурзького університету (США), головний дослідник клінічного дослідження KEYNOTE-716 (пембролізумаб, Кітруда®) Джейсон Люк представив отримані у ході дослідження оновлені довгострокові дані щодо виживаності без віддалених метастазів у пацієнтів з меланою.

У дослідженні застосовували препарат пембролізумаб, схвалений Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) як ад'ювантну терапію при меланомі ПБ/С стадії у дорослих і дітей.

KEYNOTE-716 – це клінічне дослідження, яке розроблялося близько 5 років після першого схвалення пембролізумабу для лікування меланоми III стадії. Команда науковців на чолі з Джейсоном Люком активно працювала над проектом, метою якого було включення пембролізумабу до алгоритму лікування меланоми II стадії. У результаті препарат був схвалений FDA як стандартна терапія при меланомі ПБ/С стадії, це дало змогу представити результати тривалого спостереження (36 місяців) за виживаністю пацієнтів без віддалених метастазів, що встановлює новий стандарт лікування у цій сфері.

Передумови, методи й основні результати дослідження

За даними досліджень, 5-річна виживаність при меланомі ПБВ стадії, розрахована за методом Каплана – Меєра, становила 83%. Для меланоми ПБВ і ПС стадії розрахована 5-річна виживаність складала 87 і 82% відповідно (рис. 1). Водночас 10-річна

виживаність при меланомі ПБВ стадії становила 77%, а розрахункова виживаність при меланомі ПБВ і ПС стадії – 82 і 75% відповідно (рис. 2).

KEYNOTE-716 – це глобальне рандомізоване плацебо-контрольоване клінічне дослідження III фази, в якому порівнювали застосування препарату пембролізумаб із плацебо при меланомі високого ризику ПБВ та ПС стадії. Слід зазначити, що тоді як ад'ювантна імунотерапія була стандартом лікування III стадії меланоми протягом більшої частини останнього десятиліття, варіанти терапії меланоми II стадії були обмежені, незважаючи на те що специфічна для меланоми виживаність для ПБВ і ПС стадій така сама, як і для ПБВ стадії. Тому для вирішення проблеми нестачі варіантів лікування при II стадії захворювання було розпочато дослідження KEYNOTE-716. 976 пацієнтів рандомізували у співвідношенні 1:1 для отримання пембролізумабу або плацебо. Пацієнти приймали пембролізумаб у стандартній дозі 200 мг через кожні 3 тижні протягом 12 місяців. Пацієнти групи плацебо мали можливість перейти на лікування пембролізумабом у разі метастатичного рецидиву.

Про перші результати дослідження KEYNOTE-716 було повідомлено близько 2 років тому. У першому проміжному аналізі даних за 12 місяців виявлено досягнення первинної клінічної кінцевої точки зі статистично значущою різницею у виживаності без рецидивів. Через 2 роки були представлені оновлені дані для вторинної клінічної кінцевої точки – виживаності без віддалених метастазів, – за якою різниця між групами також виявилася значущою. А тепер, через 3 роки спостереження, чітко прослідковується надійний та послідовний вплив досліджуваного лікування на виживаність без віддалених метастазів: у пацієнтів, які

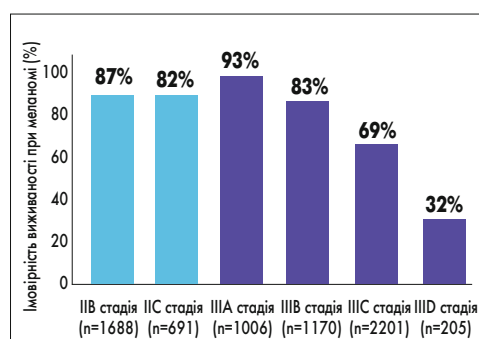


Рис. 1. Розрахункова 5-річна виживаність при меланомі

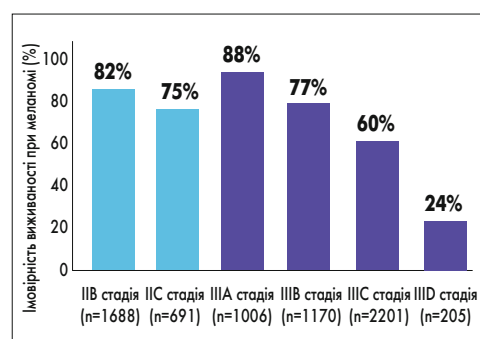


Рис. 2. Розрахункова 10-річна виживаність при меланомі

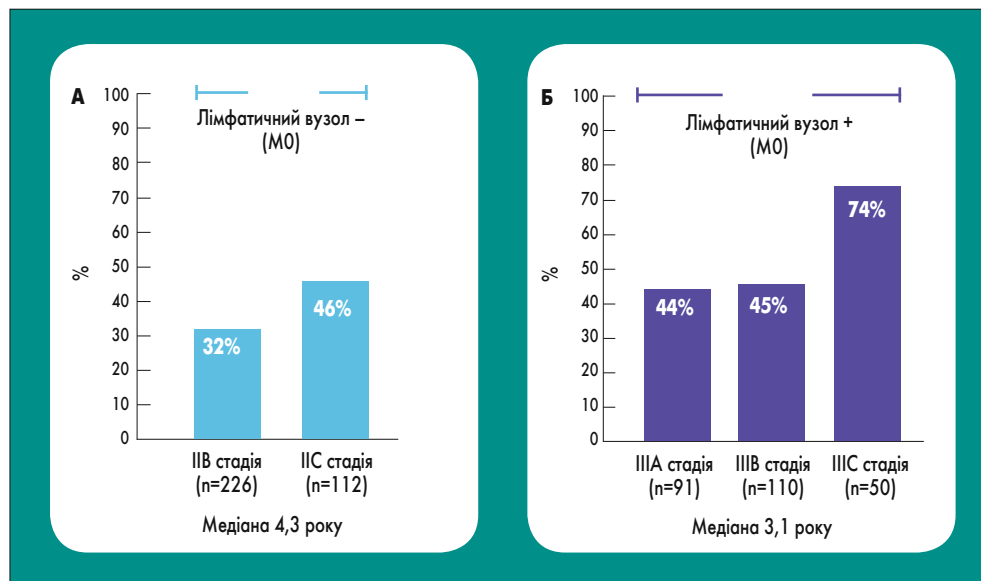


Рис. 3. Ризик рецидиву меланоми II та III стадії: А – ретроспективний огляд даних за 1993-2013 рр. 738 дорослих пацієнтів з меланою ІІВ та ІІС стадії після резекції (А.У. Lee et al., 2017); Б – ретроспективний огляд даних за 2011-2016 рр. 251 пацієнта з меланою ІІІ стадії після резекції, щодо яких використовували тактику спостереження й очікування (Р. Moog et al., 2019)

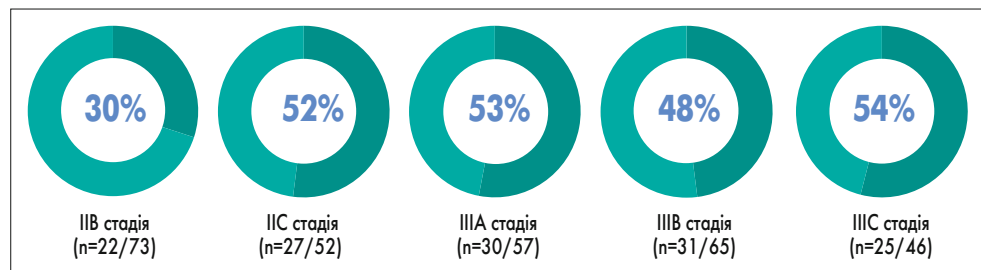


Рис. 4. Частка пацієнтів з першим рецидивом меланоми у вигляді нерезектабельних або віддалених метастазів

отримували пембролізумаб: виживаність без віддалених метастазів збільшилася приблизно на 41% порівняно з групою плацебо. Таким чином, ці важливі дані допомагають інформувати пацієнтів при виборі оптимального методу лікування після операції з приводу меланоми, а також встановлюють новий стандарт лікування у цій галузі.

Результати дослідження KEYNOTE-716 дійсно змінили стандарти лікування. Це може здаватися дивним, але ще 10-20 років тому не існувало ніяких методів лікування меланоми. Алгоритми ведення пацієнтів базувалися на тому, що пацієнти вважалися більш схильними до ризику, якщо на момент хірургічного втручання у них були уражені регіонарні лімфатичні вузли. Але з аналізу баз даних відомо, що результати пацієнтів з ПБВ і ПС стадіями захворювання, тобто з глибоким первинним ураженням шкіри, насправді наближені до таких пацієнтів із ПБВ стадією (рис. 3).

Отже, у дійсності не залучення лімфатичних вузлів є причиною ризику, а саме первинне ураження. Тому слід відмітити, що така стійка і тривала користь від застосування пембролізумабу у дослідженні KEYNOTE-716 була зумовлена тим, що цей препарат впливає на рецидиви меланоми III стадії, тож за логікою він повинен «працювати» і при II стадії. Раніше пацієнти з меланою II стадії не отримували належного спостереження, оскільки вважалося, що вони мають низький ризик, хоча насправді ризик був таким самим, як і при III стадії, але варіантів лікування не було. Окрім цього, залежно від стадії, 30-54% пацієнтів з меланою високого ризику, що рецидивувала після резекції, мали віддалені метастази (рис. 4).

Значною проблемою у проведенні дослідження KEYNOTE-716 стала його прогресивність. Протягом десятиліть хірурги переконували пацієнтів, що вони вилікувані, якщо у них негативний результат біопсії сигнального лімфатичного вузла. Однак це не так. У дійсності при глибокому первинному ураженні ризик рецидиву подібний до такого при III стадії. Саме через упередженість у цьому питанні пацієнтів переконували, що з ними все гаразд, тоді як насправді не завжди так було. Для наступного покоління клінічних досліджень, у яких вивчатимуть стратегії комбінованої імунотерапії, це буде меншою проблемою, оскільки на сьогодні вже задокументовано переваги імунотерапії.

Оновлені дані щодо виживаності без віддалених метастазів у дослідженні KEYNOTE-716 важливі на багатьох рівнях. По-перше, вони дійсно підтверджують, що застосування пембролізумабу в ад'ювантному режимі чинить тривалий і значущий вплив на розвиток рецидивів і віддалених метастазів. А по-друге, вони дали змогу визначити нові можливості ад'ювантної терапії.

Минуло вже кілька десятиліть відтоді, як у клінічних дослідженнях вивчали лікування меланоми II стадії. Тож тепер ми маємо краще уявлення про природний перебіг хвороби без лікування, а також про вплив пембролізумабу. Це дає підґрунтя для наступного покоління клінічних досліджень, у яких вивчатимуть застосування комбінацій інгібіторів контрольних точок, неоантигенних підходів та інше. Отже, ці дані справді важливі для прогресу галузі.

Підготувала Єлизавета Лисицька

III Наукова конференція УКАДОГ – UNITY дитячих онкологів і гематологів

7-8 квітня у Львові Українська асоціація дитячої онкології/гематології (УКАДОГ) провела конференцію з питань лікування раку крові, пухлин головного мозку, пересадки кісткового мозку та супровідної терапії. У заході взяли участь лікарі Національної дитячої спеціалізованої лікарні (НДСЛ) «ОХМАТДИТ», Західноукраїнського спеціалізованого дитячого медичного центру, Клініки дитячої онкології та трансплантації кісткового мозку, Першого медичного об'єднання Львова, ДНП «Національний інститут раку» та інших закладів, закордонні спікери, представники Українського реєстру донорів кісткового мозку й благодійних фондів.



Подія відбулась у Будинку вчених м. Львова (минулого року конференцію було проведено в ОХМАТДИТі за 5 днів до початку повномасштабної війни). Навіть жахи війни не зупинили українських спеціалістів на шляху до самовдосконалення та розвитку.

Дитяча онкологія є однією з найгостріших проблем сучасного світу. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), щороку майже у 300 000 дітей віком до 18 років діагностують онкопатологію. Згідно з офіційною статистикою, в Україні такий діагноз щороку отримує близько 1000 дітей.

Завданнями заходу було обговорення сучасного стану служби дитячої онкології/гематології, висвітлення основних проблемних питань лікування хворих, визначення шляхів оптимізації підходів до матеріального забезпечення й інтенсивного лікування в умовах глобальних катастроф, таких як війна. Адже із початком повномасштабного вторгнення родини онкохворих дітей зіткнулися з додатковими викликами, спричиненими війною, один із них – це загроза переривання лікування.

Учасники у гібридному форматі (Львів-live та онлайн) ділилися досвідом у таких сесіях:

- розвиток дитячої онкології/гематології в Україні;
- лейкози/лімфоми;
- високодозова хіміотерапія і трансплантація кісткового мозку;
- лабораторна діагностика;
- підтримуюча терапія та інфекційний контроль;
- солідні пухлини та нейроонкологія;
- незлоякісна гематологія, супровідна терапія, паліативна допомога;
- радіологія та променева терапія.

та середніми рівнями ресурсів проживає 90% дітей світу, а 5-річна виживаність перебуває в діапазоні від <10 до <60%.

Доповідач наголосив, що українські лікарі та науковці активно співпрацюють із SIOP у багатьох напрямках, а в групі дитячої онкології очікується поповнення досвіду з портфолію клінічних досліджень. SIOP активно співпрацює в рамках наукової програми глобальної дитячої онкології, особливо Глобальних ініціатив ВООЗ. Метою програми є збільшення удвічі виживаності онкохворих дітей, які проживають в умовах обмежених ресурсів, до 2030 року до щонайменше 60%. У країнах із високим економічним розвитком такі довгострокові показники виживаності востаннє були на цьому рівні наприкінці 1970-х років. Слід зауважити, що в країнах із низькими та середніми рівнями ресурсів онкохворі діти лікуються в лікарнях без ключової інфраструктури, що включає діагностичні можливості, методи візуалізації, компоненти лікування, підтримуючу терапію та підготовлений персонал. Основні ризики, що потребують адаптації терапії в країнах із низькими та середніми рівнями ресурсів, включають високу токсичність, ризик відмови від лікування, обмежений доступ до терапії або підходи до лікування, що як правило базуються на променевої терапії. Прикладами найпоширеніших нозологій є лімфома Беркітта, ретинобластома, лімфома Ходжкіна. Передові схеми лікування, адаптовані до місцевих умов, дають можливість вилікувати якомога більше дітей за допомогою наявних ресурсів, забезпечуючи покращення послуг і підтримуючої терапії.

Доповідач представив здобутки робочої групи комітету з дитячої онкології, Міжнародного товариства дитячої онкології щодо адаптованих схем лікування в країнах, що розвиваються, висвітлив підходи до їх розробки, оцінки та впровадження. Така співпраця з реалізації рекомендацій дозволить удосконалити діагностику та лікування онкозахворювань у дитячого населення країн з низькими та середніми рівнями ресурсів. Українських колег з нетерпінням чекають на форумі SIOP-2023 в Оттаві (Канада), щоб поглибити співпрацю для майбутніх досягнень.



Дитячий лікар-онколог, керівник Західноукраїнського спеціалізованого дитячого медичного центру (м. Львів) Роман Володимирович Кізіма виступив з доповіддю «Робота асоціації під час війни, крах сподівань чи нові можливості?».

– Успішне лікування кожної онкохворої дитини в Україні можливе. Три роки тому була створена Асоціація дитячої онкології та гематології, на січень 2022 року вона налічувала 100 фахівців із 16 лікарень України. Для успішної роботи асоціації необхідно забезпечити доступ онкохворих дітей до якісного лікування, а для цього підготувати спеціалістів – налагодити сучасний процес освіти фахівців в Україні та міжнародне співробітництво.

Завдання УКАДОГ:

- підвищення професійного рівня медиків основної та суміжних спеціальностей для лікування дітей з онкологічними та гематологічними захворюваннями (включаючи створення об'єднаної спеціальності

«дитячий гематолог/онколог» та відповідної освітньої програми), організацію конференцій, семінарів, майстер-класів на принципах рівності й інтерактивності, створення навчальної програми для медичних сестер у дитячій онкології/гематології;

- імплементація та стандартизація сучасних методів діагностики/лікування та подальший моніторинг дітей з онкологічними й онкогематологічними захворюваннями на основі створення національних стандартів лікування за спеціальністю «дитяча онкологія/гематологія», оптимізація пакетів Національної служби здоров'я України з дитячої онкології та дитячої гематології, участь у клінічних дослідженнях і наукових проєктах у сфері дитячої онкології/гематології;
- міжнародне співробітництво у сфері дитячої онкології/гематології та співпраця з ВООЗ як фокус-країни Глобальної ініціативи для дитячої онкології;
- представництво та захист інтересів дитячої онкології та гематології, включаючи правовий захист членів асоціації та грантову підтримку молодих фахівців, національну стратегію розвитку дитячої онкології та гематології на 2020–2030 роки, колаборацію з провідними благодійними організаціями.

У 2021 році у режимі онлайн через ковідні обмеження відбулася перша конференція, на ній було зареєстровано 500 учасників, провідних та національних експертів, з них близько 150 фахівців безпосередньо займалися дитячою онкогематологією.

Друга конференція, на якій було зареєстровано 1500 учасників і представлені 43 доповіді, проведена в НДСЛ «ОХМАТДИТ» у 2022 році за 5 днів до повномасштабної війни. Вона називалася «Погляд у майбутнє», але війна змінила пріоритети та поставила питання, чи не є це крахом сподівань. Після короткотривалої розгубленості настав час вирішувати проблеми щодо ефективності, адаптації, відновлення.

Одним із перших питань, яке потребувало вирішення, була організація евакуації. Її можна поділити на дві фази: перша – надзвичайна (лютий-червень 2022 року) та друга – стабільна (з липня 2022 року по теперішній час). Вони докорінно відрізнялися, тому що для першої фази було характерне швидке зростання кількості пацієнтів до 70 за одну евакуацію. Це потребувало термінового створення міжнародної мережі для прийому пацієнтів, призначення в кожній країні національного координатора (досвідченого лікаря – дитячого онкогематолога), який відповідає за розподіл пацієнтів у країні, передачі приймаючим країнам вихідної логістики, використання офіційних шляхів команди SAFER Ukraine (гуманітарної ініціативи, започаткованої після російського вторгнення), щоб організувати безпечний виїзд онкохворих дітей і їхніх сімей з України. SAFER Ukraine створила віртуальний командний центр для координації евакуації та забезпечення продовження лікування дітей з онкологічними захворюваннями. Цей процес включав визначення транспортної логістики та виявлення пацієнтів із високим ризиком, чий стан погіршувався. Команда SAFER Ukraine та волонтери перекладали медичну документацію, координували відправлення та перевезення пацієнтів і їхніх родин через кордон до клініки Marian Wilemski в Польщі для відпочинку та взаємодії з координаторами

Продовження на стор. 22.



Відкрив конференцію президент Міжнародного товариства дитячої онкології (SIOP) Гільєрмо Луїс Чантада (Аргентина), який зазначив, що дуже радий вітати учасників та організаційний комітет, котрі проводять конференцію в умовах повномасштабних воєнних дій.

Г. Чантада наголосив, що російські військові є терористами, які вбивають цивільне населення. У пам'ять про лікарку-онкогематолога Оксану Леонтєву, яка трагічно загинула на шляху до роботи через ракетний удар, за підтримки SIOP започатковано стипендію її імені для молодих науковців. До подання заявок запрошуються науковці та постдокторанти віком до 35 років, активні члени товариства дитячої онкології/гематології, що більш ніж 30% свого робочого часу присвячують проблемам онкології/гематології. Термін подачі заявок – з 29 червня по 20 вересня 2023 року, результати будуть оголошені 10 жовтня.

Президент SIOP представив Програму підвищення дослідницького потенціалу клінічних досліджень дитячого раку (PARC) для країн із низькими та середніми рівнями ресурсів. Актуальність впровадження такої програми доповідач мотивував статистичними даними про виживаність педіатричних пацієнтів. Так, у країнах із високим економічним розвитком проживає лише близько 10% дітей, у них 5-річна виживаність дітей з онкопатологією перевищує 80%. У країнах із низькими

III Наукова конференція УКАДОГ — UNITY дитячих онкологів і гематологів

Продовження. Початок на стор. 21.

й переведення в установу, де вони продовжували лікування. Евакуація дітей з онкологічними захворюваннями та їхніх сімей з України в перші дні війни — масштабна операція. SAFER Ukraine вдячні за партнерство польському уряду та спільноті дитячих онкологів, включаючи Fundacja Herosi та Товариство дитячої онкології та гематології в Польщі, за надання безпечного місця для пацієнтів, коли вони перетинали кордон. Щоб полегшити тягар польським лікарням, SAFER Ukraine співпрацювала з урядами та лікарнями по всьому світу, визначаючи найкращу клініку для кожного пацієнта для продовження лікування, а також уникнення перебоїв у транспортуванні. Понад 20 країн запропонували допомогу, щоб прийняти цих пацієнтів, ініціатива SAFER Ukraine могла бути реалізована завдяки підтримці фондів, урядів, організацій, таких як Міжнародний центр дитячої онкології (CCI) та SIOP, а також незліченної кількості відданих і цілеспрямованих волонтерів. Персонал лікарні Сент-Джуд співпрацював з центром Fundacja Herosi (Польща), Благодійним фондом «Таблеточки» (Україна), асоціацією Daruieste Viata (Румунія), Інститутом матері та дитини (Польща), Західноукраїнським спеціалізованим дитячим медичним центром і багатьма іншими колегами в регіоні.

З липня 2022 по квітень 2023 року постійна евакуація становила в середньому 5-10 пацієнтів на тиждень. Наразі організація евакуації обмежується можливостями співпрацюючих країн щодо лікування пацієнтів і розміщення їхніх сімей. Когорту пацієнтів складають переважно хворі з тяжким новим діагнозом, рецидивом або потребою в лікуванні, яке неможливе в Україні.

З початку травня 2022 року відновлюється повноцінна лікувальна робота основних національних онкологічних центрів. На сьогодні в Україні виконано 64 алогенних трансплантації кісткового мозку, серед яких 47 — в НДСЛ «ОХМАТДИТ», 223 трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин, з них 31 — дітям, створено 9 центрів трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин, відновлено повний цикл лікування у Національному інституті раку. Наші фахівці проходять стажування у провідних клініках Європи та США. На найвищому рівні здійснюється представництво та захист інтересів дитячої онкології й гематології, включаючи правовий захист. За цей час в Україні відбувались конференції, а також українські фахівці брали участь у Міжнародній конференції SIOP EUROPE 2022, де сесія CCI була присвячена Україні, в роботі Європейської групи з трансплантації стовбурових клітин крові та кісткового мозку (European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation — EBMT) й інших знакових міжнародних заходах.

Враховуючи моделювання командою Сент-Джуд приблизної кількості педіатричних онкологічних хворих в Україні, прогнозована кількість дітей, які можуть потребувати онкологічної допомоги (вперше виявлених і спостережуваних пацієнтів), до кінця 2023 року становитиме 630, до кінця 2024 року збільшиться приблизно до 664, а до кінця 2025 року може сягнути приблизно 697 дітей, асоціація сформувала нагальні пріоритети. Вони включають освіту при клінічних ротаціях в Польщі, Євросоюзі, Сент-Джуд, впровадження нової спеціальності гематолог/онколог, участь у роботі вітчизняних і міжнародних конференцій. Пріоритети лікування спрямовані на розвиток онкологічної допомоги дітям в Україні у спеціалізованих центрах, лікування/діагностику складних випадків за кордоном, представництво та захист інтересів дитячої онкології та гематології, включаючи правовий захист.



Виступ директора Програми клінічної фармації Дитячої дослідницької лікарні Сент-Джуд (США), доктора фармацевтичних наук Джона Мак-Корміка був присвячений обґрунтуванню поєднання академічної науки та сервісу і його впровадження в Дитячій дослідницькій лікарні Сент-Джуд. Ця клініка функціонує як академічний медичний центр,

місія якого полягає в просуванні новітніх протоколів лікування і засобів профілактики тяжких дитячих захворювань. У цьому медичному центрі надають допомогу пацієнтам з онкологічними, незлоякісними гематологічними та інфекційними захворюваннями і розладами центральної нервової системи. Лікарня має 78 стаціонарних ліжок і кілька амбулаторій, які щодня відвідують близько 400 пацієнтів. Клініка також надає підтримку широкій мережі партнерських сайтів Сент-Джуд по всій території США, а також міжнародній медичній програмі. Лікарі, які готуються за такими спеціальностями, як гематологія/онкологія та інфекційні хвороби, є співробітниками установи, що забезпечує передову практику. Фармацевтичний відділ задовольняє потреби цих пацієнтів протягом усього клінічного супроводу, що включає стаціонарні послуги, амбулаторну допомогу та інфузії в домашніх умовах. Фахівці клінічної фармації з клінічного супроводу пацієнтів регулярно надають фармакокінетичні консультації, дієтологічну підтримку, включаючи навчання, узгодження та контроль за дотриманням протоколів. Вони відповідають за міжкурсове та внутрішньокурсове фармакокінетичне моделювання для визначення оптимальних концентрацій хіміопрепаратів. Акредитованому медичному персоналу надаються широкі повноваження щодо замовлення та модифікації лікарських препаратів. Спеціаліст із клінічної фармації координує інституційний протокол, що забезпечує фармакогенетичні консультації та програму контролю антимікробних препаратів для кожного нового пацієнта, який дав згоду на лікування. Д. Мак-Кормік детально висвітлив особливості Програми клінічної фармації у цьому закладі.

Навіщо розвивати аптечний сервіс?

— Загальноклінічні аптечні послуги надаються у Сент-Джуд протягом багатьох років, однак поточні питання щодо збільшення кількості пацієнтів, інтенсивності схем терапії та досягнення загального вищого рівня клінічних показників пацієнтів призвели до рішення розробити нові послуги та включити додатковий персонал. Фармацевтам пропонується експертиза з цільовою фармакокінетикою та впровадження команд з фармакогенетики та антимікробного контролю. Крім того, фахівці клінічної фармації Сент-Джуд тепер надають клінічну підтримку за викликом персоналу афілійованої клініки для пацієнтів, які лікуються в їх місцевості, а також представляють створену аптечну практику глобальним партнерам. Департамент несе відповідальність за забезпечення оптимальних результатів медикаментозної терапії для всіх пацієнтів Сент-Джуд та інтегрується в усю практику, що інтенсивно використовують ліки.

Які підходи до навчання, сертифікації, атестації та практики використовують фармацевти з погляду їх клінічного застосування?

— Фахівці клінічної фармації повинні мати підготовку PGY2 або 5-річний досвід роботи в педіатрії чи онкології. Вісім років тому медичний виконавчий комітет Сент-Джуд затвердив призначення спеціалістів клінічної фармації на основі атестації та сертифікації спеціальності Радою фармацевтичних спеціальностей. Було затверджено угоду про спільну практику та розроблено політику, що визначає розпорядчі та моніторингові органи, які підтримуються Комітетом з фармації та терапії.

Як ідентифікуються результати для оцінювання успіху моделі?

— Розглядаються клінічні показники, прибуток, економія коштів, задоволеність пацієнтів тощо. Клінічні показники допомагають забезпечити аналіз робочого навантаження та включають консультаційні послуги, такі як фармакокінетика, фармакогенетика й підтримка харчування, а також узгодження ліків та огляд протокольного/непротокольного лікування. Спеціалісти клінічної фармації керують всіма аспектами догляду за пацієнтами, які проходять хімотерапію. У лікарні розробили методи ранньої виписки та амбулаторного спостереження

за цими пацієнтами, що сприяло зменшенню їх перебування в стаціонарі та підвищенню задоволеності послугами.

Яким чином досягнута стабільність таких послуг, включаючи вартість і відшкодування коштів?

— Незважаючи на те що наразі лікарня Сент-Джуд не виставляє рахунки за конкретні послуги клінічної фармації, спеціалісти клінічної фармації беруть активну участь у пошуку можливостей їх відшкодування для установи. Вони є членами дослідницької групи та проводять огляди ліків для всіх протокольних і непротокольних планів лікування до початку дослідження. Оскільки багато досліджень у медичному центрі Сент-Джуд включають використання дуже дорогих препаратів, відшукуються можливості покрити деякі з цих витрат. Спеціалісти клінічної фармації допомагають у забезпеченні ліками, спонсорованими промисловістю, протягом усього дослідження. Або в окремих випадках вони визначають, чи може пацієнт мати право на конкретні програми допомоги. Такі зусилля дають змогу значно зекономити кошти для установи і схвалені членами виконавчої команди Сент-Джуд.

Як отримано схвалення адміністраторів та інших ключових зацікавлених сторін для впровадження цієї практичної моделі?

— Фармацевтичний відділ є академічним відділом з дослідницькими та клінічними обов'язками. Ця структура заохочує співпрацю між науковцями та лікарями щодо розробки клінічних досліджень. Наприклад, лікар-голова Клінічного виконавчого комітету Сент-Джуд першим представив членам кафедри концепцію атестації фармацевтів. В окремих випадках (інфекційні захворювання та глобальна педіатрична медицина) додаткове фінансування фармацевтів надходить від дослідницьких відділів, що забезпечує залучення їх до своїх практик.

Якими уроками можна поділитися центру Сент-Джуд із колегами?

— Незважаючи на всі ваші зусилля, ви повинні бути готові представити та захистити свою модель практики на рівні, наприклад, завідувача кафедри, консультантів або виконавчого комітету. Традиційні показники, задокументовані результати, збір даних та оцінка рутинних потреб і навантаження мають вирішальне значення для успіху вашої програми. Добре розроблена модель аналізу даних сприяє своєчасному наданню ключової інформації, яка підтримує послуги та пов'язані з ними зусилля.

Якою буде така співпраця у штаті Теннессі у найближчі десять років?

— З подальшим зростанням цієї практики ми сподіваємось, що зможемо почати долати деякі бар'єри з визнанням статусу надавача та справедливим відшкодуванням витрат за послуги, які ми надаємо нашим пацієнтам.



З доповіддю «Огляд сучасних рекомендацій з лікування гострої лімфобластної лейкемії у світі: чи можлива імплементація в Україні?» виступив завідувач відділення онкогематології та імунології лікарні Св. Миколая Першого територіального медичного об'єднання м. Львова Михайло Васильович Адиров.

— Онкологічні захворювання мають свою сталість у популяції. На 500 000 дітей фіксується 75-85 випадків злоякісних захворювань на рік. Саме тому потрібно забезпечити всі можливості для первинної діагностики, обстеження та подальшого лікування дітей. У 20-30% випадків діти потрапляють до нас при первинній діагностиці, тому доцільно створити окремий заклад для діагностики й лікування онкозахворювань у дітей на базі інших потужних медичних установ.

Гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ) — найпоширеніша форма дитячого раку, яка найчастіше виникає у дітей віком від 2 до 5 років, а також може розвинутися у дітей старшого віку та підлітків. У немовлят ГЛЛ виявляють рідко. Наприклад, у США щороку діагностують близько 90 випадків ГЛЛ у дітей віком до 1 року.

ГЛЛ лікують у багатьох медичних центрах світу. І хоча деякі препарати, дозування і схеми прийому можуть відрізнятися, та принципи лікування всюди однакові. В Україні терапію цитостатиками проводять за програмою

Міжнародної дослідницької групи Берлін-Франкфурт-Мюнстер (BFM) – ALLIC-BFM 2009, затвердженою Міністерством охорони здоров'я України як галузевий стандарт. Моніторинг відповіді пацієнтів на перший етап хіміотерапії та подальша стратифікація проводяться на основі імуноцитологічного визначення мінімальної залишкової (резидуальної) пухлини (MRD) на 8-й, 15 та 33-й день цитостатичної терапії.

План лікування пацієнта залежить від результатів діагностичних досліджень. Метою індукційної терапії є знищення лейкозних клітин у крові й кістковому мозку та переведення хвороби в стан ремісії. Фаза найінтенсивнішого лікування зазвичай триває 4–6 тижнів. Протягом цього періоду також призначається лікування уражень центральної нервової системи, щоб знищити лейкозні клітини, які залишаються в спинномозковій рідині. Лікування може включати такі препарати, як вінкристин, преднізолон або дексаметазон, пегаспаргазу або аспарагіазу ервінію, а іноді й антрациклінові препарати, такі як даунорубіцин. Однак слід зазначити, що протоколи клінічних досліджень не є протоколами для лікування. У деяких протоколах лікування вказано, що під час індукційної терапії можна призначати циклофосфамід, цитарабін, метотрексат або 6-меркаптопурин (6-МП). Під час цієї фази пацієнтам проводять аспірацію/біопсію кісткового мозку, щоб оцінити ефективність терапії ГЛЛ. Наступним етапом може бути консолідаційна/інтенсифікаційна терапія, метою якої є знищення будь-яких залишкових клітин, що можуть викликати рецидив захворювання. Ця фаза зазвичай триває 8–16 тижнів і може включати використання циклофосфаміду, цитарабіну, 6-МП, тіогуаніну, вінкристину, кортикостероїдів і пегаспаргази. У деяких протоколах не рекомендовано застосовувати метотрексат з лейковорином або без нього, фаза може передбачати 6–8 циклів хіміотерапії протягом близько 8 місяців.

На етапі підтримуючої терапії провадиться знищення будь-яких ракових клітин, що могли залишитися після перших 2 фаз, вона може тривати від 2 до 3 років. Схеми підтримуючої терапії можуть включати застосування добових доз 6-МП, метотрексату та періодичне введення вінкристину й кортикостероїдів; розглядається використання дексаметазону замість преднізолону та відмова від метотрексату. Пацієнтам групи підвищеного ризику можуть призначатись антрациклінові препарати, такі як доксорубіцин, а також циклофосфамід і цитарабін.

Для таргетної терапії застосовують препарати, які виявляють і уражають ракові клітини, не завдаючи шкоди навколишнім нормальним клітинам. Цей тип терапії можна використовувати лише у разі виявлення генних маркерів, які реагують на застосовані таргетні препарати. Препарати іматиніб або дазатиніб, що використовуються для таргетної терапії, показали свою ефективність у лікуванні Ph-позитивного ГЛЛ та ГЛЛ Ph-типу.

Під час раціонального вибору оптимальної схеми цитостатичної терапії у дітей з ГЛЛ необхідно враховувати мультифакторний характер захворювання в межах однієї нозологічної групи. Приблизно у 98% дітей з ГЛЛ настає ремісія протягом декількох тижнів після початку лікування, а більше 90% дітей з ГЛЛ одужують. Вважається, що пацієнти одужали після приблизно 5 років ремісії. Рівень виживаності пацієнтів з ГЛЛ у групах низького ризику може становити понад 95%.

Сучасні дослідження зосереджені на розробленні більш ефективних методів лікування дітей, форма раку яких не реагує на початкову терапію, а також на розробленні методів лікування, що не призводять до появи багатьох побічних ефектів під час терапії та віддалених наслідків у пацієнтів, які перенесли рак.

Нідерландів). Уперше впроваджені внутрішні стандарти Українського реєстру донорів кісткового мозку (УРДКМ), документа, що регламентує діяльність реєстру та взаємодію з іншими учасниками процесу. У ньому прописані чіткі правила й алгоритми, на які потрібно спиратися в роботі. Завдяки консенсусному опрацюванню стандартів сформульовані мінімальні вимоги до забезпечення центрів ТКМ. До початку співпраці з УРДКМ заклад охорони здоров'я (ЗОЗ) повинен виконати 5 аlogenних трансплантацій гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК) за останній рік з виживаністю 75% до 100-го дня та не менше ніж 50% до року, надати за відповідною формою письмове підтвердження трансплантаційної активності за останні три роки. ЗОЗ повинен інформувати пацієнта, якому необхідна алогенна ТГСК від неродинного донора, і в разі його відмови бути готовим до проведення ТКМ від альтернативного донора.

Центром донорів може бути ЗОЗ, діяльність якого пов'язана з ТГСК, що має досвід проведення аутологічних та родинних трансплантацій. При відсутності неродинного донора гемопоетичних стовбурових клітин реєстр може виконати пошук донорського зразка пуповинної крові у міжнародному реєстрі.

Для пришвидшення пошуку донора подається запит до міжнародного реєстру, відпрацьовуються логістичні маршрути, використовуються проби букального епітелію для типування ГЛЛ, розроблено власне програмне забезпечення, що дозволяє завантажити дані про українського донора в міжнародні банки та впровадити унікальні номери для донорів кісткового мозку.

У 2023 році Україна стала учасником Міжнародного реєстру донорів кісткового мозку (UMDR). Завдяки цьому стане доступним пошук донорів у всіх країнах світу, і незважаючи на значні труднощі, вже виконана перша трансплантація від донора UMDR українському пацієнту. П'ять років спільної роботи, віри, наполегливості дозволили вперше знайти донора в УРДКМ і 5 квітня в НДСЛ «ОХМАТДИТ» провести ТГСК українському пацієнту.



Завідувач відділення трансплантації кісткового мозку та імунотерапії НДСЛ «ОХМАТДИТ» (м. Київ) Олександр Володимирович Лисиця розповів про нові можливості та перспективи ТКМ в Україні.

— Історично склалося так, що у сфері трансплантології Україна відстає на 30–40 років від провідних країн світу. Для прикладу, перша алогенна ТКМ у світі проведена в 1959 році, в Україні — у 2004-му, перша гаплоідентична ТКМ — у 1980-му та 2016-му, перша ТКМ від неродинного донора — у 1980-му та 2020-му роках відповідно. Така ситуація, в свою чергу, зумовлена об'єктивними історичними перепонами на шляху становлення ТКМ:

- відсутність законодавчої бази щодо донорства тканин та органів;
- десятиріччя лобювання «медичного туризму»;
- відсутність економічної моделі;
- неналежні умови, недостатня кількість професіоналів;
- відсутність чіткої та послідовної державної політики.

Незважаючи на вищесказане, в 2022 році в Україні проведено 223 трансплантації стовбурових клітин, із них 31 дітям, створено 9 акредитованих центрів ТГСК. Це рекордні цифри для України порівняно з попередніми роками. Досягнуто також досить сталого результату виживаності. Хороша модель, яку ми можемо відтворити, це модель Польщі, де на 37,5 млн населення станом на 2021 рік кількість центрів аутологічної ТГСК становила 26, аlogenної ТГСК — 18, загальна кількість аутологічних ТГСК — 1025 (27,1 на 1 млн населення), загальна кількість аlogenних ТГСК — 747 (19,7 на 1 млн), серед них від неродинного донора — 484, родинного — 177, гаплоідентичних ТГСК — 86. В Україні станом на 2020 рік за даними комбінованого перепису налічувалося 37,28 млн населення, на 2023 рік орієнтовно проживає 30 млн населення. Кількість дітей, що потребують трансплантації, наразі встановити неможливо. Тобто якщо порівнювати цифри, то вони не зіставні, але не втрачаючи оптимізму, ми повинні рухатись далі.

Створено УРДКМ, у якому на квітень 2023 року зареєстровано 8840 потенційних донорів. УРДКМ співпрацює з міжнародним реєстром, таким чином на базі

НДСЛ «ОХМАТДИТ» сформовано центр колекцій, а українські донори можуть врятувати життя пацієнтів із-за кордону. 5 квітня 2023 року проведено колекцію клітин у першого неродинного донора із УРДКМ.

Таким чином, царина ТКМ, особливо аlogenної ТКМ, зрушила з мертвої точки та продовжує розвиватись попри війну. Необхідні подальше відкриття та розбудова нових центрів, відділень, лабораторій для надання відповідних послуг населенню. Розвиток національних реєстрів є одним із ключових факторів успіху для збільшення трансплантаційної активності. Державна програма «Трансплантаційний пілот» матиме своє завершення, тому необхідно вже зараз формувати нову економічну модель. У світі все більше використовують новітні методи терапії, такі як CAR-T терапія, при неефективності ТГСК або неможливості її проведення.

Директорка департаменту програм допомоги Благодійного фонду «Таблеточки» Юлія Ноговіцина розповіла, з якими проблемами зіткнулися родини онкохворих дітей після повномасштабного вторгнення, про те, де найкраще лікувати неповнолітніх пацієнтів, і чи виправдано збирати кошти.

— Гасло «Перемагаємо дитячий рак разом» перегукується з назвою конференції: UNITY — єдність. Минулого року фонд попри все, незважаючи на зміну пріоритетів з хронічних хвороб у бік ургентних станів, зміг зібрати 193 млн грн., наростивши обсяги зборів на 21% у підтримку дитячої онкології. Обсяг допомоги, наданої фондом лише у 2022 році, — понад 180 млн гривень. У 2022 році ми виступили на 6 міжнародних конференціях, стали співавторами публікації щодо евакуації онкохворих дітей у журналі Lancet Haematology, налагоджували або посилювали співпрацю з Сент-Джуд Глобал, ВООЗ, ССІ, SIOP Europe, отримали фінансування від 4 міжнародних донорів. Від 24 лютого 2022 року «Таблеточки» ні на день не зупиняються в допомозі онкохворим дітям та їхнім сім'ям, допомозі основним клінікам, де лікуються онкохворі діти, у безперервному професійному розвитку медичного персоналу, просуванні системних змін у сфері дитячої онкології та охорони здоров'я на національному рівні.

Актуальними залишаються програми підтримки лікарень, включаючи закупівлю медикаментів і виробів медичного призначення, оплату діагностичних процедур, адресна допомога, паліативна підтримка онкохворих дітей. Фонд активно бере участь в евакуації та підтримці евакуйованих дітей та їхніх родин за кордоном.

Раді повідомити, що «Таблеточки» — перший український фонд, який приєднався до Всесвітнього альянсу Дитячої дослідницької лікарні Сент-Джуд Глобал, що включає понад 180 членів із 68 країн. Членство передбачає міжнародну співпрацю та підтримку від світової спільноти, що бореться з дитячим раком; нові освітні можливості для українських медиків у сфері дитячої онкології та роботу заради спільної місії Альянсу — пошуку способів лікування дитячого раку й порятунку дітей, де б вони не були. Завдання «Таблеточок» і Всесвітнього альянсу — забезпечити піклування та одужання кожній українській онкохворій дитині. І ми це вже робимо. Наприклад, саме завдяки співпраці з Альянсом на початку повномасштабного вторгнення вдалося реалізувати ініціативу SAFER Ukraine з медичної евакуації онкохворих дітей за кордон. Також Альянс сприяє професійному розвитку українських медиків у рамках освітньої програми фонду; надає експертну та технічну підтримку фонду у просуванні системних змін у сфері дитячої онкології й охорони здоров'я на національному рівні.

Ми будемо продовжувати змінювати систему з метою концентрації ресурсів і пацієнтів у ключових лікарнях (центрах експертизи), підвищувати спроможності основних лікарень, розширювати можливості для професійного росту медичного персоналу, зміцнювати міжнародні зв'язки й інтеграцію в міжнародну професійну спільноту, адресно допомагати сім'ям з онкохворими дітьми, розвивати та посилювати спроможності фонду.

У заключному слові Олександр Лисиця висловив подяку всім учасникам, а також колегам, які у важких умовах зберегли спроможність надавати спеціалізовану допомогу, та партнерам конференції. Особлива подяка воїнам ЗСУ, які забезпечують можливість проводити такі заходи. Зібрані за рахунок реєстрації кошти будуть передані на потреби підрозділу ЗСУ.

Підготувала **Валентина Момот**



Голова Благодійного фонду «Український реєстр донорів кісткового мозку» (м. Київ) Роман Ігорьович Куць ознайомив слухачів із особливостями трансплантації кісткового мозку від неродинного донора в Україні та функціонуванням Українського реєстру донорів кісткового мозку.

— Інноваційні технології на сьогодні вирішують проблему розвитку як науки в цілому, так і проблему трансплантації кісткового мозку (ТКМ) зокрема. В Україні ТКМ від неродинного донора лише зароджується. З початком війни в 2022 році, незважаючи на порушення доставки трансплантата та інші труднощі, отримано клітини від донорів з 5 країн (Німеччини, Австралії, Польщі, Індії,

ПУХЛИНА. ХІМІОТЕРАПІЯ. ЛІКАРСЬКИЙ ГЕПАТИТ

ДВА ПОТУЖНІ ПРОТЕКТОРИ ПЕЧІНКИ
ТЕПЕР РАЗОМ у 1-й таблетці



ГЕПАВІСТА

ДЕТОКС

ОБҐРУНТОВАНИЙ МЕТАБОЛІЧНИЙ КОМПЛЕКСНИЙ ПІДХІД



Таблетки №20

• S-аденозилметіонін – 400 мг • глутатіон – 250 мг

- »»» Підвищення безпеки та ефективності проведення хіміотерапії ^{1,2}
- »»» Зменшення ризиків відхилень від протоколу хіміотерапії ²
- »»» Детоксикація тканин та швидке зниження рівня трансаміназ ^{2,3,4}
- »»» Покращення регенерації гепатоцитів ^{3,4}
- »»» Стимуляція апоптозу пухлинних клітин ^{3,4,5}
- »»» Антидепресивна, антиоксидантна та аналгетична дії ^{3,6,7}

Реклама дієтичної добавки ГЕПАВІСТА ДЕТОКС, таблетки №20. Не є лікарським засобом. Спосіб вживання та рекомендована добова доза: Дорослим по 1 таблетці двічі на день за годину до або дві години після прийому їжі, запиваючи склянкою води (200 мл). Приймати протягом 4-6 тижнів. Курс прийому можна проводити двічі на рік або за рекомендацією лікаря. Перед застосуванням необхідно проконсультуватися з лікарем та ознайомитися з текстом етикетування на упаковці. Виробник: ТОВ Еубіон Корпорейшн Сп. з. о. о., Польща. Імпортер: ТОВ «БВСТ ФАРМА», Україна. Інформація призначена тільки для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики.
1. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1517/14740338.2011.562888>. 2. <https://europepmc.org/article/med/14981985>. 3. [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/s0168-8278\(12\)00409-6/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/s0168-8278(12)00409-6/fulltext).
4. https://health-ua.com/pics/pdf/ZU_2011_ONKO_4/23-25.pdf. 5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2408691/>. 6. https://pure.spbu.ru/ws/files/45846521/Biological_motility_2019_.pdf#page=98.
7. <https://www.google.com/books?hl=uk&lr=&id=3dQuDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA41&dq=ademetonine+analgesic+&ots=5yYSAJERT9&sig=2przXps-YeRmDoeu5VpeX2K1DB4>.
8. <https://www.eubion.eu/samglut.html>

Токсичне ураження печінки у пацієнтів з онкологічною патологією: стратегія мультиінгредієнтної метаболічної терапії

Використання сучасних протоколів терапії онкологічних захворювань значно підвищило виживаність пацієнтів. Збільшення ефективності лікування досягнуто завдяки застосуванню нових препаратів та інтенсифікації режимів терапії. Проте негативною стороною протиопухлинної терапії є розвиток побічних ефектів, зокрема токсичного ураження печінки. Останнє є одним з найчастіших ускладнень хімотерапії, оскільки саме печінка – одна з основних ланок біотрансформації цитостатичних агентів. У рамках конференції UkraineOncoGlobal-2023. Session 1 доктор медичних наук, професор Андрій Едуардович Дорофєєв (Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ) висвітлив сучасні стратегії мультиінгредієнтної метаболічної терапії у хворих онкологічного профілю з токсичним гепатитом.

У сучасній терапії онкологічних пацієнтів важливе місце займає хімотерапія (ХТ) – метод лікування злоякісних новоутворень за допомогою цитотоксичних лікарських речовин. Незважаючи на те що розроблені методи протиопухлинного лікування сприяли покращенню його результатів і виживаності пацієнтів, їх застосування супроводжується багатьма побічними ефектами, в тому числі і гепатотоксичністю, яка визначена як обмежувачий фактор у використанні ХТ. Для вирішення цієї проблеми онкологи співпрацюють із гепатологами, гастроентерологами та фахівцями інших спеціальностей у межах мультидисциплінарних команд.

Наразі відома велика кількість факторів гепатотоксичності, з яких ключове місце відводиться особливостям перебігу злоякісного процесу, локалізації та метастазуванню, а також наявності первинної пухлини або метастазів у печінці. Запальні захворювання печінки, такі як гепатити або цироз, також можуть сприяти гепатотоксичності. Іншими факторами є доза хімопрепаратів, стать, вік, етнічна належність пацієнта та екологічний статус (T.W. Mudd, 2021). Особливо важливою є специфіка ХТ, зокрема системний режим та вид.

Завдяки розвитку сучасної медицини сьогодні відомо декілька механізмів гепатотоксичності ХТ. Оксидативний стрес і мітохондріальна дисфункція є важливими факторами, що сприяють ураженню печінки (A. Ramachandran, 2018). Крім того, специфічною для пацієнтів онкологічного профілю є можливість ковалентного зв'язування хімотерапевтичних препаратів з білками, що порушує транспортну функцію останніх і призводить до додаткового токсичного навантаження на клітини печінки, накопичення токсичних продуктів і як наслідок – до розвитку внутрішньопечінкового холестазу зі зміною конформації або структури білків (I. Grattagliano, 2009). До механізмів гепатотоксичності належить безпосереднє пошкодження ДНК, виснаження ферментів або кофакторів, що забезпечують функціонування печінки, а також дисфункція чи порушення процесу репарації, зокрема розвиток фіброзу (B. Zhang, 2016; Q. Cai, 2020).

Одним зі специфічних уражень печінки при застосуванні хімотерапевтичних агентів є імуноопосередковане ураження. Щоб викликати імунну відповідь, препарат має взаємодіяти з молекулами головного комплексу гістосумісності (МНС) 2 типу (МНС-2). У більшості випадків це включає утворення гепатоцитами реактивного метаболіту, який ковалентно зв'язується з білками. Останні можуть діяти як неоантигени, представлені антигенпрезентуючими клітинами, що експресують МНС-2. Неоантигени виділяються гепатоцитами, але щоб викликати імунну відповідь, препарат також має активувати антигенпрезентуючі клітини. Такий процес стимулює системну молекулярну відповідь, що пов'язана із пошкодженням (DAMP). Активіація DAMP може бути зумовлена безпосередньо реактивним метаболітом, який спричиняє клітинну дисфункцію. Молекули DAMP вивільнюються з гепатоцитів і активують антигенпрезентуючі клітини, що запускає каскад інших імунних реакцій. Усі ці патологічні процеси призводять до активації імунної системи і розвитку запального процесу в печінці, який може продовжуватися навіть після завершення ХТ (B.L. Woolbright, 2018). Особливо тяжким ураженням печінки є ідіосинкратична медикаментозна гепатотоксичність. Це стан, коли метаболіти хімотерапевтичних препаратів зв'язуються з гепатоцитами за рахунок молекул гістаміну та інших факторів самозахисту й модифікують імунну відповідь антигенпрезентуючих клітин. Ці неоантигени можуть спричинити розвиток аномальної системної імунної відповіді та запалення в печінці навіть після припинення ХТ.

Сучасні дані свідчать, що у хворих, які отримують ХТ, спостерігаються різні морфологічні зміни в печінці. Основні з них включають фіброз (збільшення кількості фіброзної тканини після застосування цитостатиків) і стеатогепатит (накопичення жиру в клітинах). Токсичне ураження також може впливати на судини печінки, викликаючи розширення синусоїдів або формування крововиливів, що заповнюються кров'ю чи іншими речовинами. Крім того, на фоні введення хімотерапевтичних агентів можуть виникати

гострий гепатит і холестаза. Сучасні дані свідчать, що використання в протиопухлинній терапії різних лікарських засобів може призводити до аналогічних гепатотоксичних ефектів. І навпаки: один протиопухлинний агент може спричинити декілька варіантів уражень – від гепатиту до холестазу та стеатозу (A. Grigorian, 2014). Тому при підготовці або на тлі протиопухлинної терапії за можливості рекомендується застосовувати гепатопротекторні препарати.

Ще одним варіантом ураження печінки на фоні протиопухлинної терапії є виснаження системи цитохрому Р450, що переважно здійснює метаболізм багатьох хімотерапевтичних препаратів. Це виснаження може мати різні модифікації, включаючи зниження виведення або порушення знешкодження токсичних продуктів і видозміну їх метаболізму. Також можуть утворюватися додаткові токсичні продукти, які іноді бувають агресивнішими за сам хімотерапевтичний препарат. Це створює акумулятивну дію і негативно впливає на печінку.

Проблема ведення онкологічних пацієнтів з ураженням печінки полягає також у тому, що досі відсутні чіткі критерії клініко-лабораторної діагностики медикаментозних гепатитів. Вивчення патогенезу таких уражень триває, і хоча наявні декілька різних класифікацій, немає єдиної, яка охоплювала б усі аспекти. Також не розроблено специфічних діагностичних тестів для медикаментозного ураження печінки (МУП). Важливо також зазначити, що на тлі ураження печінки можуть бути пошкодження інших органів і систем, зокрема кишечника. Відомо, що печінка та кишечник є взаємопов'язаними органами і мають багато спільних функцій в організмі. Одним з основних шляхів, якими пошкоджується кишечник, є порушення слизового бар'єра. Через підвищену проникність стінки кишечника для бактеріальних токсинів і їх метаболітів створюється додаткове навантаження на печінку.

Використання чітких критеріїв діагностики токсичного гепатиту надзвичайно важливе для точної і швидкої діагностики цього стану. Основними критеріями токсичного гепатиту є хронологія виникнення гепатотоксичності, регресування клінічної симптоматики після відміни препарату або рецидив гепатотоксичності після повторного введення препарату та результати клініко-лабораторних досліджень. Також важливо виключити інші етіологічні фактори ураження печінки.

Основні критерії токсичного ураження печінки на фоні протиопухлинної терапії:

- інтервал між прийомом препарату та розвитком гепатотоксичної реакції:
 - можливе – від 5 до 90 днів;
 - сумнівне – 90 днів і більше;
- виключення альтернативної причини МУП шляхом ретельного обстеження, включаючи біопсію печінки;
- перебіг реакції після відміни препарату:
 - можливе МУП – зниження рівня печінкових ферментів на 50% від початкового протягом 8 днів;
 - достовірне МУП – зниження рівня печінкових ферментів на 50% протягом 30 днів для гепатоцелюлярного МУП, упродовж 180 днів – для холестаτικού МУП;
- позитивна відповідь на повторне введення препарату – підвищення рівня ферментів у ≥ 2 рази.



А.Е. Дорофєєв

При визначенні токсичного ураження печінки ключовим критерієм є час, який минув від початку протиопухлинного лікування до появи гепатотоксичності. Чим коротший цей час, тим більш імовірно ураження печінки. Також важливо моніторувати зникнення побічних реакцій з боку печінки після припинення вживання препарату, зокрема оцінювати рівні печінкових ферментів. Останні є найважливішими показниками стану печінки, які використовуються для оцінки ураження органа як фармакологічного, так і холестаτικού генезу. Якщо рівень ферментів підвищується більш ніж у два рази, це свідчить про наявність токсичного гепатиту.

Прийнято розрізняти чотири ступені інтенсивності побічної дії протиопухлинної терапії (табл. 1). Оскільки тяжке гепатотоксичне ураження печінки може призводити до розвитку печінкової енцефалопатії, при веденні хворого критично важливо оцінювати його загальний стан, зокрема такі показники, як свідомість, інтелектуальний статус, поведінку та нейром'язову функцію (табл. 2).

Враховуючи токсичність протиопухлинної терапії, доцільною є підтримка печінки, зокрема застосування метаболічної терапії. Цей підхід до лікування базується на регулюванні метаболічних процесів в організмі з метою покращення його функціонування та забезпечення оптимального здоров'я.

У контексті гепатотоксичності метаболічна терапія може включати застосування гепатопротекторних препаратів, які сприяють відновленню функції печінки, поліпшенню її метаболічних процесів і детоксикації. Одним з таких препаратів є **Гепавіста Детокс** торгової марки «Віста». Це збалансована комбінація S-аденозилметіоніну (адеметіонін) і глутатіону. **Гепавіста Детокс**, на відміну від інших гепатопротекторів, не лише нейтралізує токсичну дію протиопухлинних препаратів, а й сприяє своєчасному виведенню їх з організму. Його застосування підвищує профіль безпеки базисної протиопухлинної терапії, а також дозволяє пройти її у повному обсязі без ризику розвитку побічних реакцій з боку інших органів і систем.

Комбінація S-аденозилметіоніну та глутатіону є оптимальною, оскільки адеметіонін виступає як гепатопротектор, нормалізує роботу клітин печінки, має антиоксидантну дію і сприяє детоксикації. Крім того, він чинить нейропротекторну та антидепресивну дію, що важливо для пацієнтів, які отримують ХТ і мають токсичний гепатит. Глутатіон виробляється в клітинах печінки для детоксикації та зниження активності вільних радикалів.

Отже, гепатотоксичність протиопухлинної терапії та розвиток МУП є серйозною проблемою сучасної медицини, яка знаходиться на стику дисциплін онкології та гастроентерології. Для ефективної діагностики та лікування таких уражень необхідна тісна співпраця мультидисциплінарної команди фахівців за участі лікарів-онкологів, гастроентерологів та гепатологів. Мультиінгредієнтна метаболічна терапія з використанням гепатопротектора **Гепавіста Детокс** може бути варіантом вибору супровідного лікування у пацієнтів з ураженням печінки на фоні протиопухлинної терапії.

Підготувала **Анна Сочнева**



Ступінь	Характеристика
0	Відсутні зміни самопочуття хворого і лабораторних даних
1	Мінімальні зміни: не впливають на загальну активність хворого, лабораторні показники незначно змінені і не потребують корекції
2	Помірні зміни: порушується нормальна активність і життєдіяльність хворого, виявляють зміни лабораторних даних, що вимагає корекції
3	Тяжкі порушення: необхідне активне симптоматичне лікування, відстрочення або припинення ХТ
4	Життєво небезпечні порушення: потребують негайної відміни ХТ

Стадія	Стан свідомості	Інтелектуальний статус	Поведінка	Нейром'язові функції
0 (латентна)	Не змінена	Концентрація знижена Пам'ять знижена (виявляють при цілеспрямованому обстеженні)	Не змінена	Час виконання психометричних тестів збільшений
I	Дезорієнтація; порушення сну та бадьорості	Логічне мислення знижене Увага знижена Здатність до рахування знижена	Депресія, дратівливість, ейфорія, занепокоєння	Тремор, гіперрефлексія, дизартрія (++)
II	Сомнолентність	Дезорієнтація у часі Здатність до рахування значно знижена	Апатія, агресія, неадекватність реакції на зовнішні подразники	Астериксис (+), дизартрія (++)
III	Сопор	Дезорієнтація у просторі, амнезія	Делірій, примітивні реакції	Астериксис (++)
IV	Кома	-	-	Атонія, арефлексія, відсутність реакції на біль

Роль психологічної підтримки у комплексному лікуванні онкологічних захворювань

Всесвітня організація охорони здоров'я визначає онкологічні захворювання як одну з провідних причин смертності у світі. У деяких публікаціях онкологічні захворювання трактують як екстремальні та кризові ситуації, оскільки ці хвороби виникають раптово, несуть загрозу життю, при них неможливо контролювати ситуацію, майбутнє стає невизначеним, а звична картина світу руйнується. Адекватним вирішенням екстремальних і кризових ситуацій є поступове відновлення психічного балансу, саме тому психологічна підтримка пацієнтів онкологічного профілю є дуже важливою складовою комплексного лікування онкологічного захворювання. Лікар-гематолог та онколог, медичний психолог Євген Вікторович Кущевий з понад 20-річним досвідом роботи з пацієнтами онкологічного профілю розповів нашій редакції про вплив психологічної підтримки на результати лікування.

— Виявлення онкологічного захворювання — це психологічна ситуація, яка може мати риси екстремального стану. Але я був би обережний у визначеннях понять. Насамперед «психологічний баланс» — доволі складний для інтерпретації термін. І якщо припустити, що такий баланс може існувати, то чи був він у людини до виявлення раку? І де критерій його відновлення? Я говорив би про те, що різка зміна життєвих обставин (справді йдеться про загрозу існування) вимагає колосальних моральних (і не тільки) ресурсів для адаптації. В останні десятиліття в нашу медицину повертається тенденція лікувати людину, а не хворобу, про що говорили ще античні лікарі. І тут з'являється можливість побачити інші процеси у пацієнта, крім зміни розміру пухлини під час хіміотерапії. Це дуже важливо. Психологічний стан пацієнта (цим терміном називають осіб усіх статей) дуже впливає на лікування, не кажучи вже, що помічати емоції людини в такій складній ситуації є проявом людяності.

Але все ж таки певні визначення я хотів би дати. Вважаю це важливим для розуміння того, про що взагалі йде мова. Під психологічною допомогою маю на увазі допомогу практичного психолога (бо є ще теоретична психологія), тобто психотерапевта, який певними методами (гештальт-терапії, когнітивно-поведінкової терапії тощо) може допомогти конкретній людині впоратися з якимись психологічними труднощами.

Психіатр — це спеціаліст у сфері психіатрії. Психіатрія — окрема галузь медицини, яка, до речі, активно використовує різні методи психотерапії. Думаю, можна сказати, що методи психіатрії потрібні при глибоких тяжких змінах психіки людини. У цих випадках користуються термінами «хвороба» та «лікування». Вважаю, що головна відмінність психологічної допомоги — не спиратися на категорію «ненормальність». Тут основне слово «допомога»: не вказувати «правильні» рішення, а допомогти клієнту знайти ті, що будуть доцільні саме для нього. Я не вживаю тут слово «пацієнт».

Євгене Вікторовичу, розкажіть, будь ласка, як Ви вирішили змінити практику онкогематолога на нову для себе сферу медичної науки — психологію?

— Вважаю, що всі роки роботи лікарем я фактично працював психологом, не дуже усвідомлюючи це. Лікар — особлива сфера діяльності, а онколог, гематолог — тим більше. Процес лікування і спостереження за пацієнтом інколи триває роками, разом з пацієнтами ми проживаємо частину їхнього життя, яка також стає частиною нашого життя. На стан пацієнта та його родини, звичайно, дуже впливає те, що таке захворювання може призвести до смерті, розуміння цього багато змінює в людині. Я був чутливий до цього. Інтуїтивно щось робив, не маючи глибоких знань. Згодом деякі мої пацієнти згадували важливість саме психологічної підтримки. Це надихало. На жаль, у нашій системі медичної освіти приділялося дуже мало уваги психологічним аспектам медицини, а практиці спілкування з пацієнтами в медичних вузах нещодавно ще не вчили. Сподіваюсь, це зміниться. У західній медицині це велика частина роботи системи охорони здоров'я. Це корисно і медикам, бо проблема професійного вигорання в онкології дуже актуальна.

Психологія мені подобалася ще до того, як дізнався про існування такої науки. Ще у школі виявляв інтерес до того, як працює мозок. Це вплинуло на мій шлях у медицину. Після закінчення університету став онкологом-гематологом, але цікавився науково-популярними роботами з психології. Після знайомства із майбутньою дружиною, досвідченим психологом, я зазирнув у світ справжньої професійної психології і був у захваті від нього. Почав вивчати психологію, не маючи жодного наміру змінювати професію. На той час я працював завідувачем відділення трансплантації кісткового мозку, було багато драйву, плани. Але згодом став відчувати, що саме психологічний контакт у роботі з пацієнтами подобається найбільше. Мені є чим пишатися в кар'єрі онколога-гематолога, маю певний досвід, активно продовжую консультувати пацієнтів. Але

вже декілька років я працюю психотерапевтом, і зараз ця частина мого життя стає більш вагомим. Майже 25-річний досвід роботи з пацієнтами дуже у цьому допомагає.

Чому ж так важлива психологічна підтримка пацієнтів онкологічного профілю? Чи можуть таку підтримку забезпечити члени сім'ї або друзі?

— Психологічна підтримка взагалі життєво важлива всім у складні моменти життя. А діагноз рак, необхідність операції, опромінення, хіміотерапії — це найскладніші виклики. Важко уявити людину, яку не приголомшить факт діагностики злоякісного новоутворення. Світ змінюється в один момент. Але тут важливо не розгубитися, а діяти. Сучасна медицина дозволяє більшості пацієнтів одужати або значно продовжити повноцінне життя. Важливо не втратити час. На жаль, згадує непоодинокі випадки зі своєї практики, коли пацієнти були розгублені, налякані, не мали поруч людини, яка могла б підтримати. І ці пацієнти вчасно не зверталися за лікуванням, був втрачений важливий час. Інколи це мало фатальні наслідки. Від першої розмови з пацієнтами залежить дуже багато. Під час цієї розмови формується (чи ні) тандем лікар — пацієнт. Обговорення наслідків лікування, ускладнень, навіть просто плану життя під час лікування займає більшу частину першої консультації. А це фактично робота психолога. На таку розмову як лікар інколи я витрачав більше двох годин. Але потім виникають нові складності, нові питання, потреба в підтримці зберігається. Лікування раку — це не статична психологічна ситуація. Лікарі просто фізично не можуть приділяти стільки уваги психологічному стану пацієнта. Окрім того, ці ролі — лікаря і психолога — мають бути розподілені між різними людьми.

Друзі чи родина дати підтримку, звичайно, можуть. Часто я це бачив і це здається очевидним, на те ж вони рідні чи друзі, щоб бути поруч у складні моменти. Жоден психолог не замінить близьку рідну людину. Але, чесно кажучи, рідним і друзям теж важко, можливо, навіть страшно. Мова ж йде про небезпеку для близької людини. При цьому на близьких лягає чимало обов'язків, які раніше в родині виконував пацієнт. Родичам теж потрібна підтримка. У нас родичі змушені допомагати в організації лікування. Це складно. До того ж є теми, які пацієнт не може обговорювати в родині навіть при дуже доброму порозумінні. Тому ідеальною є ситуація, коли допомогу, підтримку можна отримати з різних джерел: від родичів, друзів, психолога, пацієнтських спільнот.

Крім того, існують різні сімейні стосунки, різні способи дружити. У критичний момент може не знайтися підтримки в родині. Навпаки — хтось починає перетягувати ковдру на себе, бо перестав бути у центрі уваги. Я бачив сумні приклади, коли пацієнти під час ускладнень лікування самі змушені були піклуватися про дорослих членів своєї сім'ї, які перебували поруч для того, щоб допомагати. І чув чимало історій, як друзі зникали з обрію, почувши від пацієнтів про їхній невтішний діагноз. Не берусь оцінювати і тим більше засуджувати. Але, вочевидь, в цій ситуації допомогу треба шукати десь інде.

Головна особливість допомоги, яку надає психолог, — це можливість спиратися на знання про психологічні процеси людини. Психолог має певні інструменти для роботи з цими проблемами. Уважно вислухати людину, не оцінюючи, не приміряючи до неї шаблони, не намагатися дати поради, як «краще» — це вміння, яке треба опанувати. Фахівець при цьому не пов'язаний з пацієнтом спільним минулим, що дозволяє тримати корисну для обох дистанцію, підтримуючи при цьому близькість.

Важливо зазначити, що психологічна підтримка — це не лікування психічних розладів! Інколи складність і глибина порушень у сфері психіки вимагають психіатричної, тобто медичної допомоги. Але за кар'єру лікаря я стикався з такими ситуаціями, може, три-чотири рази. Імпонує ідея, що психолог не має оперувати категоріями норми чи патології. Психотерапія не має на меті від чогосьвилікувати. Вона має допомогти опанувати менеджмент власного життя.



Є.В. Кущевий

Чим відрізняються терміни «психотерапія» і «консультування»?

— На мою думку, психотерапія дозволяє розширити усвідомлення людиною того, як вона обирає жити, свою відповідальність за власне життя, сприяє кращому розумінню своїх справжніх відчуттів і потреб. Життя минає, але наче щось не те відбувається. Як жити далі? Тут якраз може допомогти психотерапія. Під час неї можна чимало зрозуміти про себе, про власні способи проживати ті чи інші ситуації. Але психотерапія — це тривалий процес, часто він супроводжується кризами, важкими переживаннями. Терапевт і клієнт рухаються обережно.

Коли пацієнт стикається з діагнозом рак, це про те, що життя може швидко скінчитися. Вам кажуть, що шанс одужати, наприклад, 60%. Це означає, що 40% становить ризик померти. Багато речей із повсякденного життя втрачають сенс. Всі плани на майбутнє на певний час стають міражем. А якщо ці плани і були тим самим сенсом життя, то це і про його втрату. З іншого боку, лікування — це щось абсолютно невідоме. Ця невідомість викликає велику розгубленість, страх, який паралізує у той момент, коли треба рішуче діяти. Тому тут не до занурення у глибини психіки. Це може тільки погіршити стан пацієнта. Консультація — це обговорення конкретних проблем, надання корисних порад, відповідей на запитання, що турбують найбільше, чітких, ясних, іноді схожих на інструкції.

Чи всім онкопацієнтам необхідна психологічна підтримка?

— Впевнений, що професійна психологічна допомога в такій ситуації була б корисною будь-кому, але необхідною — не всім. Допомога потрібна тоді, коли є відчуття, що ви самотійно не впораєтесь. Тут кожен може вирішити тільки сам. Все, що можна зробити — проінформувати пацієнтів про можливість отримати не тільки протипухлинну терапію, а й психологічну допомогу. Пояснити, як це працює. Чимало пацієнтів кажуть, що вони самі можуть впоратися.

Є головна теза психотерапії (тепер у суспільстві це значно краще розуміють і стосовно медичної допомоги загалом): без бажання людини, без її дозволу не можна щодо неї нічого робити, за винятком критичних станів. Але серед пацієнтів, кому робота із психологом дійсно була б важливою, чимало тих, для кого в принципі отримувати допомогу, а тим більше про неї у когось просити — це щось дуже складне, інколи неможливе. Допомога може асоціюватися з приниженням. Це вибір пацієнта, що він може прийняти. Також існує страх роботи з психологом, в тому числі і з боку родичів, мовляв, як це так, чужий буде порпатися у душі близької людини?!

Наскільки доступною є психологічна допомога в Україні?

— Питання доступності та якості психологічної допомоги пацієнтам із серйозними хронічними захворюваннями доволі актуальне. У багатьох онкологічних медичних закладах України психологи або відсутні, або їх так мало, що реальна робота в потрібному обсязі просто фізично неможлива. На щастя, в останні роки ситуація покращується. З'являються навіть відділення онкопсихології. Хочу прокоментувати, що онкопсихологія — це доволі умовне виділення напряму. Онкопсихолог — це в першу чергу практичний психолог із достатньою кваліфікацією, досвідом, а вже потім з додатковими знаннями та досвідом роботи у сфері онкології. Це справді складний розділ психології: напруження емоцій, постійна присутність смерті в фокусі — велике навантаження.

Як альтернатива — можна звернутися за допомогою до приватного психолога. В Україні чимало висококваліфікованих фахівців. Але це додаткові витрати, а лікування раку і так досить чутливе для бюджету родини. Є фонди, які можуть надати безкоштовні психологічні консультації. Є психологи, які беруть одного-двох клієнтів на благодійній основі. Минулого року я почав проводити одну

безкоштовну годинну консультацію всім хворим на рак. Це не формат психотерапії, але такі стрес-консультації, за відгукми пацієнтів, дуже допомагають зорієнтуватися на початку, послабити страх, впоратися з панікою. Звичайно, пацієнти задають чимало запитань про побічні ефекти лікування, про обмеження життя. Ця тема огорнута багатьма шкідливими міфами. Навіть просто розвіяти ці «жахи» дуже корисно.

? Чи можна говорити про смерть з людиною, яка лікується від онкологічного захворювання? Чи приймають пацієнти думку про неминучість смерті?

— Про сприйняття неминучості смерті я не знаю. Судячи з того, як чимало людей кардинально змінили своє життя після одужання, впевнений: так, це інколи відбувається. Це дійсно велика криза — наблизитися до смерті. Але переживання та усвідомлення цієї кризи може кардинально змінити відчуття цінності життя.

Питання, чи говорити з пацієнтами про смерть, одне з ключових в історії онкології. Про це написано чимало. Так, говорити треба. Принципове значення має те, що саме говорити, коли, в якій формі і з якою метою. Лікар-онколог або психолог в онкоклініці — це точно не ті люди, які мають розширювати свідомість пацієнта. Їх професійний і моральний обов'язок допомогти хворому, у тому числі витримати психологічне навантаження, а не збільшувати його. Важливо бути чулим, уважним до пацієнта і самому не боятися говорити про смерть. Треба починати з того, що пацієнт обов'язково має знати свій діагноз. Всі ці інтриги «давайте їй/йому не скажемо, він не витримає» — це, по-перше, протизаконно, по-друге (тому це і протизаконно), ніхто не має права щось вирішувати за дїздатну дорослу людину без її згоди. Діагноз рак дуже впливає на плани на найближче життя. Я щиро вірю, що близькі таким чином хочуть подбати про хворих. Коли я пояснював, чому важливо чесно повідомляти діагноз, у більшості випадків родичі сприймали це з розумінням. Але бажано, щоб розмови на тему смерті проводив той, хто вміє це робити професійно, — лікар та/або психолог. Краще, щоб це відбувалося в присутності родичів.

Що стосується саме пацієнтів, чесне обговорення діагнозу, шансу одужання дає пацієнту підґрунтя думати про питання смерті, пережити це, радитися з близькими, не залишатися з цим наодинці. Бо для багатьох людей ця тема фактично є табу, а так психолог чи лікар цю тему «легалізують». Можна обережно поцікавитися, яку інформацію пацієнт готовий і хоче отримати. Різні пацієнти потребують різного обсягу і деталізації інформації. Ми далеко не з усіма паліативними пацієнтами розмовляли конкретно про смерть. Але легалізація теми смерті дуже важлива, вона дає пацієнтам шанс обговорити це детальніше іншим разом, коли вони наважаться, будуть готові.

? Чи правда, що існує п'ять стадій прийняття неминучого?

— Давайте уточнимо, що ми називаємо неминучим. Діагноз рак — це справді можливість померти. Але в розмовах із пацієнтом важливо підкреслити, що більша частина хворих на сучасному рівні розвитку медицини може бути вилікувана! Якщо ми кажемо про реакцію пацієнта на встановлення діагнозу, то так, це факт, з яким складно відразу змиритися. У пацієнтів ця подія викликає багато психологічних процесів. Дійсно, існує таке «стадіювання», але, як і будь-яка класифікація, воно досить умовне. Може мінятися послідовність, пацієнт може і не пройти всі вказані етапи. Важливо знати, що у пацієнта може бути гнів на весь білий світ або заперечення діагнозу. Інколи я був третім або четвертим консультантом-онкологом, який підтверджував той самий діагноз. І пацієнт міг піти далі. Інколи вдавалося допомогти визнати, що це сталося, і нарешті розпочати лікування.

? Чи працюєте Ви з членами сім'ї онкопацієнтів? Є у цьому потреба?

— Коли я працював у відділенні трансплантації, розмови з родичами займали не менше часу, ніж з пацієнтами. Я чув чимало відгуків, що це було дуже важливо. Інколи ці розмови починалися за моєї ініціативи. Але звернення до мене як до психолога родичів тих, хто хворіє на рак, поодинокі. Хоча впевнений, що багатьом ця робота могла б бути корисною. На жаль, у нас в країні скористатися послугами психотерапевта, отримати консультацію психолога вважають доцільним далеко не всі. Заважає страх, що таке звернення свідчить про психічну ненормальність. А така робота буває дуже корисною для стосунків у родині, де є онкопацієнт.

? Розкажіть докладніше про питання, які зазвичай обговорюєте з пацієнтами. Що ще їх турбує?

— Часто пацієнтам навіть складно щось запитати. Вони так і кажуть: зі мною це вперше, я не знаю, що спитати. На початку бесіди важливо викликати хоч невелику довіру,

допомогти бути ширим, і питання потроху з'являються. Фактично всі питають, що можна їсти. І радіють, коли чувають, що можна і далі смакувати улюблену піцу чи випити келих вина на день народження доньки.

Спочатку я розповідаю, що взагалі відбувається під час лікування: які етапи, як саме воно відбувається, через які проміжки часу, про те, що є початок і закінчення, і це не на все життя. Це допомагає вже якось уявляти розвиток подій. Людина переміщує увагу з незрозумілого страхіття в майбутньому на планування сьогодення.

Дуже турбує зовнішній вигляд, випадіння волосся. Це питання не тільки привабливості для інших людей. І неправда, що чоловіки до цього байдужі, просто їм складніше про це сказати. Зміна зовнішності наче відокремлює пацієнтів від світу здорових людей: є ми, онкохворі, і є вони, здорові. Зараз ставлення в суспільстві до цього питання змінюється. Одна пацієнтська організація проводить чудові акції з гоління волосся перед хіміотерапією: збираються інші пацієнти, фотограф робить дуже гарні знімки. Комуś це може допомогти. І поширення цих фото також дуже важливе. Це ще один меседж — ти не один.

Чимало питань, які походять з міфів: чи можна їсти м'ясо або солодощі? Чи можна готувати на газі? Або чи можна бувати на сонці, плавати в річці (відповідь — так, можна).

Одна з найважливіших тем — ускладнення лікування. Інколи страх ускладнень заважає вирішити почати лікування (хіміотерапію). Тут важливо обговорити конкретні побічні ефекти: що справді може статися, як це переживають пацієнти, наскільки це може погіршити стан, чи можна із цим щось зробити. Слід також проінформувати, що ускладнення розвиваються не обов'язково, а якщо виникають, то лікарі знають, як допомогти, що будь-яка схема лікування була перевірена щодо її безпеки, а не тільки ефективності.

З пацієнтами, які вже проходять лікування, ми говоримо про те, як і де отримати допомогу в повсякденному житті: хто допоможе купити ліки, коли погано, кого просити, щоб відвезли на аналізи чи до лікаря, з ким залишити дітей, коли треба в лікарню. Про те, що це може бути соромно — просити, що страшно отримати відмову чи потім бути винним за допомогою.

Одне з частих питань — про компетентність лікарів, про те, де краще лікуватися, про що можна спитати лікаря. Чи призначить лікар правильне лікування? Які гарантії одужання? Це складно. Планую написати у своєму інстаграмі серію коротких публікацій для пацієнтів, як спілкуватися з лікарем. Зауважу, що психолог категорично не повинен коментувати дії лікаря в розмові з пацієнтом.

Чимало пацієнтів бентежить, як поговорити про своє захворювання з рідними, особливо з дітьми. Звичайно, в родині у всіх різні ситуації. Ми разом обговорюємо, що саме і з якою метою пацієнт хотів би розповісти, що отримати в результаті розмови, хто в родині чи серед друзів може бути «опорною» фігурою.

Одне з поширених питань — чи заразний рак, чи передається він спадково? Чи небезпечно для оточуючих, що я отримую опромінення або хіміотерапію? (Відповідь — ні).

Чимало питань на початку можуть і не виникнути (або вони є, та їх важко ставити) або не спасти на думку. Тому я просто інформую пацієнтів щодо певних аспектів, знання яких згодом може стати у нагоді. Наприклад, як поговорити з лікарем про план лікування, про оцінку його ефективності; що треба заздалегідь обговорити із сімейним лікарем можливість його участі у лікуванні, коли пацієнт перебуватиме вдома. Розповідь про те, що протягом хіміотерапії, особливо на фоні зниження рівня лейкоцитів, під час сексу бажано використовувати подвійні методи контрацепції, може викликати помітне здивування («а що, можна?»). На жаль, я чув висловлювання на кшталт «Що це вони радіють/закохуються/манікюр роблять? У них же рак!». Так, життя триває, кожна мить його цінна. Підтримати бажання бути щасливим попри рак, не чекаючи закінчення лікування або одужання, — важлива частина психологічної допомоги. Прочитую відомого психотерапевта Еріка Берна, коли він говорив про психологічну допомогу онкохворим: «Що ми можемо зробити для вас сьогодні?». Але саме спитати. Не пхати в людину щастя силою!

Сотні разів спостерігав: під час бесіди про захворювання пацієнт починає плакати. Типова реакція близьких (інколи і лікарів): та чоґо ти плачеш! Все буде добре! І пацієнтам стає ніяково, що вони надмірно розчулилися, «слабкі», «не такі, як треба». І надалі з цим страхом, тривогою вже соромно з'явитися. При такій реакції оточуючих безпечніше все ховати в собі. Але тоді виникає сильне відчуття самотності. Важко, страшно — і ти при цьому один. Є чимало любителів так званого позитивного мислення в житті, це проникає і в онкологію. Як правило, це просто намагання наче відрізати так звані погані емоції. (А поганих емоцій не буває). Начебто, якщо ми думаємо позитивно, то так себе і почуваємо. Тільки виникнення емоцій не контролюється логікою, процесами мислення. І болючі емоції важливо пережити — дуже небезпечно намагатися приховати їх від себе.

Причина такої реакції на сльози — це неусвідомлений страх оточуючих через ситуацію, де йдеться про загрозу смерті. Їм важко витримати страждання близької людини, тому намагаються прояви цих страждань зменшити. На жаль, деякі лікарі теж вважають, що пацієнт має тільки посміхатися. Корисним для пацієнта у цьому випадку було б підтвердити, що ви розумієте, як йому важко, додати, що ви поруч, або просто мовчки простягнути коробку з серветками, коли бачите, що сльози підступають. Ця проста дія інколи має магічний ефект! Ще важливо розпитати, що саме викликало сльози. Про це варто поговорити, розмова про причину зменшує напруження.

Після того, як пацієнт зміг відкрити вам свої страхи, біль і був підтриманий, а не знецінений, можна зробити наступний крок — так би мовити, підсвітити якісь факти, які можуть додати впевненості: успіхи лікування, наприклад, або закінчення діагностики та початок очікуваного лікування. Слід допомогти пацієнту змінити фокус, а не заперечувати страждання. Це допомагає підтримати той самий баланс.

Взагалі, пацієнтам дуже важливо, щоб їхні тривоги були почуті і не знецінені. Якщо сказати пацієнтам, що їх тривога, розгубленість, бажання плакати є абсолютно нормальною реакцією на стрес, це дозволяє їм потрохи повертати собі свою «нормальність». У багатьох ще є ідея, що рак — це покарання за щось. Досить важко сприйняти, що виникнення раку не має якогось сенсу. Але пошуки «провини», через яку все сталося, — некорисний та дуже емоційно виснажливий процес.

? Як вплинула війна на онкопацієнтів?

— Було дуже важко, особливо, в перші тижні війни, коли більшість із нас були розгублені. До персональної біди онкопацієнтів додалася загальна. Мало було рятуватися від обстрілів, ще треба було якось продовжувати лікування — шукати ліки, медичний персонал. Але я пишаюсь у тому числі тим, як відреагувала українська медична спільнота. Були створені чат-боти для пацієнтів, у тому числі з онкологічними хворобами, у яких лікарі давали поради, консультували, шукали вихід із, здавалося б, безвихідних ситуацій. Чимало пацієнтів змогли продовжити лікування за кордоном. І це була реальна практична підтримка, у тому числі і психологічна. Але, на жаль, більшість пацієнтів продовжує лікування в умовах, коли зберігається небезпека, а доступність медичної допомоги зменшилася. Деякі пацієнти зараз, особливо самотні, старшого віку, часто у розпачі. Я чув від декого, що, мовляв, навіщо мені лікуватися, увагу на себе тягнути, мені не гірше за багатьох. Таким хворим складно інколи просто доїхати або навіть зателефонувати до лікаря. А це люди, які теж можуть загинути, якщо не матимуть можливості лікуватися. Важливо не загубити їх з поля зору, запропонувати допомогу, бо вони можуть не наважитися самі її просити.

? Чи існує в Україні особливе ставлення до раку як до смертного вироку? Яка відмінність у цьому плані між Україною та країнами Європи і США?

— Україна — це країна з тоталітарним минулим. Це впливає і на ставлення у суспільстві до багатьох питань, у тому числі до медицини. У якійсь іншій країні Європи важко навіть уявити розмови про те, чи повідомляти пацієнту про діагноз. Повага до особистості, до тіла пацієнта, терпимість до інакшості, у тому числі до людей з інвалідністю, — це те, в чому не була зацікавлена комуністична влада, і це наша спадщина, на жаль. Тема онкозахворювань багатьох людей лякає, від цього хочеться відсторонитися, не бачити і не чути. Але цей шлях пройшли багато суспільств, які тепер стали більш толерантними, а соціальна підтримка у них — потужнішою. У зміні ставлення суспільства до осіб з онкозахворюваннями може допомогти просвітницька діяльність. Щоб онкопацієнти перестали бути особливою групою, а залишалися просто частиною суспільства, людьми, які зараз мають тяжкі хвороби і потребують нашої допомоги.

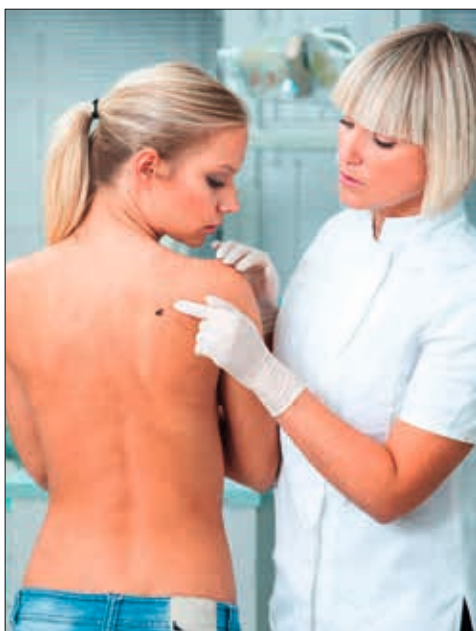
Також мало повідомляється про сучасні досягнення онкології, про більш ефективні і значно менш токсичні методи лікування. Чимало лікарів неонкологічних спеціальностей бувають здивовані тим, що зараз можна вилікувати більшість хворих на рак, що вже казати про пересічних громадян. Ще один фактор впливає на сприйняття проблеми раку — фінансовий. Лікування раку в країнах із низьким рівнем доходів, до яких належимо і ми, це частіше за все фінансова криза. Пошук грошей на лікування — додатковий фактор виникнення стресу. На щастя, останніми роками ситуація з доступністю якісної медичної допомоги змінюється на краще. Змінюється і суспільство. Вже стає нормою говорити не про лікування будь-якою ціною, а про важливість якості життя пацієнтів. Покращуються умови їх лікування, розвивається хоспісна медицина. Це все, на мою думку, є ознаками поваги суспільства до тих, кому зараз найважче.

Підготувала Анна Хиць



Місяць обізнаності про меланому: фактори ризику та самодіагностика

Травень визначений як Місяць обізнаності про меланому, або Місяць боротьби з меланою. Кожного року світова громадськість об'єднується, щоб вшанувати цю глобальну ініціативу, яка покликана привернути увагу до проблеми меланому. Ключова мета полягає не лише у підвищенні обізнаності населення про цей тип раку шкіри, а й підтримати тих, хто бореться з цим захворюванням або втратив своїх близьких через нього.



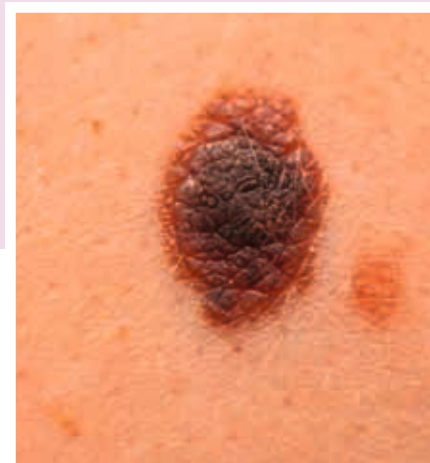
Меланома – злоякісне новоутворення, одне з найнебезпечніших серед усіх онкологічних захворювань шкіри. Меланома розвивається з меланоцитів – пігментних клітин, що продукують меланін. Хвороба найчастіше локалізується в шкірі, але може уражати й інші ділянки тіла, наприклад, сітківку ока, слизові оболонки рота, носа, періанальну та вульвовагінальну ділянки. Ця хвороба має здатність швидко поширюватися через лімфу і кров майже в усі органи тіла. Метастази можуть формуватися в різних органах, зокрема лімфатичних вузлах, легенях, печінці, кістках і головному мозку.



Сьогодні загальновідома низка факторів ризику виникнення меланому. Одним із них є надмірне сонячне опромінення, включаючи відвідування солярію, особливо в молодому віці – до 35 років. Іншими факторами є:

- світла шкіра, світле волосся та світлі очі. При цьому ризик утворення меланому зростає залежно від місця проживання: чим ближче до екватора, тим вища вірогідність її виникнення;
- ластовиння та руде волосся;
- велика кількість родимок;
- фототипи шкіри I-II;
- меланома в сімейному анамнезі;
- тяжкі сонячні опіки у дитинстві;
- гігантські вроджені пігментні родимі плями;
- використання засобів для штучної за смаги;
- лікування за допомогою довгохвильового ультрафіолетового опромінення та псораленів – ПУВА-терапія (з англ. Psoralen + UltraViolet A).

Самодіагностика меланому є важливим кроком у виявленні цього захворювання



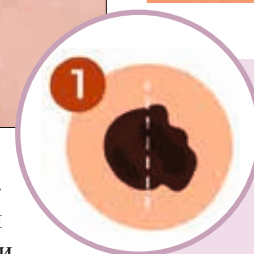
на ранній стадії. Рання діагностика дозволяє забезпечити успішне лікування та покращити прогноз для пацієнта. Основні аспекти самодіагностики меланому включають:

- знання симптомів: навчіться розпізнавати симптоми меланому, такі як зміна розміру, форми чи кольору родимки, поява нової родимки, свербіння, кровотеча або біль у родимці. Будьте уважні до будь-яких змін шкіри, особливо на тих ділянках, які освітлюються сонцем;
- регулярну перевірку родимок: регулярно перевіряйте всі родимки на своєму тілі, навіть ті, які присутні від народження. Використовуйте правило ABCDE (АКОРД) для оцінки родимок: перевіряйте щодо асиметрії, нерівних країв, зміни кольору, діаметра більше 6 мм та змін в еволюції (ріст, зміна форми тощо);
- консультацію лікаря: якщо ви помітили будь-які підозрілі ознаки або зміни шкіри, негайно зверніться до лікаря. Лікар проведе професійний огляд і за необхідності – біопсію для підтвердження діагнозу меланому;
- фіксацію змін: якщо у вас виникли сумніви щодо якоїсь родимки або змін на шкірі, фотографуйте цю ділянку і зазначайте дати. Це допоможе відстежувати зміни і забезпечить додаткові докази при зверненні до лікаря;
- запобіжні заходи: пам'ятайте про важливість запобіжних заходів, таких як захист від сонця, носіння захисного одягу, використання сонцезахисних кремів з високим рівнем SPF та уникання штучної за смаги.

Для самодіагностики використовують шкалу ABCDE (stands for asymmetry, border, color, diameter and evolving), або АКОРД.

Найпоширенішою ознакою меланому є трансформація шкіри: нові родимки або зміни старих, а також ураження шкіри, що довго не загоюються. Важливо зазначити, що самодіагностика меланому не може замінити професійного медичного огляду. Регулярні перевірки у лікаря-дерматолога, особливо для осіб з підвищеним ризиком, є важливим компонентом профілактики та ранньої діагностики меланому.

Докладніше на <https://moz.gov.ua>.



А – асиметрія: якщо умовна вісь ділить родимку на нерівні несиметричні частини – це привід звернутися до лікаря.



К – край: якщо родимка має нечіткі розмиті межі, то це може бути ознакою меланому. Також занепокоєння мають викликати будь-які зазубрини чи нерівності.



О – окрас: родимка повністю чи частково змінила забарвлення – вам до лікаря. Терміново.



Р – розмір: ріст родимки вшир або вгору чи розмір понад 6 мм у діаметрі.



Д – динаміка: будь-які зміни в структурі шкірного покриву родимки (сухість, поява кірочок, кровоточивість чи випадіння волосся з невуса тощо) мають бути сигналом звернення до лікаря.



Нові перспективи лікування метастатичного раку підшлункової залози: результати дослідження NAPOLI-3

Рак підшлункової залози (РПЗ) – серйозна проблема системи охорони здоров'я. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (2020), ця патологія посідає 12-ту сходинку у структурі захворюваності та 7-му – за смертністю. Така невтішна статистика є результатом доволі пізньої діагностики РПЗ. Так, згідно з даними Національного карцер-реєстру (2020), в Україні 94,0% пацієнтів з уперше діагностованим РПЗ мають II-IV стадію захворювання, а 66,8% пацієнтів живуть менше 1 року з моменту встановлення діагнозу. Тому поява нових підходів до лікування саме метастатичного РПЗ є як ніколи своєчасною та обнадійливою для всіх – і для лікарів, і для пацієнтів.

Захворюваність в Україні, за даними Національного канцер-реєстру за 2020 рік, становить 11,8 на 100 тис. населення, а смертність від зазначеної патології – 9,2 на 100 тис. населення. У половині випадків діагноз встановлюють на термінальних стадіях, а спеціальне лікування отримують менше третини хворих на РПЗ, тому близько 67% хворих українців помирають вже на першому році після встановлення діагнозу. Така клінічна значимість зумовлює нагальну потребу пошуку нових методів лікування РПЗ, для якого, на відміну від інших онкологічних захворювань, не відбулося кардинальних змін протягом останнього десятиріччя.

На сьогодні наявні два основні протоколи першої лінії терапії РПЗ: це комбінації FOLFIRINOX (лейковорин, фторурацил, іринотекан, оксаліплатин) і гемцитабін з наб-паклітакселом, які забезпечують переваги над монотерапією гемцитабіном. Слід зазначити, що наб-паклітаксел не зареєстровано в Україні, тому наші пацієнти мають обмежені можливості лікування у першій лінії.

У січні цього року на всесвітньому конгресі Американського товариства клінічної онкології (ASCO) з проблем раку шлунково-кишкового тракту було представлено обнадійливі результати рандомізованого відкритого багаточетрового дослідження NAPOLI-3 (NCT04083235). Це дослідження було ініційоване для визначення ефективності й безпеки застосування комбінації ліпосомального іринотекану, 5-фторурацилу/лейковорину й оксаліплатину (NALIRIFOX) порівняно з комбінацією гемцитабін + нанодисперсний паклітаксел у першій лінії терапії раніше не лікованого метастатичного РПЗ (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01494506>).

У дослідженні NAPOLI-3 взяли участь 770 пацієнтів із 205 центрів 18 країн. Пацієнти з раніше не лікованою

метастатичною протоковою аденокарциномою підшлункової залози були рандомізовані для отримання комбінації NALIRIFOX – ліпосомального іринотекану (50 мг/м² площі поверхні тіла) + 5-фторурацилу (2400 мг/м²)/лейковорину (400 мг/м²) та оксаліплатину (60 мг/м²) у 1-й і 15-й дні 28-денного циклу та наб-паклітакселу (125 мг/м²) і гемцитабіну (1000 мг/м²) у 1-й, 8, 15-й дні 28-денного циклу. Із 770 пацієнтів 383 отримували NALIRIFOX, 387 – Gem + NabP. Досліджувані групи були збалансовані за демографічними даними пацієнтів і вихідними характеристиками захворювання (табл. 1). Основною кінцевою точкою була загальна виживаність (ЗВ). Вторинні кінцеві точки включали тривалість виживаності без прогресування (ВБП), загальний рівень відповіді та безпеку.

Первинний аналіз кінцевих точок проводився після 544 подій (медіана спостереження становила 16,1 міс). В учасників, які отримували NALIRIFOX, медіана ЗВ становила 11,1 проти 9,2 міс в групі Gem + NabP (p=0,035). У дослідженні досягнуто вторинної кінцевої точки та продемонстровано, що пацієнти, які отримували NALIRIFOX, мали статистично значуще покращення медіани ВБП на 7,4 міс порівняно з 5,6 міс для Gem + NabP (BP 0,69; 95% ДІ 0,58-0,83; p=0,0001). Частота загальної відповіді становила 41,8% (95% ДІ 36,8-46,9) для пацієнтів, які отримували схему NALIRIFOX, проти 36,2% (95% ДІ 31,4-41,2) для пацієнтів, котрі отримували Gem + NabP.

Результати ефективності терапії згруповані в таблиці 2. Загалом профіль безпеки комбінації NALIRIFOX у дослідженні NAPOLI-3 був керованим. Побічні реакції 3/4 ступеня тяжкості, викликані лікуванням з частотою ≥10%, у пацієнтів, які отримували NALIRIFOX порівняно з Gem + NabP, включали діарею (20,3 проти 4,5%),

нудоту (11,9 проти 2,6%), гіпокаліємію (15,1 проти 4,0%), анемію (10,5 проти 17,4%) і нейтропенію (14,1 проти 24,5%). Дослідники розглядали відмінності в профілях безпеки як асоційовані з механізмами дії препаратів і зазначили, що не виявлено жодних нових реакцій, пов'язаних із безпекою схеми NALIRIFOX.

Отже, у дослідженні NAPOLI-3 продемонстровано ефективність нової комбінації NALIRIFOX щодо збільшення ЗВ і ВБП порівняно зі схемою наб-паклітаксел + гемцитабін у пацієнтів із метастатичним РПЗ, які раніше не отримували лікування. Ці результати мають особливе значення для таких пацієнтів.

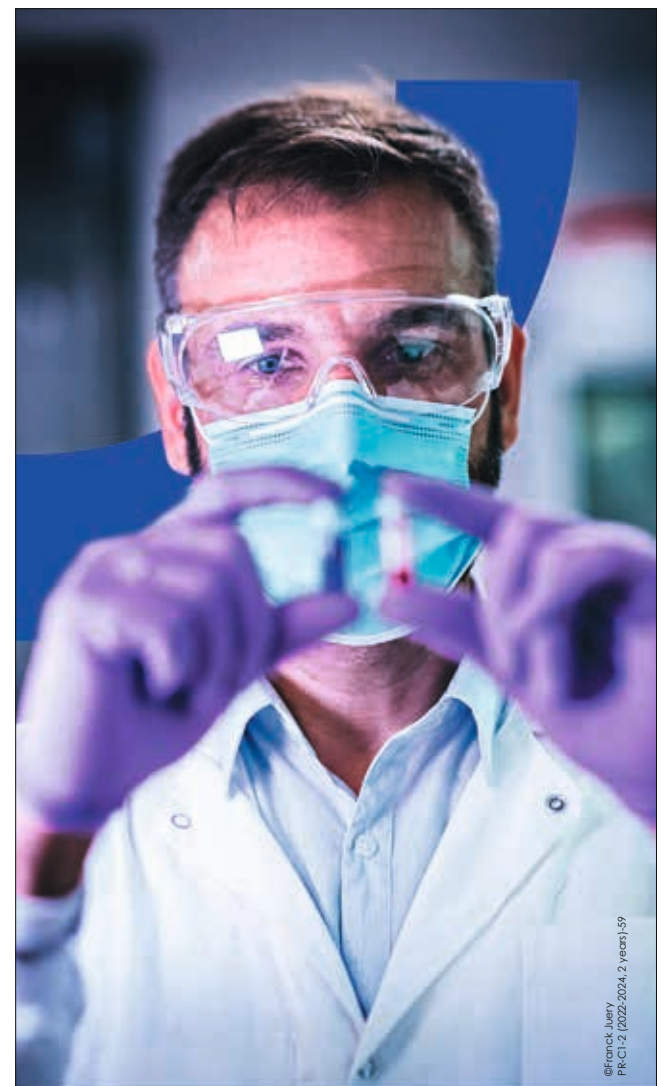
Підготувала **Валентина Момот**

OncoST-NonP-C1-2 (2022-2024, 2 years)-14

Характеристика	NALIRIFOX (n=383)	Gem + NabP (n=387)
Медіана віку, років (діапазон)	64,0 (20,0-85,0)	65,0 (36,0-82,0)
Чоловіки, %	53,3	59,4
Білі, %	82,2	83,7
Оцінка статусу за ECOG, %		
0 балів	41,8	43,4
1 бал	58,0	56,6
Кількість метастатичних сайтів, %		
1/2/>3	29,8/31,3/38,9	35,7/27,9/36,4
Метастази в печінці, %	80,2	80,4
Регіон, %		
Північна Америка	31,3	31,5
Східна Азія	2,9	2,8
Інші країни	65,8	65,6
Локалізація пухлини в підшлунковій залозі		
Головка	38,4	40,3
Інші ділянки*	61,6	59,7
Базовий рівень СА-19-9, %		
<37 од/мл	15,7	18,3
>37 од/мл	83,8	81,7
Медіана часу (діапазон) до метастазування після рандомізації, тижнів	3,00 (0,60-9,10)	3,57 (0,40-10,90)

Характеристика	NALIRIFOX (n=383)	Gem + NabP (n=387)
Медіана загальної виживаності (95% ДІ)	11,1 місяця (10,0-12,1)	9,2 місяця (8,3-10,6)
BP загальної виживаності (95% ДІ)	0,8343 (7045-0,9881); p=0,0335	
Медіана ВБП (95% ДІ)	7,4 місяця (6,0-8,7)	5,6 місяця (5,3-5,8)
BP виживаності без прогресування	41,8	43,4
Частота загальної відповіді (95% ДІ)	41,8% (36,8-46,9)	32,6% (31,4-41,2)
Краща загальна відповідь, %		
Повна відповідь	0,3	0,3
Часткова відповідь	41,5	35,9
Стабілізація захворювання	25,8	26,1
Прогресування захворювання	9,9	14,5
Не оцінювалися*	22,5	23,3

ДІ – довірчий інтервал; BP – відношення ризиків.
*Включено 68 (17,8%) пацієнтів із групи NALIRIFOX та 64 (16,5%) пацієнти групи Gem + NabP, що мали оцінки після базового візиту.



**Віддані
терапевтичному
прогресу
зادля задоволення
потреб пацієнтів**

Товариство з обмеженою відповідальністю «Серв'є Україна».
04070, м. Київ, вул. Набережно-Хрещатицька, 41.
Тел.: (044) 490-34-41. За додатковою інформацією
відвідайте сайт: www.servier.ua.
Copyright © 2023
ТОВ «Серв'є Україна».
Усі права захищені.

SERVIER
moved by you

Провідні спеціалісти зі США провели в Києві безкоштовні консультації й огляд пацієнтів зі стомами

27 українських пацієнтів зі стомами отримали консультації та були оглянуті спеціалістами з Northwestern Memorial Hospital (Чикаго, США). Це стало можливим завдяки співпраці ДНП «Національний інститут раку», ГО «Українська спілка онкохірургів» та фонду підтримки дорослих онкопацієнтів Inspiration Family з провідними лікарями Чикаго.



Юлія Балан

У рамках співпраці хірурги зі США допомогли організувати стажування українських лікарів у Чикаго. Понад рік американські фахівці співпрацюють з українськими, активно обмінюються досвідом, практичними навичками, організовують конференції. У колаборації лікарі організували спільну конференцію на базі ДНП «Національний інститут раку», а 12-14 липня залучили двох спеціалістів зі стом для консультацій та огляду пацієнтів у Києві в рамках заходу «Школа для пацієнтів зі стомами».

«Завдання онкологів — не лише вилікувати пацієнта, а й дати змогу жити повноцінно. Сучасні технології дозволяють здійснювати мінімальні хірургічні втручання.



Андрій Лукашенко

Так, ми видаляємо пухлину та зберігаємо можливість для пацієнта займатися спортом, не обмежувати себе в соціальних стосунках тощо. На жаль, у нас все ще недостатньо підтримки пацієнтів після лікування: реабілітація, психологічна підтримка, та, наприклад, супровід кваліфікованих гастроентерологів і спеціалістів зі стом, які є тільки у великих онкоцентрах. У США для цього існують окремі напрями в медицині, які в нас лише починають розвиватись», — поділився Андрій Лукашенко, хірург-онколог, засновник ГО «Українська спілка онкохірургів».

«Я щодня спілкуюсь із пацієнтами, тому розумію, наскільки важливо знати, що є люди, які живуть активним життям зі стоמוю. Ця тема — інтимна та стигматизована.

Мене дуже надихнув відгук дочки пацієнтки, яка відвідала цей захід. Вона написала нам, що останні 10-13 років вмовляла маму почати ділитися своєю історією. Вона дуже соромиться та каже, що це нікому не потрібно, що звичайні люди «показуватимуть пальцем». Принаймні, так вона казала до нашої зустрічі. Вона приїхала до нас, а потім казала доньці: «Поліно, там стільки людей!». Увесь вечір після події був присвячений обговоренню цього питання: пацієнтка тішилася, що її назвали профі у питанні догляду за стомою, за вечерею родина дивилася тік-токи людей зі стомами, читала форуми», — розповіла Юлія Балан, співзасновниця Фонду підтримки дорослих онкопацієнтів Inspiration Family.

Rachel Hendee, помічник лікаря, магістр охорони громадського здоров'я, так розповіла про мету свого приїзду: «Я прибула



в Україну, щоб допомогти українцям та одночасно познайомитися з українською культурою, тому що ще до війни хотіла приїхати сюди. У 12 років у мене був український друг по листуванню. Дуже важливо мати можливість поширювати знання про стомування та допомагати пацієнтам, які потребують допомоги, оскільки я знаю, що в Україні не так багато підтримки для таких людей. Вважаю, що і в США, і в Україні багато стигми навколо наявності стоми. Я хочу, щоб пацієнти знали, що не варто соромитися. Я також хочу, щоб пацієнти знали: немає абсолютно нічого, чого вони не могли б зробити зі стомою. Вони можуть плавати, займатися спортом, подорожувати, працювати, робити все, що заманеться! Стоми рятують життя. Стигма навколо стом у США зменшується, але все



ще дуже велика. Багато молодих людей відкриті в соціальних мережах, можливо, деякі українські пацієнти могли б підписатися на них, щоб побачити життя інших. Вони не приховують своїх стом. Ми також бачимо деякі реклами одягу тощо з людьми, які мають стоми, що теж добре».

На сьогодні в Україні не існує офіційного реєстру пацієнтів зі стомами. За підрахунками онкологічної та проктологічної служб та згідно з епідеміологічними й популяційними даними, стомованих пацієнтів в Україні може нараховуватися близько 70 000.

Кишкова стома — штучний отвір, сформований хірургічним

шляхом після видалення всього кишечника або його частини, виведений на передню черевну стінку та призначений для видалення кишкового вмісту. Накладення стоми можливе у пацієнтів з пухлинами, пораненнями, із хворобою Крона та неспецифічним виразковим колітом.



Rachel Hendee

Спеціалізованих груп підтримки для дорослих онкопацієнтів зі стомами немає, але можна додатися в групу Inspiration Family. Все про рак та дізнатись про досвід інших пацієнтів, отримати відповіді на свої запитання та підтримку людей, які вас зрозуміють.

Довірка

Inspiration Family — це благодійний фонд підтримки дорослих онкопацієнтів, який створили у 2020 році п'ять жінок, що поборили рак.

Наразі фонд працює за такими напрямками:

- займається системними змінами у сфері «дорослої» онкології та представленням інтересів пацієнтів;
- надає консультативну підтримку онкопацієнтам щодо безоплатних послуг і ліків, якими забезпечує держава;
- у співпраці з Міністерством охорони здоров'я та міжнародними організаціями координує медичну евакуацію пацієнтів, які не можуть продовжити лікування в Україні;
- представляє Україну на міжнародному рівні та інформує міжнародну онкоспільноту про ситуацію з лікуванням раку під час війни;
- робить рак зрозумілим для суспільства через просвітницькі заходи.

З початку повномасштабного вторгнення фонд прийняв більш ніж 2000 звернень.

Сайт: <https://inspirationfamily.org>.
Фейсбук: <https://www.facebook.com/InspirationFamilyUkraine>.
Інстаграм: <https://www.instagram.com/p/Ceaf2QMN1GG>.
Фото Макс Мартин

О. Гайдамак, цитоморфолог, лабораторія цитоморфології Медичної лабораторії CSD LAB, м. Київ

Можливості мікроскопічного дослідження урогенітального мазка з оцінкою за критеріями Hay-Ison у виявленні основних причин аномальних вагінальних виділень у жінок



Аномальні вагінальні виділення (АВВ) є однією з найпоширеніших причин звернення до лікаря-гінеколога та становлять 80% серед патологічних станів урогенітального тракту жінок. У нормі у жінок репродуктивного віку наявні фізіологічні вагінальні виділення. Переважно це однорідні безбарвні або кремові вагінальні виділення, які мають характерний кислуватий запах. Зміна кольору, консистенції виділень, поява нехарактерного запаху, печіння, свербіж або подразнення слизових оболонок – це аномальні вагінальні виділення, ознака захворювання.

Причини, що викликають АВВ, можуть бути різними:

- порушення вагінальної мікрофлори;
- грибові ураження;
- інфекції, що передаються статевим шляхом;
- атрофічний вагініт;
- десквамативний запальний вагініт;
- цервіцит;
- ектопія шийки матки.

Періодичними епізодами вагінальних виділень і печіння вульви можуть проявлятися психосексуальні розлади. Це необхідно враховувати, якщо результати досліджень на конкретні інфекції є негативними.

До складу нормальної мікрофлори піхви у жінок входять облигатні та транзиторні мікроорганізми, що мають велике значення для репродуктивного здоров'я. У нормі в біоценозі піхви жінки репродуктивного віку переважають лактобацили (*Lactobacillus spp.*). Їх кількість становить приблизно 95-98%. Лактобацили продукують молочну кислоту, або лактат, що зумовлює зниження рН піхви. У здорових жінок рН вагінальних виділень становить 3,8-4,2. Зміна рН вагінальних виділень може бути діагностичним маркером захворювань жіночої статеві системи. Лактобацили також здатні виробляти перекис водню, що є згубним для анаеробних бактерій. Більшість умовно-патогенних і патогенних мікроорганізмів не здатні до розмноження в таких умовах. Таким чином лактобацили виконують захисну функцію та запобігають розвитку дисбіозу. Умовно-патогенна флора представлена переважно *Mycoplasma hominis*, *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Mobiluncus*, *Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma spp.* та може бути присутньою у невеликій кількості – 5-10%.

Вагінальна мікробіота залежить від гормонального статусу жінки. Рівень естрогенів стимулює вироблення глікогену в клітинах епітелію піхви, що є живильним субстратом для лактобацил і зумовлює їх домінування в репродуктивному віці. При віковому зниженні рівня естрогенів у постменопаузі кількість лактобактерій зменшується, внаслідок чого зростає ризик виникнення захворювань генітального тракту. Потрібно зазначити фактори, які впливають на мікробну спільноту та персистенцію вірусів: раса, етнічна належність, інфекції, що передаються статевим шляхом (ПСПШ), застосування пероральних контрацептивів, гігієна, куріння, стрес та ожиріння.

Зменшення кількості нормальної мікрофлори призводить до зниження колонізаційної резистентності піхви. Зміна якісного та кількісного складу нормофлори піхви створює сприятливі умови для розмноження умовно-патогенних мікроорганізмів. Це зумовлює порушення механізмів протиінфекційного захисту та створює передумови розвитку дисбіотичних і запальних процесів статевих органів. Зростання кількості випадків дисбіозу за останні роки науковці пов'язують із підвищенням сексуальної активності населення, зниженням місцевої імунної реактивності, хронічними стресовими станами, розладами гормональної системи, самолікуванням, що, у свою чергу, призводить до стертої або безсимптомної клінічної картини, стійкості до антибактеріальних засобів і схильності до рецидивів.

Результати останніх досліджень взаємозв'язку між мікроекологією піхви, інфекцією вірусу папіломи людини (ВПЛ) та цервікальною інтраепітеліальною неоплазією свідчать, що порушення нормофлори та зміни рН піхви можуть збільшити ризик множинних інфекцій ВПЛ та відіграють важливу роль у їх прогресуванні. Це, в свою чергу, підвищує персистенцію ВПЛ і провокує розвиток патології шийки матки.

Одними із найпоширеніших інфекцій є бактеріальний вагіноз (БВ) та вульвовагінальний кандидоз (ВВК).

Бактеріальний вагіноз – клінічний незапальний синдром, що виникає в результаті дисбалансу мікрофлори піхви (зокрема, пов'язаний зі зниженням кількісного складу лактобацил)

і характеризується надмірним ростом переважно анаеробної мікрофлори (наприклад, *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella spp.*, *Atopobium vaginae*, *Mycoplasma hominis*, *Mobiluncus spp.*). Це призводить до витіснення лактобацил і підвищення рН піхви.

За статистикою серед жінок у різних країнах світу частота БВ варіює від 10 до 40%. Точна етіологія БВ досі залишається не відомою, але сучасні дані свідчать про те, що формування біоплівки з *Gardnerella vaginalis* є важливим етапом переходу від нормальної мікрофлори піхви до БВ. У багатьох випадках БВ не виникає жодних симптомів. БВ асоціюється зі значною кількістю акушерських і гінекологічних ускладнень, може провокувати невиношування вагітності, передчасні пологи, внутрішньоутробне інфікування плода, післяпологові ускладнення. БВ є фактором ризику розвитку патології шийки матки, викликані інфекційними збудниками. Використання антибіотиків і протигрибкових засобів у хворих цієї категорії без встановлення етіології не лише не дає результатів, а й збільшує резистентність мікроорганізмів до терапії в майбутньому. Це призводить до зростання кількості хронічних і рецидивуючих форм БВ, ВВК. Таким чином, питання якісної своєчасної етіологічної діагностики, лікування вагінального дисбіозу та профілактики його рецидивів у жінок різних вікових груп можна вважати одним з найважливіших питань сучасної гінекології, що потребують подальшого поглибленого вивчення для надання комплексної адекватної допомоги пацієнткам.

Для встановлення діагнозу БВ в кабінеті лікаря використовують критерії Amsel. Клінічна картина оцінюється за наявності будь-яких із чотирьох нижченаведених критеріїв:

- 1) гомогенні вагінальні виділення із неприємним запахом;
- 2) рН вагінального секрету >4,5 (виміряно за допомогою рН-паперової смужки);
- 3) «рибний» запах після проведення амінного тесту (якщо не визначається, потрібно додати кілька крапель 10% розчину КОН до вагінальної проби);
- 4) виявлення ключових клітин при мікроскопії мазка – вагінальних епітеліоцитів – з адгезованими на них грамваріабельними мікроорганізмами (>20% всіх епітеліальних клітин).

Цей метод має свої недоліки через нестачу засобів для такої діагностики біля крісла пацієнта. Лабораторні методи діагностики БВ:

- мікроскопічний;
- молекулярний (полімеразна ланцюгова реакція – ПЛР);
- бактеріологічний.

Золотим стандартом діагностики БВ є оцінка фарбованого за Грамом мазка за шкалою Nugent та критеріями Hay-Ison. У Медичній лабораторії CSD LAB оцінка мікрофлори урогенітальних виділень у жінок репродуктивного віку здійснюється саме за критеріями Hay-Ison. Цей метод є точним і включає кількісну оцінку бактерій у мазку. Для якісного виконання дослідження потрібно мати мікроскоп і кваліфікованого фахівця, що проводить оцінку.

Мікроскопія фарбованого за Грамом препарату з використанням шкали Nugent і критеріїв Hay-Ison рекомендована клінічною настановою, яка розроблена на засадах доказової медицини та найширше розкриває питання системного підходу до діагностики та етіопатогенетичного лікування основних причин синдрому АВВ, розробленою Міжнародним об'єднанням проти інфекцій, що передаються статевим шляхом, у співпраці із Всесвітньою організацією охорони здоров'я (IUSTI/WHO, 2018).

Фарбування мазків за Грамом має полегшити діагностику для клініцистів. Оцінювання проводиться за допомогою шкали Nugent, що ґрунтується на визначенні вмісту бактеріальних морфотипів у фарбованому за Грамом мазку

із піхви. Оцінка варіює від 0 до 10 балів (<4 – норма, 4-6 – проміжна, >6 – БВ). Критерії Hay-Ison засновані на результатах мазка, фарбованого за Грамом, є більш зручними для використання у клінічній практиці. Вони дають змогу оцінити наявність збудників, не пов'язаних із БВ.

Критерії Hay-Ison включають 5 ступенів:

- ступінь 0: не відповідає БВ, визначаються лише клітини епітелію, відсутність лактобацил може свідчити про нещодавній прийом антибіотиків;
- ступінь 1 (нормальний результат): переважають морфотипи *Lactobacillus*;
- ступінь 2 (проміжний результат): наявна змішана флора (*Lactobacillus* та *Gardnerella/Mobiluncus*);
- ступінь 3 (БВ): переважають морфотипи *Gardnerella* або *Mobiluncus*, наявні ключові клітини, *Lactobacillus* у незначній кількості або відсутні;
- ступінь 4: не стосується БВ, наявні лише грампозитивні коки, без лактобацил (аеробний вагініт).

Перевагою цього методу є доступність, швидкість виконання і точність результату.

Для діагностики БВ використовують також молекулярні методи, які виявляють послідовності ДНК мікроорганізмів, асоційованих із цим захворюванням. Ці методи дуже точні і дають можливість визначити ті мікроорганізми, які неможливо побачити під мікроскопом або культивувати, однак їх рекомендовано використовувати лише у жінок, які мають симптоми АВВ (виділення, зміна запаху, свербіж), тому що їх точність не була оцінена належним шляхом у пацієнток без симптомів.

Посів на *G. vaginalis* не рекомендований як діагностичний метод, тому що є недостатньо специфічним. Окрім цього, кількість *G. vaginalis* потрібно оцінювати у співвідношенні з кількістю лактобактерій і не випускати з поля зору інші анаероби, зокрема *Atopobium vaginae*, *Mobiluncus spp.*, які складно культивувати, але їх визначення важливе для призначення подальшої терапії БВ.

Отже, мікроскопія за критеріями Hay-Ison з оцінкою за шкалою Nugent є достовірним методом виявлення БВ у жінок із симптомами через нижчу вартість і більшу доступність для забезпечення швидкої діагностики.

Метод мікроскопії за критеріями Hay-Ison (ступінь чистоти піхви 4) є діагностичним методом для підтвердження аеробного вагініту (АВ), причиною виникнення якого є аеробні бактерії (*Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Escherichia coli* та ін.). Щоб визначити антибіотикочутливість, додатково рекомендовано виконати бактеріологічне дослідження.

Для діагностики вульвовагінального кандидозу мікроскопічний метод на наявність бластоспор та псевдогіф *Candida spp.* також рекомендований клінічною настановою. Проте в умовах росту стійкості дріжджоподібних грибів до антимікотиків метод мікроскопії слід поєднувати з культуральним дослідженням.

Для діагностики АВВ, зумовлених патогенною флорою ППСШ (*Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamidia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*), метод мікроскопії не є специфічним, проте при виявленні гонококів і трихомонад (чутливість методу для трихомонад становить близько 58%) ці збудники будуть зазначені в результаті дослідження. *Chlamidia trachomatis* та *Mycoplasma genitalium* мікроскопічним методом не виявляються. Найвищою чутливістю для виявлення ППСШ характеризуються валідовані методи ампліфікації нуклеїнових кислот (ПЛР-метод).

Варто звернути увагу, що причиною аномальних виділень може бути не тільки умовно-патогенна та патогенна флора урогенітального тракту, а й збільшення кількості нормофлори, яке провокує цитолітичний вагіноз. Це захворювання часто неправильно діагностується, тому що ВВК і цитолітичний вагіноз без лабораторного



О. Гайдамак

підтвердження мають майже абсолютну клінічну схожість. Це призводить до неефективного лікування та безпідставного призначення антимікотиків. У Медичній лабораторії CSD LAB в результаті мікроскопічного дослідження цитолітичний вагіноз буде вказано за наявності саме цієї причини АВВ.

Варто звернути увагу, що результати аналізу будуть достовірними і максимально інформативними лише у разі дотримання правил преаналітичного етапу, якісного взяття матеріалу та правильної підготовки пацієнтки.

Важливо:

- взяття урогенітального матеріалу не проводиться під час менструації (тільки через 3 дні після її закінчення);
- дослідження необхідно проводити не раніше ніж через 14 днів після закінчення курсу антибактеріальної, протигрибкової терапії, якщо інше не рекомендоване лікарем;
- за 3 доби до дослідження слід виключити спринцювання, застосування інтравагінальних препаратів;
- рекомендовано статевий спокій протягом 48 год до запланованого аналізу.

Ефективність лікування вагінальних інфекцій залежить від правильно встановленого діагнозу та призначення коректного лікування. Оцінка мікроскопічних досліджень урогенітальних виділень за критеріями Hay-Ison продемонструвала свою точність, інформативність і зручність використання на практиці. Тому застосування у практиці гінекологів методу мікроскопії за критеріями Hay-Ison та шкалою Nugent при веденні пацієнток є синдромом вагінальних виділень є запорукою успішного лікування та запобігання рецидивам.

Література

1. Аномальні вагінальні виділення. Клінічна настанова, заснована на доказах. Затверджена наказом МОЗ № 2264 від 15.12.2022.
2. Бойко Г.Б. Бактеріальний вагіноз: сучасний погляд на проблему // Укр. мед. часопис. – 2012. – Т. 5(91). – С. 91-93.
3. Koumans E.H., Kendrick J.S. CDC Bacterial Vaginosis Working Group. Preventing adverse sequelae of bacterial vaginosis: a public health program and research agenda. Sex Transm. Dis. 2001; 28(5): 292-297. Doi: 10.1097/00007435-200105000-00011.
4. Amsel R., Totten P.A., Spiegel C.A. et al. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. Am. J. Med. 1983; 74(1): 14-22. Doi: 10.1016/0002-9343(83)91112-9.
5. Colonna C., Steelman M. Amsel Criteria. StatPearls. 2020 Jul. 13.
6. Baloglu E., Ozyazici M., Baloglu A., Ova L. A randomized controlled trial of a new ovule formulation of ornidazole for the treatment of bacterial vaginosis. J. Clin. Pharm. Ther. 2003; 28(2): 131-136.
7. Bradshaw C.S., Tabrizi S.N., Fairley C.K. et al. The association of Atopobium vaginae and Gardnerella vaginalis with bacterial vaginosis and recurrence after oral metronidazole therapy. J. Infect. Dis. 2006; 194(6): 828-836.
8. Sherrard J., Wilson J., Donders G. et al. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. 2018.
9. USPSTF. Screening for Bacterial Vaginosis in Pregnant Persons to Prevent Preterm Delivery. Clinician Summary of USPSTF Recommendation. 2020 Apr. Int. J. STD. AIDS, 29(13):1258-1272. Doi: 10.1177/0956462418785451.



Після встановлення діагнозу
 метастатичний рак молочної залози HR+/HER2–

НАЙВАЖЛИВІШЕ — ЦЕ СИЛА

KISQALI — інгібітор CDK4/6

з **3-ма** показаннями до ТЕРАПІЇ **1-ї лінії**,
 що підтверджують дані **3-х** досліджень III ФАЗИ*

ПРЕМЕНОПАУЗА

у жінок у комбінації
 з **ІА та агоністом
 ЛГРГ** як терапія
 першої лінії

ПОСТМЕНОПАУЗА

у жінок у комбінації
 з **ФУЛВЕСТРАНТОМ**
 як терапія першої
 або другої лінії

ПОСТМЕНОПАУЗА

у жінок
 у комбінації
 з **ІА** як терапія
 першої лінії

KISQALI (KISQALI)

Склад: діюча речовина: ribociclib; 1 таблетка містить рибосіклібу сульфату, що еквівалентно рибосіклібу 200 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнази. Код АТХ L01X E42. **Клінічні характеристики.** **Показання.** Кіскалі показаний у комбінації з інгібітором ароматази або фулвестрантом для лікування жінок з місцевопоширеним або метастатичним раком молочної залози з позитивним статусом HR (рецепторів гормонів) та негативним статусом HER2 (рецептора епідермального фактора росту людини 2 типу) як початкова ендокринна терапія або для лікування жінок, які попередньо отримували ендокринну терапію. У жінок в перменопаузі або перменопаузі ендокринну терапію слід проводити у комбінації з агоністом лютенізуючого гормону релізинг-гормону (ЛГРГ). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до арахісу, сої чи до будь-якої допоміжної речовини препарату. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Має потенціал пригнічувати активність препаратів-транспортерів Р-гр, BCRP, OATP1B1/1B3, OCT1, OCT2, MATE1 та BSEP. Рекомендується дотримуватися обережності та проводити моніторинг щодо проявів токсичності протягом одночасного лікування чутливими субстратами цих транспортерів, які мають вузький терапевтичний індекс. **Особливості застосування.** **Нейтропенія.** Залежно від ступеня тяжкості нейтропенії лікування препаратом Кіскалі може потребувати тимчасового переривання, зниження дози або припинення. **Гепатобілярна токсичність.** Перед початком лікування препаратом Кіскалі слід провести функціональні печінкові проби; контролювати функцію печінки. **Подовження інтервалу QT.** Не рекомендується застосовувати препарат Кіскалі у комбінації з тамоксифеном. Перед початком лікування слід провести ЕКГ. **Тяжкі шкірні реакції.** Повідомлялося про токсичний епідермальний некроліз. Рибосікліб може взаємодіяти з лікарськими засобами, які метаболізуються за участю CYP3A4, що може призвести до підвищення концентрації субстратів CYP3A4 у сироватці крові. Жінкам репродуктивного віку слід рекомендувати використовувати ефективні методи контрацепції протягом лікування препаратом Кіскалі та щонайменше 21 день після отримання останньої дози препарату. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Препарат Кіскалі не рекомендується застосовувати у період вагітності та жінкам репродуктивного віку, які не використовують засоби контрацепції.

Пацієнткам, які отримують препарат Кіскалі, не слід годувати груддю протягом щонайменше 21 дня після отримання останньої дози. **Пацієнти літнього віку.** Пацієнтам віком від 65 років корекція дози не потрібна. **Діти.** Безпека та ефективність застосування препарату Кіскалі дітям та підліткам (віком до 18 років) не встановлені. **Дозування.** Рекомендована доза становить 600 мг рибосіклібу 1 раз на добу протягом 21 дня поспіль із подальшою 7-денною перервою, що складає повний цикл 28 днів. Лікування слід продовжувати доти, доки зберігається клінічна ефективність терапії або до появи неприйнятної токсичності. Препарат Кіскалі слід застосовувати у комбінації з летрозолом у дозі 2,5 мг або іншим інгібітором ароматази, або з фулвестрантом у дозі 500 мг. При застосуванні препарату Кіскалі у комбінації з інгібітором ароматази інгібітор ароматази слід застосовувати перорально 1 раз на добу безперервно протягом 28-денного циклу. При застосуванні препарату Кіскалі у комбінації з фулвестрантом фулвестрант вводять внутрішньом'язово у 1-й, 15-й і 29-й дні, а потім — 1 раз на місяць. Лікування жінок у пре- та перменопаузальний період схваленими комбінаціями з препаратом Кіскалі повинно також включати агоністи ЛГРГ відповідно до місцевих стандартів клінічної практики. Препарат Кіскалі можна застосовувати незалежно від прийому їжі. Пацієнтам слід рекомендувати приймати дозу препарату приблизно в один і той же час кожного дня. При виникненні у пацієнта блювання після прийому препарату або у разі пропуску дози не слід приймати додаткову дозу у цей день. Наступну призначену дозу слід прийняти у звичайний час. Лікування тяжких або непереносимих побічних реакцій на препарат може вимагати тимчасового переривання лікування, зниження дози або припинення прийому Кіскалі. У зв'язку з індивідуальною варіабельністю рекомендована корекція дози не може бути оптимальною для всіх пацієнтів, тому рекомендується ретельний моніторинг щодо ознак токсичності. **Передозування.** Повідомлення про випадки передозування препаратом Кіскалі обмежені. У разі необхідності слід проводити загальну підтримувальну терапію.

Термін придатності. 3 роки. **Упаковка.** 1. По 21 таблетці у блистері, по 3 блистери у картонній коробці. 2. По 21 таблетці у блистері, по 3 блистери у картонній коробці, по 3 коробки у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Важливо.** Інформація представлена у скороченому вигляді, перед призначенням лікарського засобу слід ознайомитись із повною інструкцією для медичного застосування препарату КІСКАЛІ. **Реєстраційне посвідчення** № UA/18157/01/01. Наказ МОЗ України № 1910 від 19.08.2020.

1. Tripathy D. et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018; 19(7): 904-915.

2. Slamon D.J. et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol.* 2018; 36(24): 2465-2472.

3. Hortobagyi G.N. et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol.* 2018 Jul 1; 29(7): 1541-1547. Erratum in: *Ann Oncol.* 2019 Nov 1; 30(11): 1842.

* MONALEESA-7: Під час лікування якість життя зберігалася від початку лікування до 17-го циклу в обох групах; у циклах 18-28 у групі КІСКАЛІ* зазначили покращення якості життя без попередньої ГТ, у групі плацебо — погіршення. Істотних розбіжностей медіани ЧДП загального стану здоров'я / якості життя на >10% не зазначили (BP = 0,759 (95% ДІ: 0,561-1,028)). Під час прогресування захворювання або завершення лікування загальна якість життя без попередньої ГТ погіршилася в обох групах.

MONALEESA-3: **Перша лінія терапії** (де пово або прогресування > 12 міс після завершення (нео)ад'ювантної ГТ). **Друга лінія терапії** (і застосування в пацієнтів із рецидивом на фоні ад'ювантної терапії (прогресування < 12 міс без ГТ для лікування мРМЗ). Під час лікування якість життя зберігалася від початку лікування та була подібною в обох групах. Істотних розбіжностей медіани ЧДП загального стану здоров'я / якості життя на >10% не зазначили (BP = 0,795 (95% ДІ: 0,602-1,050)). Під час прогресування захворювання або завершення лікування загальна якість життя погіршилася в обох групах.

MONALEESA-2: Під час лікування якість життя зберігалася від початку лікування та була подібною в обох групах. Істотних розбіжностей медіани ЧДП загального стану здоров'я / якості життя на >10% не зазначили (BP = 0,944 (95% ДІ: 0,720-1,237)). Під час прогресування захворювання або завершення лікування загальна якість життя погіршилася в обох групах.

BP – відношення ризиків; ДІ – довірчий інтервал; ГТ – гормональна терапія; ЧДП – час до погіршення.

Ця інформація призначена виключно для фахівців сфери охорони здоров'я. Зміст цих матеріалів, на момент їх підготовки, є достовірним. Дані про конкурентну продукцію засновані на інформації, яка наявна у відкритому доступі. Ця інформація підлягає розповсюдженню в місцях проведення медичних та/або фармацевтичних виставок, семінарів, конференцій та інших схожих заходів, або прямій (безпосередній) передачі професіоналам сфери охорони здоров'я. Розповсюдження інформації будь-якими іншими способами, що надають доступ до неї невизначеному колу осіб (широкій громадськості), заборонено. Матеріал підготовлено у відповідності до вимог локального законодавства, а також внутрішньої політики та процедур груп компаній «Новартис».

Зображення не є зображенням реального пацієнта.

Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу КІСКАЛІ® представника заявника за номером телефону: +38 (044) 389-39-33; e-mail: drugs_safety.ukraine@novartis.com; www.sandoz.ua.

Представництво компанії «Новартис Фарма Сервісез АГ» в Україні. Адреса: 04073, м. Київ, пр-т Степана Бандери, 28А (літера Г). Тел.: +38 (044) 389 39 30, факс: +38 (044) 389 39 33.

✂ Анкета читача



Здоров'я України

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»**

**Анкету також
можна заповнити тут:**



Прізвище, ім'я, по батькові

Спеціальність, місце роботи

Індекс

місто

село

район область

вулиця будинок

корпус квартира

Телефон контактний:

E-mail:

Для нас важливо знати вашу думку!

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?

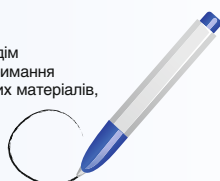
Чи маєте ви бажання стати автором статті для тематичного
номера «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»?

На яку тему?

Чи є наше видання корисним для підвищення
вашої кваліфікації?

* 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



НОВИНИ МОЗ УКРАЇНИ



Як діяти онкопацієнтам, якщо в лікарні закінчилися препарати, придбані Медзakupivliami?

ДП «Медичні закупівлі України» відвантажує медичні товари прямо до лікарень, де пацієнти отримують їх безоплатно. Кількість препаратів, які має закупити держава, формується на основі замовлення від лікарень. Лікувальні заклади подають замовлення 1 раз на рік на початку закупівельного циклу, спираючись на кількість своїх пацієнтів.

Через початок повномасштабної війни багато українців переїхали до інших куточків країни. Але для онкопацієнтів важлива безперервність лікування, і кожен з них має право отримати централізовано закуплені ліки в будь-якому медичному закладі України, куди було здійснене відвантаження.

Тож як діяти, якщо такі ліки закінчилися в лікарні, де проходить лікування?

1. Зібрати усі документи, які підтверджують захворювання та потребу в конкретному препараті.
2. Перевірити, в яких лікарнях є залишки препарату, закупленого централізовано (інформація доступна за посиланням: <https://bi.medzakupivli.com/>).
3. У разі можливості переїжджати – з усіма наявними документами, результатами обстежень і призначеннями звернутися до лікарні, де є препарат, і отримати його там. Важливо попередньо зв'язатися з закладом та уточнити, чи зможе він вас прийняти.

4. Якщо можливості переїжджати немає – звернутися до головного лікаря закладу, в якому проходить лікування, із заявою про забезпечення необхідним лікуванням, що входить до гарантованого пакету послуг. Копію заяви потрібно також надіслати до Національної служби здоров'я України.

5. Проконсультуватися з лікуючим лікарем/головним лікарем закладу, де проходить лікування, щодо можливості перерозподілу препарату з тих лікарень, де він є в наявності. До цього процесу також залучається обласний департамент охорони здоров'я (ДОЗ). У такому разі необхідно написати заяву на ім'я керівника ДОЗ із копією на головного лікаря лікарні, де проходить лікування. Питання перерозподілу лікарських засобів вирішуються між ДОЗ/керівниками закладів – такий порядок доступний для ДОЗ з огляду на постанову КМУ № 298.

Розширення можливості застосування телемедицини

Верховна Рада України підтримала у першому читанні поданий Кабінетом Міністрів України проєкт Закону «Про внесення змін до деяких законодавчих актів України щодо функціонування телемедицини». Зазначений документ розроблено з метою розширення можливостей пацієнтів в отриманні якісної та доступної медичної, профілактичної і реабілітаційної допомоги методами телемедицини.

Законопроєкт, зокрема, передбачає внесення змін до Законів України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» та «Про екстрену медичну допомогу» у частині:

- доповнення термінологічного словника;
- визначення та врегулювання телереабілітації;
- доповнення принципів охорони здоров'я щодо застосування сучасних цифрових технологій та телемедицини, дотримання принципів безбар'єрності;
- надання медичної та/або реабілітаційної допомоги із застосуванням телеконсультування, теледіагностики й телереабілітації;
- доповнення професійних обов'язків медичних, фармацевтичних працівників і фахівців з реабілітації тощо.

«Розширення можливостей телемедицини — це крок для долучення до клубу прогресивних країн світу, що запровадили телемедицину на законодавчому рівні та вбачають її як стратегічний інструмент для розвитку громадського здоров'я, реабілітації та системи охорони здоров'я загалом», — зазначає заступниця міністра охорони здоров'я України з питань цифрового розвитку Марія Карчевич.

Нагадаємо: в Україні працює 7 пілотних проєктів щодо надання медичної допомоги в умовах воєнного стану із застосуванням різноманітних телемедичних платформ – Teladoc Solo platform, Rehabilitation Gaming System, Epiqar, System Carebits, Healthbot Home Doctor.

<https://moz.gov.ua/>

Набута гемофілія А після вакцинації проти COVID-19: важливість швидкої діагностики

Звіт про випадок

Набута гемофілія А (НГА) – рідкісна коагулопатія, що характеризується геморагічними проявами. Патологія може бути пов'язана з різними станами, включаючи аутоімунні та лімфопроліферативні розлади, застосуванням лікарських препаратів, пухлинами й інфекціями. Представляємо випадок НГА у 71-річного пацієнта з шкірною гематомою, що виникла через 8 днів після вакцинації проти COVID-19. Цей звіт має на меті висвітлити ризик утворення інгібіторів фактора згортання крові VIII (FVIII) після стимуляції імунітету й таким чином доповнити знання щодо можливих побічних явищ, пов'язаних із вакцинацією. Крім того, показано, як призначення адекватної антигеморагічної терапії шунтуючими препаратами та імуносупресивної терапії запобігає розвитку небезпечних для життя ускладнень і якнайшвидшого початку відповідного лікування.

НГА спричиняє кровотечі, викликає ні утворенням самореактивних антитіл, спрямованих проти FVIII [1]. Це рідкісний розлад, що характеризується річною захворюваністю 1,0-1,5 на 1 млн населення та двома піками у молодому (вагітні) та літньому віці (близько 70 років) [2]. Більшість пацієнтів одночасно мають різні стани, включаючи, як зазначалося вище, вагітність (1-5% від загальної кількості випадків), злоякісні новоутворення й аутоімунні порушення (наприклад, системний червоний вовчак, аутоімунний тиреоїдит, ревматоїдний артрит або пухирчатка). Приблизно в 50% пацієнтів основна причина такої гіперактивності залишається невідомою. У небагатьох випадках вказували на інфекції або вакцинацію як на потенційні тригери НГА [3, 4]. Ми повідомляємо про випадок НГА після вакцинації мРНК-вакциною Pfizer-BioNTech проти SARS CoV-2.

Клінічний випадок

71-річний пацієнт був госпіталізований до відділення невідкладної допомоги з симптомами болю та набряку правої руки, пов'язаними з обмеженням рухів, разом з нетравматичним утворенням дифузних петехій (крихітних крововиливів під шкірою) через вісім днів після отримання другої дози вакцини проти COVID-19 (BNT162b2, Comirnaty, Pfizer/BioNTech). Лабораторні обстеження засвідчили пролонгацію активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ) – 67,6 с (нормальний діапазон 25,1-38,0 с). В анамнезі пацієнта не відмічено жодних змін параметрів згортання крові. При ультразвуковій доплерографії поверхневих і глибоких судин правої руки не виявлено венозного тромбозу та гематом м'яких тканин.

Пацієнту амбулаторно була призначена терапія антибіотиками, знеболюючими препаратами й антикоагулянтами (еноксапарин 4000 МО), незважаючи на відсутність доказів тромбозу, тобто на основі лише клінічної підозри лікарів.

Наступного дня він був госпіталізований до лікарні у зв'язку зі збільшенням

тяжкості клінічних проявів. При фізикальному обстеженні були виявлені масивні спонтанні гематоми лівого геміторака та живота, що поширювались від ділянки таза до правого стегна (рис. 1).

Ці ознаки супроводжувалися подальшим набряком правої руки і розвитком парестезії. Загальний аналіз крові показав легку анемію (11,6 г/дл; нормальний діапазон 13,0-16,0 г/дл) та нормальний рівень тромбоцитів (237×10^9 /л; нормальний діапазон $150-500 \times 10^9$ /л). Профіль коагуляції підтвердив пролонгування АЧТЧ – 72 с. Водночас змішаний аналіз продемонстрував негайну корекцію в момент часу 0, яка однак була знову подовжена після 2 годин інкубації при 37,0 °C (98,6 °F), що могло свідчити про присутність інгібіторів факторів згортання крові, рівень яких залежав від часу та температури. Початок розвитку набутої гемофілії відразу ж припускали через можливу наявність залежних від часу інгібіторів факторів згортання крові та підтвердили низьким рівнем FVIII (7,9%; нормальне значення 70,0-130,0%), пов'язаних із високим титром аутоантитіл інгібіторів до FVIII (64 одиниці Бетезда – БО).

В анамнезі пацієнта був колоректальний рак, який лікували хірургічно 15 років тому шляхом правобічної геміколектомії, відтоді він регулярно проходив контрольну колоноскопію принаймні 1 раз на 2 роки. Пацієнт також переніс множинні ендоскопічні поліпектомії та холецистектомію з приводу жовчних каменів. Пацієнт не мав в анамнезі кровотечі, порушень згортання крові або інших аутоімунних розладів.

Для виключення можливих вторинних органічних причин гемофілії А була проведена тотальна комп'ютерна томографія тіла, що не виявила ознак злоякісного новоутворення. Скринінг аутоімунних показників (антитіла проти ядерного антигену, проти екстрагенового ядерного антигену та дволанцюгової ДНК), дослідження на вовчаковий антикоагулянт і хронічні інфекційні захворювання дали негативні результати. Також була проведена колоноскопія з метою виключення рецидивуючого

колоректального раку. Під час обстеження були виявлені множинні поліпи, після їх біопсії та гістологічного дослідження не виявлено ознак злоякісності. Молекулярно-біологічний скринінг на вірусні інфекції (вірусний гепатит В, С, вірус імунодефіциту людини, цитомегаловірус, вірус Епштейна – Барр) дав негативний результат, посів крові, сечі та калу також виключив інші основні інфекційні стани. Дослідження серологічної імунофіксації та вільних легких ланцюгів не продемонстрували наявності моноклональних білків. Враховуючи відсутність чітко визначених вторинних причин, які могли спровокувати вироблення антитіл проти FVIII, та тісну кореляцію в часі з вакцинацією проти COVID-19, висунуто гіпотезу про початок НГА після імунної стимуляції вакциною.

Через кілька днів після госпіталізації рівень гемоглобіну продовжував знижуватись (6,7 г/дл) при збільшенні гематом, тому пацієнт отримував трансфузійну підтримку еритроцитарною масою (3 одиниці еритроцитарної маси на тиждень). Пацієнту негайно розпочали антигеморагічну терапію препаратом із шунтуючим механізмом дії (рекомбінантний активований фактор коагуляції VII – rFVIIa – 90 мг/кг маси тіла через кожні 3 години під час активної кровотечі) одночасно з імуносупресивною терапією преднізолоном (1 мг/кг) з метою ерадикації інгібіторів до FVIII. Незважаючи на проведену терапію,

у пацієнта спостерігалось незначне поліпшення стану протягом наступних днів з подальшим зниженням рівня гемоглобіну (6,4 г/дл), розширенням підшкірної гематоми та стійкою низькою активністю FVIII. Тому пацієнт отримував трансфузійну підтримку еритроцитарною масою (3 одиниці еритроцитарної маси на тиждень). До преднізолону було додано циклофосфамід 2 мг/кг на добу як комбінована імуносупресивна терапія. Через сім днів після госпіталізації у пацієнта спостерігалось клінічне поліпшення, що характеризувалося розсмоктуванням гематоми, підвищенням вмісту гемоглобіну та прогресуючим підвищенням активності FVIII (рис. 2).

Згодом поступово зменшували інтенсивність антигеморагічної терапії через фіксовані проміжки часу – кожні 6-8 і 12 годин до припинення лікування. Пацієнт був виписаний через десять днів терапії циклофосфамідом зі стабільними рівнями гемоглобіну (9,2 г/дл) та активністю FVIII (92%), нормальним АЧТЧ (39 с), без ознак або симптомів кровотечі. Терапія кортикостероїдами та пероральним циклофосфамідом була продовжена на тлі регулярного контролю гематологічних показників. Після поступового зниження інтенсивності імуносупресивної терапії та припинення лікування пацієнт залишався під його впливом без ознак або симптомів нової кровотечі, з нормальними значеннями FVIII, АЧТЧ та низьким рівнем аутоантитіл на останньому спостереженні.

Обговорення

Аутоантитіла проти FVIII пригнічують регулярну функціональну активність ендогенного FVIII при НГА, призводячи до проявів геморагічного діатезу. FVIII разом з активованим фактором IX та при одночасному вивільненні Ca^{2+} і фосфоліпідів утворює комплекс, який активує фактор X, забезпечуючи формування еритроцитарних згустків. Клінічно первинним проявом НГА є кровотеча, що підозрюється в осіб,

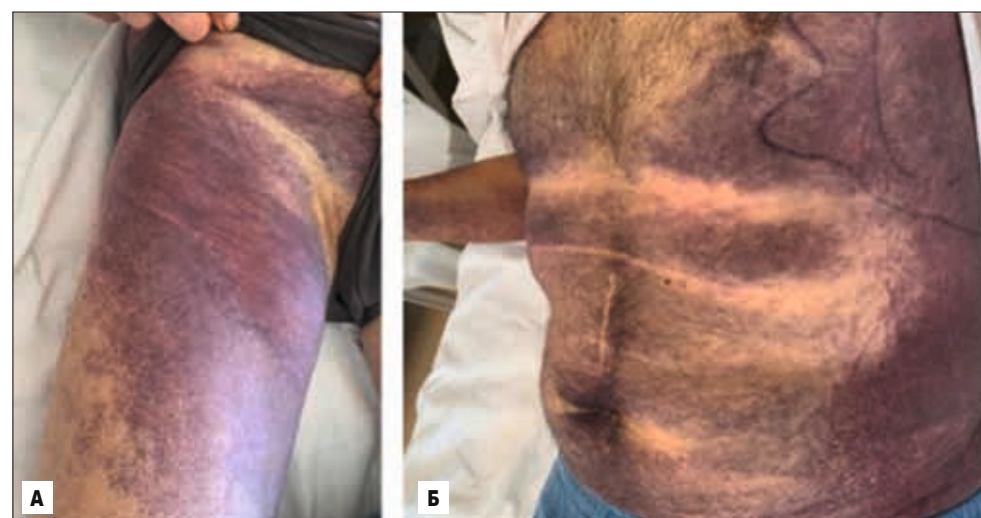


Рис. 1. Великі гематоми на правій нозі (А), лівій частині грудної клітки та животі (Б)

які повідомляють про симптоми гострої або рецидивуючої кровотечі, без попередніх епізодів кровотечі, пов'язаних з ізольованим пролонгованим АЧТЧ.

За відсутності інших клінічних причин (наприклад, терапії антикоагулянтами) необхідно використати такі діагностичні інструменти, як змішаний аналіз АЧТЧ (зазвичай тривалий) та активність FVIII. У підсумку діагноз НГА підтверджується виявленням аутоантител за допомогою аналізу Бетезда або імуноферментного твєдофазного аналізу (ELISA) [5]. Своєчасні й організовані діагностично-терапевтичні заходи мають вирішальне значення при вперше діагностованій НГА. Терапевтичний підхід спрямовується на три ключові цілі: швидко зупинити кровотечу шунтуючими препаратами й усунути ризик подальшої кровотечі, видалити інгібітор за допомогою адекватної імуносупресивної терапії та лікувати виявлену основну причину [6].

Часто етіологічні фактори залишаються не встановленими, а можливі події, що викликають аутоімунний процес, такі як інфекції або застосування лікарських препаратів, як правило, включають реакцію імунної системи, що призводить до продукування антител проти FVIII. Незважаючи на те що патофізіологія залишається неясною, припускається, що можуть бути задіяні Т-лімфоцити та специфічні генетичні поліморфізми [7]. Також висловлено припущення: вакцинація може бути тригером аутоімунної відповіді через антигенну мімікрію та активацію спокійних аутореактивних Т- і В-клітин, що призводить до вироблення аутоантител [8]. Звіти про випадки, що представляють початок НГА після інфекції COVID-19, включаючи безсимптомний перебіг SARS-CoV-2, підкреслюють їх потенційний вплив як асоційованих аутоімунних явищ [9].

В останні роки на тлі розробки вакцин проти SARS-CoV-2 та їх широкого використання у населення світу за короткий період у літературі було описано кілька випадків пацієнтів, у яких розвинулися аутоімунні розлади. Так, були представлені початок і рецидив імунної тромбоцитопенічної пурпури [10] та імуноопосередкованої тромбоцитопенічної пурпури [11]

поряд з новим станом, який характеризувався тромбоцитопенією, що супроводжувалося тромбозом та наявністю антител проти тромбоцитарного фактора 4 (PF4) у сироватці крові (визначено як вакцино-індукований тромбоцитний тромбоцитопенічний VITТ-фактор) [12]. Врешті-решт, представлені випадки початку НГА після вакцинації, як і у нашого пацієнта. Це покращує наші знання про можливі основні патофізіологічні механізми НГА, хоча встановлення специфічного причинно-наслідкового зв'язку між введенням вакцини та аутоімунними розладами може бути складним через кілька змінних, пов'язаних з одним випадком [13-16]. Попри труднощі у встановленні конкретної кореляції кілька робочих груп, включаючи Leone та співавт., повідомили про збільшення захворюваності на НГА протягом місяців після поширеного у світі періоду імунізації проти SARS-CoV-2 (між 14-м та 52-м днями від дня вакцинації та початку лікування, пов'язаного з НГА) [17].

У цих випадках реактивація В- і Т-лімфоцитів може бути можливою основною причиною перехресної реактивності антител проти спайкових глікопротеїнів SARS-CoV-2 до структурно подібних молекул, які належать до факторів згортання крові. З іншого боку, за даними Hirsinger та співавт., можлива асоціація аутоімунних розладів з вакцинацією проти мРНК COVID-19, ймовірно, не була пов'язана з перехресною реакцією інгібіторів до FVIII проти S-IgG, індукованих вакциною. Натомість поліклональна активація В-лімфоцитів може призвести до вироблення аутоантител у вже наявних самореактивних клонах В-клітин осіб, які вже схильні до розвитку аутоімунних захворювань [18]. Однак для підтвердження цих гіпотез необхідні подальші дослідження.

Щодо представленого нами випадку, очевидно, що спочатку пацієнту не було призначено належне лікування через недіагностовану НГА та некоректно використано антикоагулянтну терапію за відсутності тромбозу на ультразвуковій доплерографії. НГА потребує невідкладної медичної допомоги, але враховуючи клінічні прояви, її часто лікують в умовах відділення невідкладної допомоги, де лікарі

можуть не мати досвіду розпізнавання та лікування гемофілії. Це може призвести до затримки діагностики, погіршення прогнозу та спричинювати зайві витрати ресурсів (наприклад, непотрібні діагностичні дослідження, застосування неадекватних терапевтичних стратегій, подовження госпіталізації). За даними некомерційної організації з охорони здоров'я (EACH2), час між госпіталізацією та встановленням остаточного діагнозу НГА у більшості випадків перевищує сім днів [19].

Тому важливо якомога швидше розпочати терапію шунтуючими засобами (антиінгібіторний коагуляційний комплекс або rFVIIa) та супутніми імуносупресивними препаратами. Якщо терапії кортикостероїдами недостатньо для ерадикації інгібітора, друга або третя лінія терапії такими препаратами, як циклофосфамід або ритуксимаб, може відігравати ключову роль і покращувати результати пацієнтів, як в описаному випадку.

У представлених в літературі випадках НГА після вакцинації, як правило, рівні інгібіторів добре реагують лише на терапію кортикостероїдами (наприклад, 2 БО за 4 тижні, як описано Radwi та співавт. [16]), це зменшує потребу в застосуванні інших імуносупресивних препаратів. У нашому випадку ми провели додатковий аналіз Бетезда для кількісної оцінки інгібіторів до FVIII до відміни кортикостероїдів, через два місяці після початку лікування (<0,4 БО), що підтвердило їх ранню ерадикацію.

Висновки

Початок НГА часто може бути недооціненим і несвоєчасно виявленим станом, тому потребує чіткого визначення патогенетичних механізмів. Пандемія SARS-CoV-2 та кампанія масштабної всесвітньої вакцинації можуть стати важливим тригерним механізмом аутоімунних проявів, особливо у схильних осіб. Порушення згортання крові, такі як набута гемофілія А, можуть бути потенційно летальними. Підвищення обізнаності про цей рідкісний побічний ефект вакцинації та спостереження за ним можуть поглибити знання про механізми, що лежать в їх основі, та покращити результати пацієнтів.

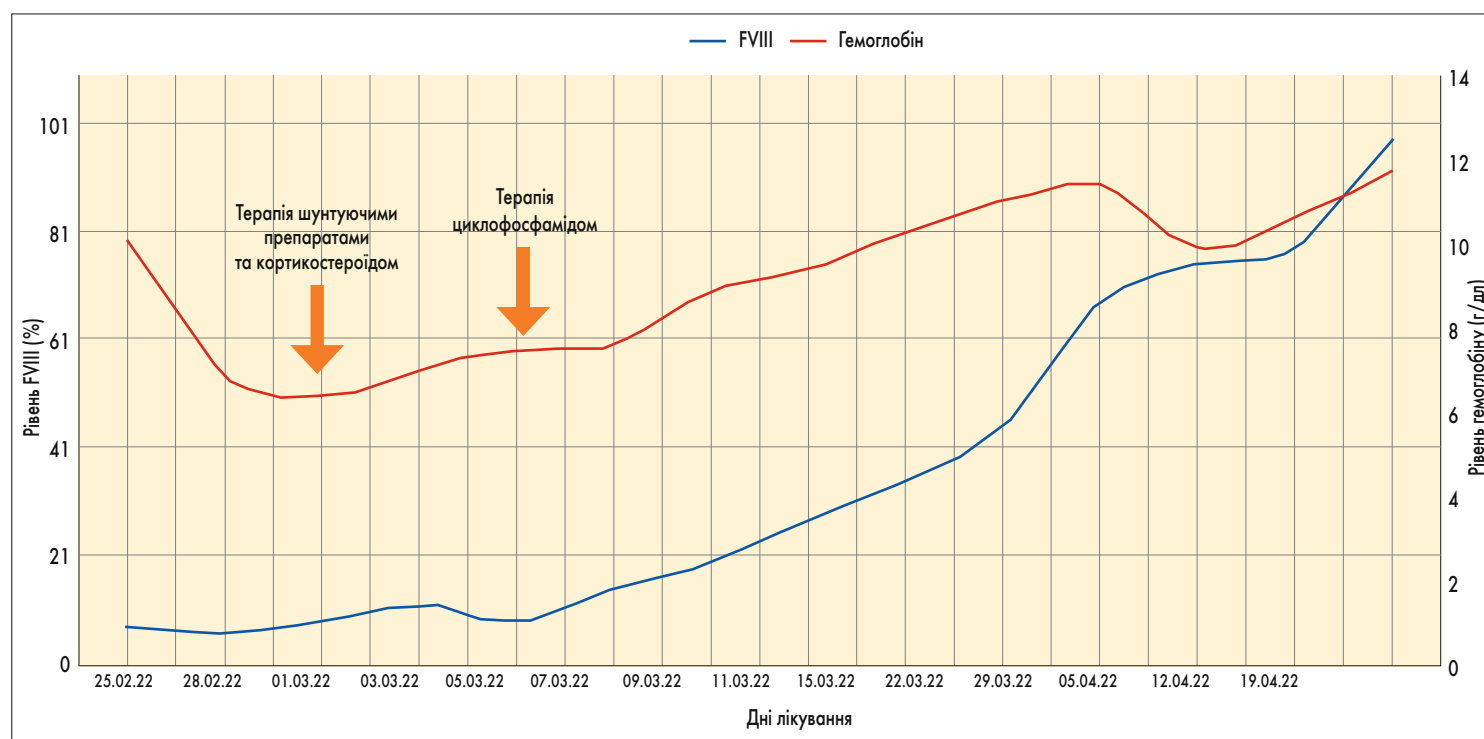


Рис. 2. Підвищення рівня гемоглобіну, прямо пропорційне відновленню активності FVIII

Література

- Franchini M., Gandini G., Di Paolantonio T., Mariani G. Acquired hemophilia A: a concise review. *Am J Hematol.* 2005; 80(1): 55-63. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16138334/>.
- Collins P.W., Hirsch S., Baglin T.P., Dolan G., Hanley J., Makris M. et al. Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Blood.* 2007; 109(5): 1870-7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17047148/>.
- Moullis G., Pugno G., Bagheri H., Courtellemont C., Huart A., Chauveau D. et al. Acquired factor VIII hemophilia following influenza vaccination. *Eur J Clin Pharm.* 2010; 66: 1069-70. <http://www.who-umc.org/graphics/4409.pdf>.
- Franchini M., Glingani C., De Donno G., Casari S., Caruso B., Terenziani I. et al. The first case of acquired hemophilia A associated with SARS-CoV-2 infection. *Am J Hematol.* 2020; 95(8): E197-8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32401344/>.
- Tiede A., Klamroth R., Scharf R.E., Trappe R.U., Holstein K., Huth-Kuhne A. et al. Prognostic factors for remission of and survival in acquired hemophilia A (AHA): results from the GTH-AH 01/2010 study. *Blood.* 2015; 125(7): 1091-7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25525118/>.
- Tiede A., Collins P., Knoebl P., Teitel J., Kessler C., Shima M. et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *Haematologica.* 2020; 105(7): 1791-801. <https://haematologica.org/article/view/9931>.
- Mahendra A., Padiolleau-Lefevre S., Kaveri S.V., Lacroix-Desmazes S. Do proteolytic antibodies complete the panoply of the autoimmune response in acquired haemophilia A? *Br J Haematol.* 2012; 156(1): 3-12. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21988190/>.
- Wraith D.C., Goldman M., Lambert P.H. Vaccination and autoimmune disease: what is the evidence? *Lancet.* 2003; 362(9396): 1659-66. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14630450/>.
- Wang K.Y., Shah P., Roarke D.T., Shakil S.A. Severe acquired hemophilia associated with asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *BMJ Case Rep.* 2021; 14(7): e242884. <https://casereports.bmj.com/content/14/7/e242884>.
- Sharma K., Patel S., Patel Z., Patel K.B., Shah D.B., Doshi J. et al. Immune thrombocytopenia in previously healthy individuals following SARS-CoV-2 vaccination (COVID-19 Immunization): a descriptive research of 70 instances with a focus on biomarkers, predictive outcomes, and consequences. *Cureus.* 2022; 14(7). <https://www.cureus.com/articles/98698-immune-thrombocytopenia-in-previously-healthy-individuals-following-sars-cov-2-vaccination-covid-19-immunization-a-descriptive-research-of-70-instances-with-a-focus-on-biomarkers-predictive-outcomes-and-consequences>.
- Giuffrida G., Markovic U., Condorelli A., Calagna M., Grasso S., Duminuco A. et al. Relapse of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura following mRNA COVID-19 vaccination: a prospective cohort study. *Haematologica.* 2020. <https://haematologica.org/article/view/haematol.2022.280702>.
- Paulsen F.O., Schaefer C., Langer F., Frenzel C., Wenzel U., Hengel F.E. et al. Immune thrombocytopenic purpura after vaccination with COVID-19 vaccine (ChAdOx1 nCov-19). *Blood.* 2021; 138(11): 996-9. <https://ashpublications.org/blood/article/138/11/996/476455/Immune-thrombocytopenic-purpura-after-vaccination>.
- Farley S., Ousley R., Van Wagoner N., Bril F. Autoimmunity after Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) vaccine: a case of acquired hemophilia A. *Thromb Haemost.* 2021; 121(12): 1674-6. <https://doi.org/10.1055/a-1579-5396>.
- Lemoine C., Giacobbe A.G., Bonifacino E., Karapetyan L., Seaman C. A case of acquired hemophilia A in a 70-year-old post COVID-19 vaccine. *Haemophilia.* 2022; e15-7. <https://doi.org/10.1111/hae.14442>.
- Nardella J., Nardella J., Comitangelo D., Marino R., Malcangi G., Barratta M.D. et al. Acquired Hemophilia A After SARS-CoV-2 infection: a case report. *J Med Cases.* 2022; 13(5): 197-201. <https://www.journalmc.org/index.php/JMC/article/view/3921>.
- Radwi M., Farsi S. A case report of acquired hemophilia following COVID-19 vaccine. *J Thromb Haemost.* 2021; 1515-8. <https://doi.org/10.1111/jth.15291>.
- Leone M.C., Canovi S., Pilia A., Casali A., Depietri L., Fasano T. et al. Four cases of acquired hemophilia A following immunization with mRNA BNT162b2 SARS-CoV-2 vaccine. *Thromb Res.* 2022; 211: 60-2. <http://www.thrombosisresearch.com/article/S0049384822000160/fulltext>.
- Hirsinger J.R., Martinez M., Tsakiris D.A., Cittone M.G., Graf L., Oldenburg J. et al. Investigating potential mechanisms underlying FVIII inhibition in acquired hemophilia A associated with mRNA COVID-19 vaccines. *J Thromb Haemost.* 2022; 1015-8. <https://doi.org/10.1111/jth.15665>.
- Collins P.W., Hirsch S., Baglin T.P., Dolan G., Hanley J., Makris M. et al. Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Blood.* 2007; 1870-7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17047148/>.

За матеріалами Duminuco A. et al. Acquired hemophilia A following COVID-19 vaccination – The importance of prompt diagnosis: A case report. *Transfusion and Apheresis Science.* 2022 Aug 30. [Doi.Org/10.1016/J.Transci.2022.103577](https://doi.org/10.1016/J.Transci.2022.103577).

Підготувала Валентина Момот

Роль пембролізумабу у лікуванні раку нирки: Висновки ASCO-2023

У структурі онкозахворюваності у світі рак нирки посідає 13-те місце, щороку кількість нових випадків цього захворювання складає понад 330 тис. Поширеність раку нирки значно вища у країнах Європи, Північної Америки, Австралії/Новій Зеландії та Японії. Захворюваність на рак нирки неухильно зростає з віком: половину випадків виявляють у віці до 65 років. Захворюваність у чоловіків удвічі вища, ніж у жінок. Етіологія раку нирки в цілому залишається невідомою. Однак сьогодні з'ясовано, що відмова від куріння, дотримання принципів здорового харчування та контроль рівня артеріального тиску дозволяють знизити ризик розвитку хвороби (G. Scelo et al., 2018). У рамках щорічної зустрічі Американського товариства клінічної онкології (ASCO), яка відбулася 2-6 червня у м. Чикаго (США), активно обговорювалася тема підвищення ефективності лікування раку нирки. Широко вивчалася проблема пошуку нових методів подовження виживаності пацієнтів з раком нирки, при цьому велика кількість доповідей була присвячена новим даним, отриманим під час тривалого спостереження хворих на світлоклітинну нирковоклітинну карциному (НКК). Жваво обговорювалися також нещодавно отримані результати щодо ефективності застосування пембролізумабу у хворих на поширену НКК та пацієнтів з НКК після нефректомії, в яких продовжує зберігатися підвищений ризик розвитку рецидиву захворювання.

В останні роки було проведено кілька досліджень, які демонструють переваги застосування імунотерапії у комбінації з таргетними препаратами (пембролізумаб + акситиніб) над стандартною таргетною терапією (сунітиніб). Так, у рамках дослідження III фази KEYNOTE-426 на етапі медіани спостереження тривалістю 12,8 місяця були висвітлені перші результати проміжного аналізу ефективності використання пембролізумабу у поєднанні з акситинібом порівняно із призначенням сунітинібу у пацієнтів з поширеною світлоклітинною НКК, які раніше не отримували лікування з приводу цього захворювання. Було показано, що на момент аналізу даних частка пацієнтів, які залишилися живими після отриманого лікування, становила 89,9% у групі пембролізумабу з акситинібом та 78,3% – сунітинібу (відношення ризиків – ВР – становило 0,53; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,38-0,74; $p < 0,0001$). Медіани загальної виживаності (ЗВ) не було

досягнуто в обох групах (ВР 0,53; 95% ДІ 0,38-0,74; $p < 0,0001$), однак медіана виживаності без прогресування (ВБП) у групі пембролізумабу з акситинібом склала 15,1 проти 11,1 місяця у групі сунітинібу (ВР 0,69; 95% ДІ 0,57-0,84; $p < 0,001$). Загальна частота відповіді (ЗЧВ) була достовірно вищою у пацієнтів, що приймали пембролізумаб, ніж у хворих, які отримували сунітиніб (59,3 проти 35,7%; $p < 0,001$; B.I. Rini et al., 2019). Переваги застосування пембролізумабу у комбінації з акситинібом над сунітинібом чітко простежувалися при подовженому спостереженні (медіана тривалості спостереження 30,6 місяця; T. Powles et al., 2020) та на завершальному етапі аналізу даних (медіана тривалості спостереження – 42,8 місяця; B.I. Rini et al., 2021). На основі отриманих у вищезазначених дослідженнях даних вивчення ефективності пембролізумабу було продовжено у наступних клінічних випробуваннях.

У рамках ASCO-2023 було представлено результати 5-річного аналізу дослідження KEYNOTE-426 щодо порівняння ефективності застосування пембролізумабу з акситинібом проти сунітинібу у першій лінії терапії пацієнтів з поширеною світлоклітинною НКК. Ключовими критеріями включення хворих у дослідження були вперше діагностована або рецидивуюча світлоклітинна НКК IV стадії, відсутність в анамнезі системного лікування з приводу поширеного захворювання та відповідність захворювання критеріям оцінки відповіді на лікування при солідних пухлинах (RECIST, версія 1.1). Стратифікацію проводили за визначенням груп ризику за шкалою Міжнародного консорціуму з метастатичного нирковоклітинного раку (International Metastatic RCC Database Consortium, IMDC) та належністю пацієнтів до відповідного географічного регіону (Північна Америка, Західна Європа чи інші країни).

Усіх учасників дослідження ($n=861$) було рандомізовано у співвідношенні 1:1 у групу отримання пембролізумабу у дозі 200 мг внутрішньовенно через кожні 3 тижні до 35 циклів (тривалість лікування складала приблизно 2 роки) у поєднанні з акситинібом у дозі 5 мг перорально 2 рази на добу (1-ша група) та у сунітинібу у дозі 50 мг перорально 1 раз на добу протягом перших 4 тижнів кожного 6-тижневого циклу (2-га група).

Повійними первинними кінцевими точками були ЗВ і ВБП, а вторинними – визначення ЗЧВ і тривалості відповіді на лікування відповідно до RECIST 1.1 за оцінкою незалежного контрольного комітету у засліпленому режимі (BIRC).

Ефективність лікування визначали в усіх рандомізованих пацієнтів. Було проведено спеціальний аналіз для формування гіпотези за ЗВ з використанням двоетапного методу розрахунку з метою оцінки потенційного впливу подальшої протипухлинної терапії на виживаність (N.R. Latimer et al., 2017; K. Skaltsa et al., 2017). При цьому не було проведено жодного формального тестування гіпотези, оскільки статистично значущі переваги щодо ЗВ, ВБП і ЗЧВ у групі пембролізумабу з акситинібом були досягнуті у першому проміжному аналізі. У цьому клінічному дослідженні ВБП, ЗВ і ЗЧВ оцінювалися у пацієнтів, які повністю пройшли усі 35 циклів (2 роки) лікування пембролізумабом. Медіана ВБП була вищою у групі пембролізумабу з акситинібом та склала 15,7 (13,6-20,2) місяця, у групі сунітинібу – 11,1 (8,9-12,5) місяця (ВР 0,69; 95% ДІ 0,59-0,81), що свідчить про переваги застосування пембролізумабу у поєднанні з акситинібом. 60-місячна ВБП становила 18,3% у 1-й групі проти 7,3% у 2-й групі (рис. 1).

ЗЧВ дорівнювала 60,7% у хворих, які отримували пембролізумаб з акситинібом, та 39,7% у пацієнтів, які приймали сунітиніб. Медіана тривалості відповіді становила 23,6 (95% ДІ 1,4-68,6) місяця у групі пембролізумабу з акситинібом та 15,3 (95% ДІ 2,3-68,3) місяця у групі сунітинібу. Перевага застосування пембролізумабу у комбінації з акситинібом відзначалася й щодо медіани ЗВ, яка у цій групі склала 47,2 (95% ДІ 43,6-54,8) місяця, порівняно з групою сунітинібу – 40,8 (95% ДІ 34,3-47,5) місяця (ВР 0,84; 95% ДІ 0,71-0,99). 60-місячна ЗВ становила 41,9% у 1-й групі проти 37,1% у 2-й групі (рис. 2).

Серед пацієнтів групи низького ризику за шкалою IMDC не спостерігалось статистично значущої різниці щодо ВБП у групах пембролізумабу з акситинібом та сунітинібу (ВР 0,76; 95% ДІ 0,57-1,02). Проте ЗЧВ у пацієнтів, які отримували пембролізумаб з акситинібом, була вищою та склала 68,8% порівняно з хворими, яким призначали сунітиніб, – 50,4%. У пацієнтів групи проміжного/високого ризику за шкалою IMDC виявлена значна перевага щодо ВБП при застосуванні пембролізумабу з акситинібом порівняно з використанням сунітинібу (ВР 0,68; 95% ДІ 0,56-0,82). Перевага спостерігалася й щодо ЗЧВ, яка у 1-й групі склала 56,8%, а у 2-й – 34,9%.

Серед пацієнтів, які припинили лікування, 62,2% хворих групи пембролізумабу з акситинібом та 73,9% пацієнтів групи сунітинібу отримували подальшу протипухлинну терапію. Найчастіше пацієнтам призначали інгібітори фактора росту ендотелію судин (VEGF/VEGFR) – 86,9% хворим 1-ї та 72,0% пацієнтам 2-ї групи. При врахуванні поправки на подальшу терапію з використанням двоетапного методу

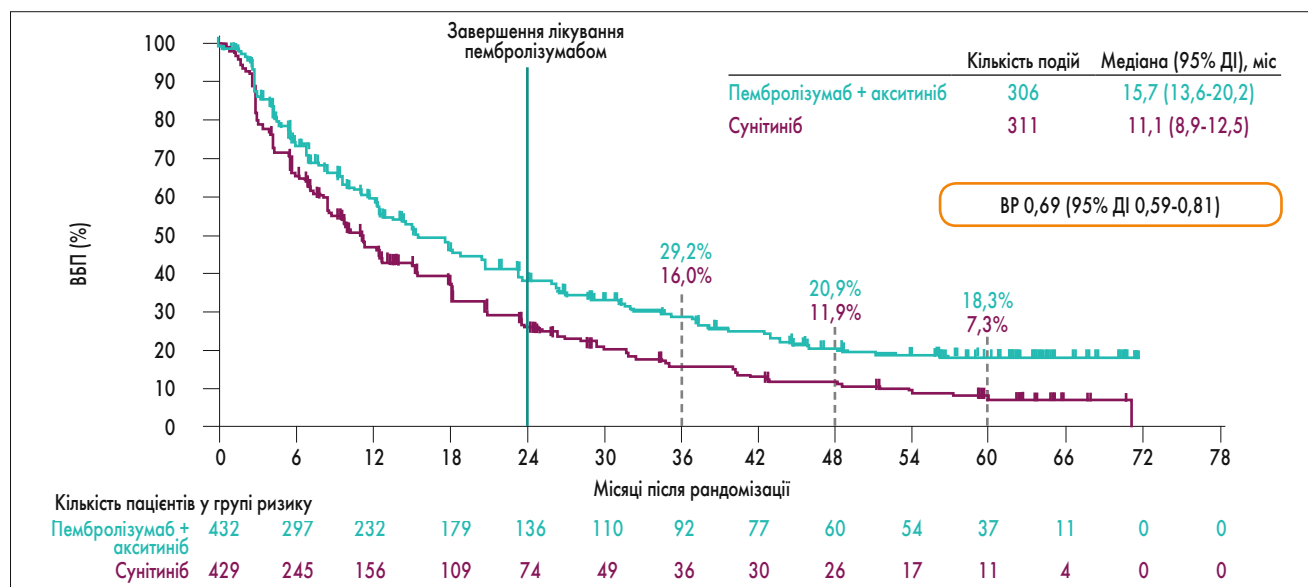


Рис. 1. ВБП в ІТТ-популяції (усі рандомізовані пацієнти, які отримали щонайменше одну дозу лікування) у дослідженні KEYNOTE-426

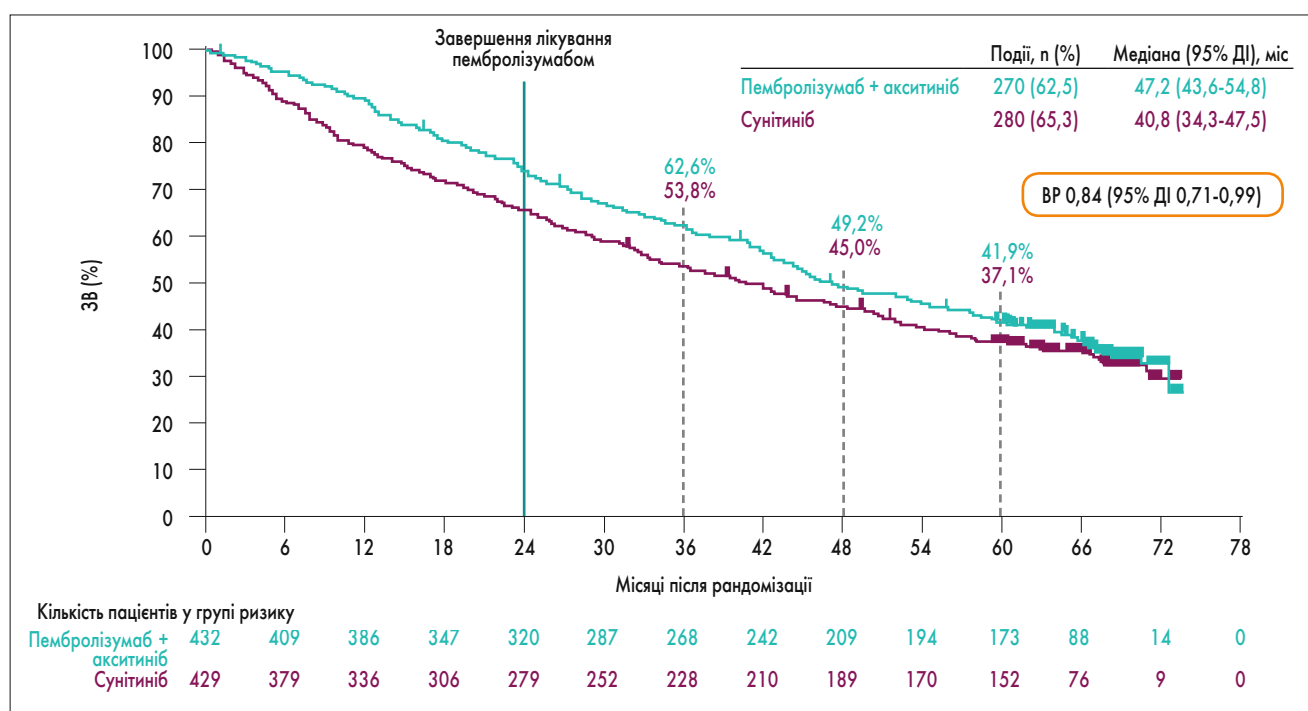


Рис. 2. ЗВ в ІТТ-популяції у дослідженні KEYNOTE-426

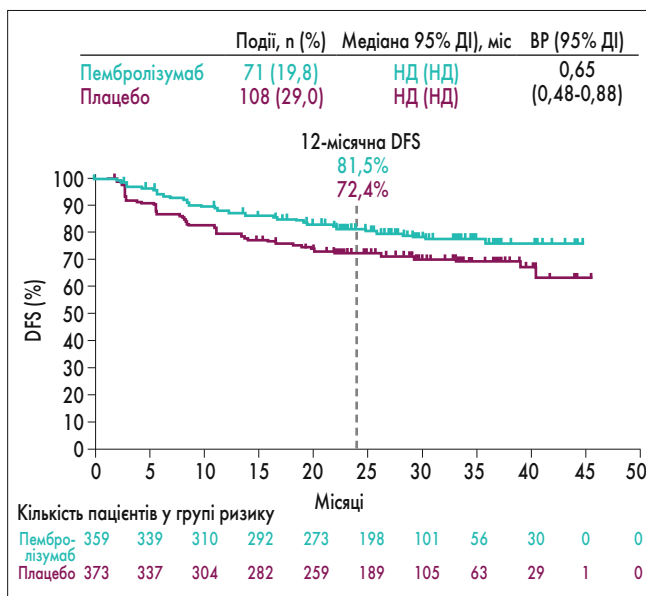


Рис. 3. DFS у хворих групи проміжного ризику за UISS у дослідженні KEYNOTE-564

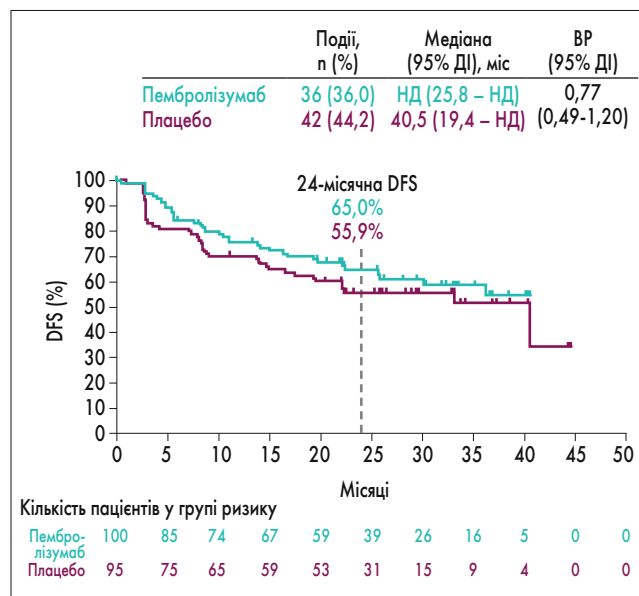


Рис. 4. DFS у хворих групи високого ризику за UISS у дослідженні KEYNOTE-564

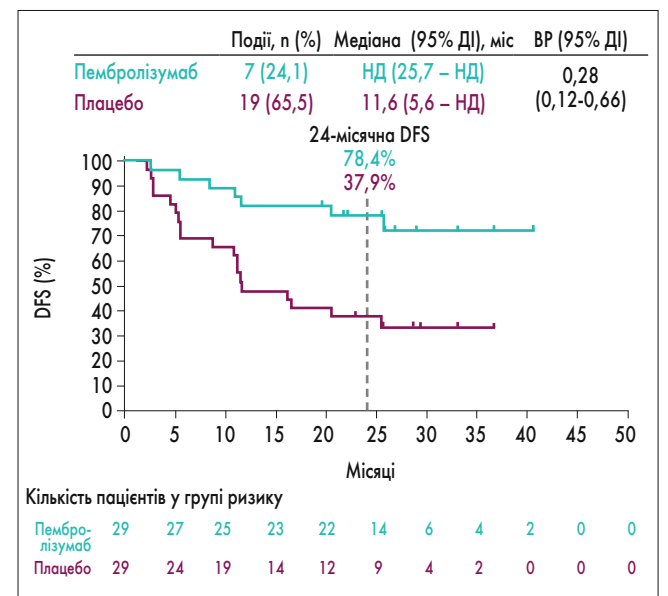


Рис. 5. DFS у хворих групи M1 NED за UISS у дослідженні KEYNOTE-564

розрахунку коефіцієнт ризику ЗВ становив 0,67 (95% ДІ 0,52-0,84).

120 (27,8%) пацієнтів завершили 35 циклів лікування пембролізумабом. У цій групі 36-місячна ЗВ становила 94,2%, а 60-місячна – 70,7%, при цьому медіани ЗВ не було досягнуто (95% ДІ 70,6 – не досягнуто – НД). 36-місячна ВБП становила 55,2%, 60-місячна – 32,8%, а медіана ВБП – 37,4 місяця (95% ДІ 32,3-43,7).

Дослідження KEYNOTE-426 сьогодні є найтривалішим спостереженням щодо ефективності застосування інгібітора контрольних точок у комбінації з інгібітором рецепторів тирозинкінази VEGF як першої лінії терапії світлоклітинної НКК. Комбінація пембролізумабу з акситинібом продовжує забезпечувати кращі показники ЗВ, ВБП і ЗЧВ порівняно з сунітинібом у пацієнтів зі світлоклітинною НКК, які раніше не отримували лікування з приводу цього захворювання.

Перевага комбінації пембролізумабу з акситинібом відмічалася попри наявність у групі сунітинібу більшої частки пацієнтів, які отримували подальшу терапію, що включала переважно інгібітори PD-1/L1, та в цілому більше ліній терапії. Значна частина пацієнтів повністю пройшла 35 циклів лікування пембролізумабом із задовільними віддаленими результатами. Ці дані свідчать про переваги застосування пембролізумабу у поєднанні з акситинібом як стандартної терапії у пацієнтів із поширеною світлоклітинною НКК, які раніше не отримували лікування з приводу цього захворювання (B.I. Rini et al., 2023).

Іншою актуальною проблемою, яка активно обговорювалася у рамках ASCO-2023, був пошук ефективної терапії НКК після нефректомії, оскільки протягом останніх 30 років клінічних досліджень не досягнуто успіху у напрямі подовження виживаності пацієнтів. Останніми роками активно вивчали застосування інгібіторів тирозинкінази в ад'ювантному режимі у пацієнтів з НКК після нефректомії, однак застосування акситинібу, пазопанібу і сорафенібу неістотно вплинуло на підвищення ефективності ад'ювантної терапії. Отримання пацієнтами сунітинібу супроводжувалося суперечливими результатами щодо виживаності без ознак захворювання (DFS) у рандомізованих дослідженнях III фази. При цьому у жодному з клінічних досліджень не спостерігалось покращення ЗВ (N.V. Haas et al., 2016; 2017; A. Ravaud et al., 2016; R.J. Motzer et al., 2017). Тому більшість пацієнтів з НКК перебувають на клінічному спостереженні або беруть участь у клінічних дослідженнях. Проте у хворих, яким була проведена нефректомія з приводу НКК, найвищий ризик рецидиву спостерігається протягом 5 років після операції (J.M. Speed et al., 2017). У літературі описано, що приблизно у 26% пацієнтів зі стадією T2, 50% зі стадією T3 і майже у всіх пацієнтів зі стадією T4 спостерігається рецидив після нефректомії (J.M. Speed et al., 2017; A. Vreda et al., 2007). Крім того, пухлини вищого ступеня градації ядра пухлинної клітини за Фурманом та з наявністю саркоматоїдних ознак також належать до групи підвищеного ризику розвитку рецидиву (B.C. Leibovich et al., 2013; S.A. Fuhrman et al., 1982).

Іншою групою пацієнтів, яким може бути корисна ад'ювантна терапія, є хворі з резектабельними метастазами у м'яких тканинах на момент діагностики (стадія M1) при первинній пухлині нирок. Пацієнти, яким було успішно виконано нефректомію та повну метастазектомію, вважаються такими, що не мають ознак захворювання, проте у них зберігається високий ризик рецидиву та смерті протягом 5 років після операції (T. Powles et al., 2022).

З метою вивчення ад'ювантної монотерапії пембролізумабом порівняно з плацебо після нефректомії у пацієнтів з локалізованою НКК або після нефректомії та метастазектомії у хворих з НКК стадії M1 було проведено рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження III фази KEYNOTE-564. Перший проміжний аналіз даних дослідження, проведений приблизно через 24 місяці спостереження, засвідчив, що ад'ювантне застосування пембролізумабу сприяло статистично значущому покращенню DFS порівняно з плацебо у пацієнтів зі світлоклітинною НКК та високим ризиком розвитку рецидиву. Через 6 місяців спостереження проведено подальший аналіз результатів з метою довгострокової оцінки ефективності та безпеки пембролізумабу порівняно з плацебо.

Дослідження KEYNOTE-564 охопило широку популяцію пацієнтів з різними характеристиками захворювання, асоційованими з різними ризиками рецидиву раку, визначеними на основі системи класифікації Американського об'єднаного комітету з раку (AJCC), градації ядра пухлинної клітини за Фурманом та ступеня ураження лімфатичних вузлів. З метою прогнозування 5-річної виживаності після нефректомії використовували інтегровану систему визначення стадій для карциноми нирок Каліфорнійського університету в Лос-Анджелесі (UISS), яка є прогностичною моделлю, що враховує розмір первинної пухлини (T), ступінь залучення лімфатичних вузлів (N), наявність метастазів (M), градацію ядра пухлинної клітини за Фурманом та критерії ефективності Східної кооперативної онкологічної групи (ECOG PS; A. Zisman et al., 2002). Критеріями включення у дослідження були наявність гістологічно підтвердженої світлоклітинної НКК групи проміжного (pT2 4 ступеня або саркоматоїд без ураження лімфатичних вузлів (N0) і без метастазів (M0) чи pT3 будь-якого ступеня N0M0) чи високого (pT4 будь-якого ступеня N0M0; або pT будь-якої стадії чи ступеня N+M0) ризику розвитку рецидиву захворювання, відсутність в анамнезі системної терапії та попередньо проведена нефректомія щонайменше за 12 тижнів до рандомізації.

У клінічне дослідження також включали пацієнтів з метастазами, які були видалені протягом 1 року після нефректомії (M1 NED), без ознак захворювання. Відповідні учасники мали 0 або 1 бал за шкалою ECOG. Стратифікацію було проведено за наявністю M1 NED чи M0. Останню групу було додатково стратифіковано за шкалою ECOG (0 проти 1 бала) та належністю до окремого географічного регіону (США). Усіх учасників дослідження (n=994) було рандомізовано у співвідношенні 1:1 у групу прийому пембролізумабу у дозі 200 мг внутрішньовенно через кожні 3 тижні до 17 циклів (тривалість лікування складала приблизно 1 рік) або плацебо з такою самою частотою та кількістю циклів. Модифікацію дози пембролізумабу не проводили. Рішення про припинення прийому досліджуваного препарату вважалося остаточним, а повторне лікування у цій групі пацієнтів не дозволялося.

Кінцевими точками дослідження були DFS та виживаність без віддалених метастазів (DMFS), оцінені у групах ризику за UISS та класифікацією TNM. Кінцевою датою збору даних було 14 червня 2021 р. Медіана спостереження складала 30,1 місяця (95% ДІ 20,8-47,5).

При аналізі розподілу хворих за UISS приблизно 75% пацієнтів у кожній з груп отримуваного лікування мали проміжний ризик, при цьому 5,9% склали хворі з M1 NED. Майже 88% пацієнтів у кожній з досліджуваних груп мали III стадію захворювання за AJCC. Крім того, хворі з високим ризиком рецидиву за UISS рідше мали ECOG PS 0

порівняно з групою проміжного ризику (32,6-34,0 проти 99,2-99,4%). Наявність N1 спостерігалася у 26,3-29,0% хворих групи високого ризику, тоді як у групі проміжного ризику за UISS стадії N1 не було. Тобто групи лікування були добре збалансовані за початковими характеристиками.

Серед учасників, які отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату, 298 (61%) із 488 пацієнтів групи пембролізумабу та 366 (74%) із 496 хворих групи плацебо завершили всі 17 запланованих циклів лікування. Найпоширенішою причиною припинення лікування був розвиток побічних явищ (ПЯ; у 105 (22%) із 488 учасників групи пембролізумабу проти 11 (2%) із 496 пацієнтів групи плацебо) та рецидив захворювання (у 51 (10%) із 488 учасників групи пембролізумабу проти 101 (20%) із 496 пацієнтів групи плацебо). У групі проміжного ризику за UISS у хворих, які отримували пембролізумаб чи плацебо, медіани DFS не було досягнуто (BP 0,65; 95% ДІ 0,48-0,88), при цьому 24-місячна DFS складала 81,5 та 72,4% відповідно (рис. 3).

Медіана DFS у групі високого ризику не була досягнута у хворих, які отримували пембролізумаб, та складала 40,5 місяця (95% ДІ 19,4 – НД) у групі плацебо (BP 0,77; 95% ДІ 0,49-1,2). При цьому 24-місячна DFS складала 65,0% у хворих групи пембролізумабу проти 55,9% у пацієнтів групи плацебо (рис. 4).

У групі хворих з M1 NED, які отримували пембролізумаб, медіани DFS не було досягнуто, тоді як у пацієнтів групи плацебо вона складала 11,6 місяця (95% ДІ 5,6 – НД; BP 0,28; 95% ДІ 0,12-0,66; рис. 5).

При цьому 24-місячна DFS у хворих, які отримували пембролізумаб, становила 78,4%, а у пацієнтів, яким призначали плацебо, – 37,9%. Подібно до DFS, перевага ад'ювантного застосування пембролізумабу проти плацебо щодо DMFS спостерігалася у підгрупах проміжного (BP 0,65; 95% ДІ 0,47-0,88), високого (BP 0,79; 95% ДІ 0,49-1,26) ризику та M1 NED (BP 0,28; 95% ДІ 0,11-0,73). Користь пембролізумабу в ад'ювантній терапії щодо DMFS була найбільш вираженою у пацієнтів із III (BP 0,68; 95% ДІ 0,51-0,89) та IV (BP 0,42; 95% ДІ 0,20-0,87) стадіями за AJCC. Найпоширенішими ПЯ 3-4 ступеня тяжкості були артеріальна гіпертензія (у 14 (3%) із 496 учасників), підвищення рівня аланінамінотрансферази (в 11 (2%) із 496 пацієнтів) у групі пембролізумабу та артеріальна гіпертензія (у 13 (3%) з 498 учасників) у групі плацебо. Серйозні ПЯ, пов'язані з досліджуваним лікуванням, виникли у 59 (12%) учасників у групі пембролізумабу та в одного (<1%) учасника в групі плацебо.

Дослідники відзначили, що більшість пацієнтів у групах пембролізумабу (73,6%) і плацебо (75,1%) належали до групи проміжного ризику за UISS. Використання пембролізумабу в ад'ювантному режимі подовжувало DFS і DMFS порівняно з плацебо в підгрупах ризику за UISS, стадіями AJCC, статусом TNM та градацією ядра пухлинної клітини за Фурманом. Отже, результати цього клінічного дослідження демонструють переваги ад'ювантного прийому пембролізумабу після нефректомії як стандартного лікування пацієнтів із НКК із підвищеним ризиком рецидиву (T.K. Choueiri et al., 2023).

Таким чином, результати тривалих досліджень KEYNOTE-426 та KEYNOTE-564, проведених за участю широкої популяції пацієнтів зі світлоклітинною НКК та різними характеристиками захворювання, свідчать про переваги застосування пембролізумабу щодо подовження виживаності, особливо у пацієнтів групи високого ризику рецидиву.

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

Продовження. Початок у № 1 (80), 2023, стор. 14-16.

У більшості випадків рак шлунка (РШ) є спорадичним. Сімейна кластеризація спостерігається приблизно в 10% випадків, а 1-3% є спадковими, охоплюючи спадковий дифузний РШ і сімейний РШ кишкового типу. Також може розвинутися аденокарцинома шлунка та синдром проксимального поліпозу шлунка (GAPPS), який нещодавно визнано рідкісним варіантом САП. Крім того, РШ може розвинутися на тлі інших спадкових ракових синдромів, таких як синдром Лі – Фраумені, САП, Пейтца – Егерса, LS, спадкового раку грудної залози/яєчника (HBOCS), MAP та ювенільного поліпозу. Ризик виникнення РШ протягом життя при цих синдромах істотно різниться між досліджуваними популяціями, але загалом низький. Алгоритм діагностики спадкового РШ наведено на рисунку.

Спадковий рак шлунка

Спадковий дифузний рак шлунка

Поширеність і пенетрантність. Спадковий дифузний РШ (HDGC) – це аутосомно-домінантний синдром сприйнятливості до раку, що характеризується перснеподібноклітинним раком (SRC)/дифузним РШ (DGC) і часточковим раком грудної залози. Ген *CDH1*, що кодує E-кадгерин, був ідентифікований як генетична причина HDGC, а нещодавно також був досліджений ген *CTNNA1*, що кодує α -Е-катенін. Частота гетерозиготної мутації зародкової лінії *CTNNA1* у сім'ях з DGC низька (~1-2%).

HDGC становить <3% глобальної кількості випадків РШ. Повідомляється, що сукупний ризик розвитку дифузного РШ

для носіїв мутації *CDH1* у віці до 80 років становить 70% для чоловіків і 56% для жінок. Сукупний ризик виникнення часточкового раку грудної залози для жінок до 80 років з мутацією *CDH1* оцінюється в 42%. Вік, у якому формується HDGC, може бути різним – від 14 до 85 років.

Клінічна та молекулярна діагностика. Генетичне тестування на виявлення мутації *CDH1* рекомендується в сім'ях з клінічними критеріями HDGC. Тестування зародкових альтерацій *CDH1* рекомендується в сім'ях, які відповідають одному з таких трьох критеріїв, запропонованих Міжнародним консорціумом раку шлунка:

1) два або більше задокументованих випадки раку шлунка у будь-якому віці

у родичів першого або другого ступеня спорідненості з принаймні одним підтвердженим РШ;

2) DGC в особистому анамнезі у віці до 40 років або

3) DGC та часточковий рак грудної залози в особистому чи сімейному анамнезі (у родичів першого або другого ступеня спорідненості), один діагноз встановлено у віці до 50 років.

Генетичне тестування можна розглядати в сім'ях з випадками двобічного або множинного часточкового раку грудної залози у віці до 50 років, сім'ях з кластеризацією DGC і вовчої губи/вовчого піднебіння та у будь-якого пацієнта з діагнозом *in situ* або пегетоїдного поширення перснеподібноклітинного РШ.

При визначенні віку, у якому родичі групи ризику мають пройти генетичне тестування, слід брати до уваги наймолодший вік виникнення раку в цій родині. Тестуванню з пізнього підліткового віку або з 20 років життя необхідно надати перевагу в сім'ях із раннім розвитком DGC.

Генетичне зародкове тестування має включати як секвенування ДНК, так і аналіз великої перебудови. Ідентифікація зародкових варіантів місенс-мутацій *CDH1* потребує додаткових досліджень для оцінювання їх імовірної патогенності.

Спостереження та зниження ризику

Ендоскопічне спостереження та профілактичне хірургічне втручання. Безсимптомним носіям патогенних мутацій *CDH1* пропонується профілактична гастректомія або, для окремих груп, щорічне ендоскопічне спостереження. Спостереження із щорічним ендоскопічним обстеженням рекомендовано для осіб віком <20 років, для тих, хто відмовляється від профілактичної гастректомії, якщо у них немає позитивного результату біопсії, для осіб із супутніми захворюваннями та для тих, хто має сімейний DGC і невідомий варіант *CDH1*. Рекомендується щонайменше 30 випадкових біопсій під час ендоскопічного обстеження, як описано в Кембриджському протоколі. Будь-яке злякисне ураження, виявлене ендоскопічно, є показанням до направлення на гастректомію. Однак усі пацієнти, які проходять ендоскопічне обстеження з приводу HDGC, мають бути проінформовані про те, що через вогнищевий і часто ендоскопічно невидимий характер цих уражень цілком можливо, що пухлини не будуть виявлені випадковою біопсією.

Тотальну гастректомію рекомендують у віці від 20 до 30 років. Пацієнтам з позитивним результатом біопсії рекомендована повна резекція шлунка незалежно від віку. Профілактичну гастректомію у віці >75 років слід ретельно розглянути.

Спостереження за раком грудної залози. Щорічна MPT грудної залози з мамографією з 30 років рекомендується жінкам з мутацією *CDH1*. Щорічне клінічне обстеження

грудної залози і поінформованість пацієнток та її лікарів про рак грудної залози є важливими.

Сімейний інтестинальний рак шлунка

Поширеність і пенетрантність. Сімейний інтестинальний РШ вважається таким за умови наявності в сімейному анамнезі раку шлунка з аутосомно-домінантним типом успадкування.

Клінічна та молекулярна діагностика. У 1999 році Міжнародний консорціум раку шлунка запропонував діагностичні критерії, аналогічні Амстердамським критеріям у країнах з високим рівнем захворюваності на РШ (наприклад, Португалія, Японія).

Отже, діагностичні критерії в країнах із низьким рівнем захворюваності на РШ включають:

- наявність щонайменше двох родичів першого або другого ступеня спорідненості з РШ інтестинального типу, одному з них діагностовано пухлину до 50 років життя, або
- наявність трьох і більше родичів з інтестинальним типом РШ в будь-якому віці.

Діагноз розглядають, якщо в сімейному анамнезі є РШ кишкового типу в сім'ях без поліпозу. Генетична причина сімейного інтестинального РШ наразі невідома.

Спостереження та зниження ризику. Недостатньо доказів для надання надійних рекомендацій щодо лікування осіб із ризиком сімейного інтестинального РШ. Ерадикація *H. pylori* рекомендована членам сімей пацієнтів із кишковим типом РШ у віці <40 років або в сім'ях із кластеризацією сімейного інтестинального РШ.

Аденокарцинома шлунка і проксимальний поліпоз шлунка

Поширеність і пенетрантність. GAPPS є аутосомно-домінантним синдромом схильності до раку зі значним ризиком розвитку шлункової, а не колоректальної аденокарциноми.

Клінічна та молекулярна діагностика. Діагностика GAPPS ґрунтується на таких клінічних критеріях:

- поліпи шлунка, обмежені тілом і дном шлунка, без ознак колоректального поліпозу або поліпозу дванадцятипалої кишки;
- >100 поліпів, що вкривають проксимальний відділ шлунка в основному випадку, або >30 поліпів у родичів першого ступеня спорідненості в іншому випадку;
- переважно поліпи фундального відділу шлунка, деякі з ділянками дисплазії (або з диспластичні поліпи фундального відділу шлунка чи аденокарцинома шлунка у родичів);
- аутосомно-домінантний тип успадкування.

Вияткі включають інші спадкові синдроми поліпозу шлунка і використання інгібіторів протонної помпи.

GAPPS демонструє неповну пенетрантність. Вік початку РШ варіює (23-75 років; медіана 50 років), а типовий покривний фундальний поліпоз із дисплазією виявляється вже у віці 10 років.

Генетичний дефект був ідентифікований як точкова мутація в промоторі 1В гена *APC*, які поєднувалися із захворюванням у шести сімействах GAPPS. Тому GAPPS

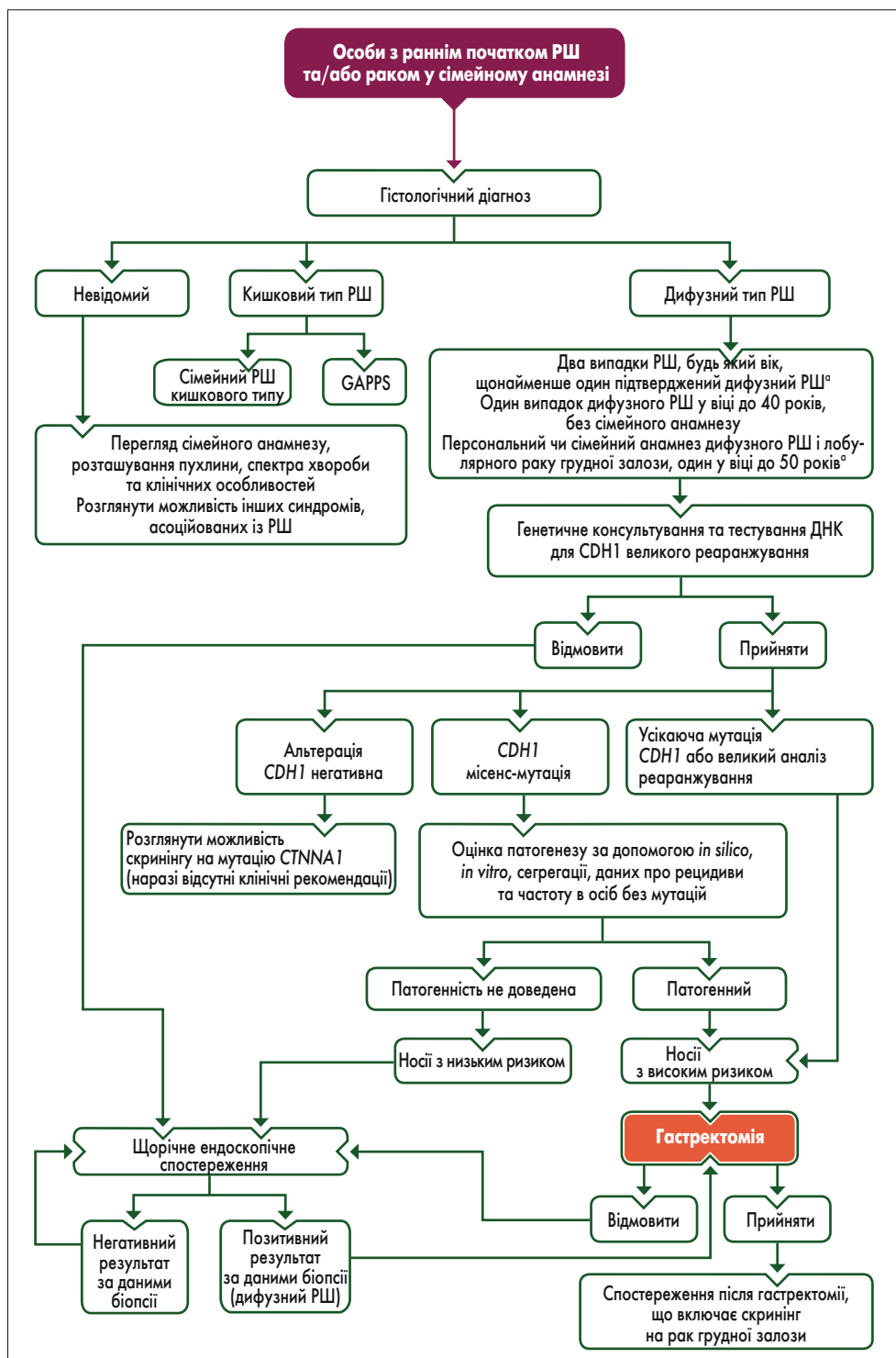


Рис. Алгоритм діагностування спадкового раку шлунка

*Включаючи родичів першого чи другого ступеня спорідненості.

розглядається як варіант САП із переважним шлунковим фенотипом.

Спостереження та зниження ризику. Лікування включає ендоскопічне спостереження з вибірковою біопсією або, бажано, поліпектомією, спрямованою на великі/нерегулярні поліпи, і, зрештою, профілактичну гастректомію. Через обмеженість доступних даних рекомендується індивідуальне лікування.

Спадковий рак підшлункової залози

Поширеність і пенетрантність. Приблизно 10% пацієнтів із раком підшлункової залози (РПЗ) мають рак у сімейному анамнезі. Існує декілька спадкових синдромів, пов'язаних із підвищеним ризиком розвитку РПЗ: HBOCS, сімейна атипична множина меланома, LS, САП, атаксії-телеангіктазії, Пейтца – Єгерса та спадковий панкреатит. Останні (синдром Пейтца – Єгерса і спадковий панкреатит) пов'язані з найвищим накопиченим ризиком виникнення РПЗ (36 і 18-53% відповідно).

Клінічна та молекулярна діагностика

Діагноз зазвичай ґрунтується на клінічних критеріях різних пов'язаних синдромів з подальшим підтвердженням за допомогою генетичного дослідження. Ці синдроми спадкового раку спричиняють приблизно 10-15% випадків спадкового РПЗ, і найпоширенішою причиною спадкового РПЗ є мутація в гені *BRCA2*.

У більшості сімей причина спадкового РПЗ не встановлена. Це явище відоме як сімейний РПЗ і стосується сімей з двома або більше родичами першого ступеня спорідненості з РПЗ, які не відповідають критеріям будь-якого іншого синдрому спадкової пухлини. Сімейний РПЗ становить <80% кластерів сімей з РПЗ. У деяких останніх дослідженнях повідомляють про зародкові мутації в найбільш «частих» генах (*BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *CDKN2A*), пов'язаних із спадковими панкреатичними синдромами, навіть без інших позапанкреатичних проявів. Це свідчить про те, що у сім'ях із сильною кластеризацією РПЗ доцільним є дослідження панелі мультигенів.

Спостереження за пацієнтами групи високого ризику. Немає переконливих доказів того, що скринінг пов'язаний зі зниженням захворюваності та смертності від РПЗ. На підставі консенсусу Міжнародного консорціуму скринінгу раку підшлункової залози спостереження щодо РПЗ рекомендоване таким пацієнтам групи високого ризику:

- особам з трьома або більше кровними родичами, хворими на РПЗ, з принаймні одним родичем першого ступеня спорідненості, хворим на РПЗ;
- особам із принаймні двома родичами першого ступеня, хворими на РПЗ;
- пацієнтам із синдромом Пейтца – Єгерса незалежно від сімейного анамнезу РПЗ;
- носіям *CDKN2A/p16* з одним родичем першого ступеня спорідненості, хворим на РПЗ;
- носіям мутації *BRCA2* з одним родичем першого ступеня спорідненості, хворим на РПЗ (або двома хворими членами сім'ї, без родичів першого ступеня спорідненості, хворих на РПЗ);
- носіям мутації *PALB2* з одним родичем першого ступеня, хворим на РПЗ;
- носіям мутації *MMR* (LS) з одним родичем першого ступеня спорідненості, хворим на РПЗ.

На сьогодні щорічне ендоскопічно-ультразвукове дослідження та/або МРТ підшлункової залози є процедурами вибору для спостереження. Програми спостереження зазвичай починають у віці 50 років (або на 10 років раніше, ніж вік наймолодшого хворого родича). Пацієнтам з РПЗ або синдромом Пейтца – Єгерса

рекомендується починати спостереження у віці 30 і 40 років відповідно.

Хірургічне лікування пацієнтів з високим ризиком раку підшлункової залози

Не досягнуто консенсусу щодо обсягу резекції підшлункової залози (часткова або повна панкреатектомія) у разі виявлення підозрілого ураження. У цьому випадку необхідне рішення мультидисциплінарної команди, а рішення про хірургічне втручання слід приймати індивідуально. Носіям генної мутації без будь-яких попередніх уражень профілактична панкреатектомія не показана.

Загальні підсумки щодо рекомендації Синдром спадкового неполіпозного колоректального раку (синдром Лінча)

- Імуногістохімічне дослідження пухлини на виявлення білків MMR та/або MSI рекомендовано в осіб із КРР [клас рекомендацій III; рівень доказовості A].
- Якщо у пухлині спостерігається втрата MLH1, спочатку слід провести аналіз мутації *BRFV600E* або аналіз метилювання промотора MLH1, щоб виключити спорадичний випадок [III; B].
- Пропонується тестування соматичного гена *MMR* для пацієнтів, у яких на скринінгу виявлено зміни нез'ясованої природи [III; B].
- Клінічний ризик можна оцінити за допомогою Амстердамських критеріїв II або переглянутих рекомендацій Bethesda.
- Імуногістохімічне дослідження на *MMR* та/або скринінг на *MSI* з аналізом гіперметилювання промотора MLH1 у випадках втрати експресії MLH1 рекомендоване жінкам із раком ендометрію [III; B].
- Повне генетичне тестування зародкової лінії має включати секвенування ДНК і великий аналіз реаранжування [III; A].
- Рекомендації щодо подальшого спостереження у носіїв мутації включають колоноскопію через кожні 1-2 роки [III; A] та гінекологічний огляд (з трансвагінальним УЗД, визначенням СА-125 та біопсією ендометрію) щорічно у віці від 30 до 35 років [IV; C]. У всіх випадках слід враховувати вік початку захворювання у наймолодшого члена сім'ї та розпочинати спостереження на 5 років раніше [V; B]. Рекомендовується проведення високоякісної колоноскопії у спеціалізованих центрах [IV; C]. У пацієнтів з високим ризиком можна розглянути можливість ендоскопічного спостереження верхніх відділів травного тракту (через кожні 1-3 роки, починаючи з 30-35 років). Профілактична гінекологічна операція може бути варіантом для жінок-носіїв, які виношували дитину або перебувають у постменопаузі [IV; C].

Лікування:

- розширена колектомія може бути варіантом у пацієнтів, які проходять первинну операцію з приводу КРР [IV; C];
- статус MMR або MSI можна використовувати для вибору ад'ювантного медикаментозного лікування [II; C];
- при розвинутих пухлинах із дефіцитом MMR можна отримати користь від застосування пембролізумабу або ніволумабу;
- при сімейному X-синдромі КРР спостереження за допомогою колоноскопії (через кожні 3-5 років) зазвичай слід починати у віці 40 років [IV; C];
- при синдромі Лінча генетичне тестування *MMR* виключає спорадичні соматичні двоалельні мутації.

Синдроми спадкового поліпозу

Колоректального раку

- У пацієнтів, у яких виявили >10 колоректальних аденом, слід розглянути можливість панельного генетичного тестування зародкової лінії, яке включає гени *APC*, *MUTYH*, *POLE*, *POLD1* і *NTHL1*. Аналіз *APC* має включати великі зміни [III; A].
- У сім'ях із класичним САП ректоро-

маноскопію слід починати з 12-15 років і проводити через кожні 1-2 роки. Після виявлення аденоми колоноскопію слід виконувати кожні 1-2 роки до планової колектомії. Хірургічне втручання показано за наявності великої кількості аденом або високого ступеня дисплазії [III; C].

- У сім'ях з АСАП колоноскопію слід проводити через кожні 2 роки, починаючи з 18-20 років і продовжуючи протягом усього життя у носіїв мутації. Хірургічне втручання показано при наявності великої кількості аденом. У деяких пацієнтів із АСАП можливе використання консервативних методів – щорічної колоноскопії та поліпектомії [III; C].

- Тип колоректальної операції при САП (тотальна колектомія з клубово-прямокишковим анастомозом чи проктоколектомія з клубово-анальним анастомозом) залежить від віку пацієнта, тяжкості поліпозу прямої кишки та ризику розвитку десмоїдних пухлин [III; B].

- Після колоректальної операції слід проводити спостереження [III; B].

- Як при класичному САП, так і при АСАП скринінг позакишкових проявів (гастроуденальний поліпоз, рак щитоподібної залози, десмоїдні пухлини) слід розпочинати після діагностування колоректального поліпозу або у віці 25-30 років, залежно від того, що настане раніше [III; C].

- Якщо виявлено аденоми, слід керуватися класифікацією Spigelman [III; B].

- Аденоми дванадцятипалої кишки зазвичай лікують за допомогою ендоскопічної поліпектомії, хоча хірургічне втручання (дуоденектомія або дуоденальна панкреатектомія) може знадобитися в запущених випадках.

- Пацієнтам, у яких є ризик розвитку десмоїдних пухлин, слід проводити регулярне фізикальне обстеження, комп'ютерну або магнітно-резонансну томографію черевної порожнини й лікування, що включає нестероїдні протизапальні препарати та/або антиестрогени, ХТ, хірургічне видалення або променеви терапію.

MUTYH-асоційований поліпоз

- Біалельні мутації *MUTYH* слід запідозрити у випадках АСАП або САП із рецесивним типом успадкування, діагностування у віці до 50 років і множинних поліпів товстої кишки.

- Рекомендується мультигенний одноразовий аналіз *APC*, *MUTYH* (усі екзони), *POLE*, *POLD1* і *NTHL1* [IV; B].

- Колоноскопію слід проводити через кожні 1-2 роки з 18-20 років.

- Якщо ендоскопічний контроль неможливий, рекомендується накладання клубово-прямокишкового чи клубово-анального анастомозу, залежно від ступеня ураження прямої кишки, з подальшим щорічним ендоскопічним спостереженням [III; C].

- Рекомендується скринінг на *CRC* у носіїв моноалельних мутацій.

- Ендоскопічне спостереження верхніх відділів травного тракту за поліпами дванадцятипалої кишки слід починати у віці 25-30 років і продовжувати відповідно до стадії за Spigelman.

Інші синдроми

- Для аденоматозного поліпозу з мутаціями *POLE* та *POLD1*, *PPAP* і *NTHL1* колоноскопічне спостереження слід здійснювати за такими самими рекомендаціями, як при МАР.

- При SPS колоноскопічне спостереження слід проводити через кожні 1-2 роки (у більшості пацієнтів його можна продовжити до 2 років залежно від факторів ризику).

- У родичів першого ступеня спорідненості пацієнтів із SPS зазвичай рекомендується колоноскопічний скринінг через кожні 5 років, починаючи з 45 років.

- Пацієнтам із SPS із *CRC* або при неможливості ендоскопічного лікування показана тотальна колектомія з клубово-прямокишковим анастомозом або сегментарна колектомія з подальшим щорічним спостереженням [III; C].

Спадковий дифузний рак шлунка

- Генетичне тестування на *CDH1* рекомендовано в сім'ях із клінічними критеріями спадкового дифузного РШ [III; A].

- Тестування зародкових альтерацій *CDH1* рекомендується в сім'ях, які відповідають принаймні одному з критеріїв рекомендацій Міжнародного консорціуму раку шлунка.

- Тестування з пізнього підліткового віку або з 20 років є перевагою в сім'ях з раннім початком дифузного РШ.

- Генетичне тестування зародкової лінії має включати секвенування ДНК і великий аналіз реаранжування.

- Щорічне ендоскопічне спостереження рекомендоване особам віком <20 років, особам, які відмовляються від резекції шлунка, і особам із сімейним дифузним РШ і невизначеним варіантом *CDH1*.

- Рекомендується мінімум 30 випадкових біопсій [IV; B] і лікувальна гастректомія для пацієнтів з позитивними результатами біопсії, незалежно від віку.

- Тотальну гастректомію рекомендують у віці від 20 до 30 років [IV; A].

- Профілактична гастректомія рекомендована носіям патогенної зародкової мутації *CDH1* у віці від 20 до 30 років [IV; A], а щорічне проведення МРТ грудної залози – жінкам-носіям мутації з 30 років [IV; B].

- Важливе значення має щорічне клінічне обстеження грудної залози й поінформованість пацієнтки та її лікарів про рак грудної залози.

Сімейний рак шлунка кишкового типу

- Діагноз сімейного РШ кишкового типу розглядається, коли в анамнезі сімей без поліпозу є РШ кишкового типу.

- Неможливо дати надійні рекомендації щодо ведення осіб групи ризику [V; C], але ерадикація *Helicobacter pylori* рекомендована членам сімей пацієнтів із РШ кишкового типу віком <40 років або сім'ям із кластеризацією сімейного РШ кишкового типу.

Аденокарцинома шлунка і проксимальний поліпоз шлунка

- GAPPs діагностується відповідно до ступеня та поширення поліпів шлунка й сімейного анамнезу.

- Лікування має бути індивідуальним і включати ендоскопічне спостереження з випадковими біопсіями або поліпектоміями та можливою профілактичною гастректомією.

Спадковий рак підшлункової залози

- Мультигенне панельне тестування, що охоплює *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *CDKN2A*, рекомендоване сім'ям із сильною кластеризацією РПЗ [IV; B].

- Спостереження, як правило, починають у віці 50 років (або на 10 років раніше, ніж вік наймолодшого ураженого родича) [IV; B], а щорічне ендоскопічне УЗД та/або МРТ підшлункової залози є процедурами вибору.

- Пацієнтам зі спадковим панкреатитом або синдромом Пейтца – Єгерса рекомендується починати спостереження у віці 30 і 40 років відповідно.

- При підозрілих ураженнях хірургічне втручання має плануватися індивідуально.

- Профілактична панкреатектомія не показана носіям генної мутації без будь-яких передракових уражень [V; A].

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

Підготував Назар Лукавецький

Лікування тромбоцитопенії, індукованої хіміотерапією: можливості застосування ельтромбопазу

Тромбоцитопенія, індукована хіміотерапією (ТІХ), – поширене ускладнення лікування злоякісних новоутворень, яке часто призводить до зниження дози препаратів, відкладення лікування, а також до розвитку кровотеч і несприятливих онкологічних наслідків. Наразі не існує чітких рекомендацій щодо профілактики або лікування ТІХ, для усунення цього стану здебільшого використовують зниження дози хіміопрепаратів та/або відкладення лікування. Однією з перспективних опцій лікування ТІХ сьогодні є застосування агоністів рецепторів тромбопоетину, які ефективно збільшують рівень тромбоцитів при тромбоцитопенії різної етіології.

У пацієнтів з онкологічними захворюваннями часто розвивається тромбоцитопенія, зокрема ТІХ визначається як одне з поширених ускладнень системного лікування раку (D.J. Kuter, 2015; S. Mantha, 2017). Хоча історично ТІХ асоціюється лише з введенням цитотоксичних препаратів, вона є одним з найпоширеніших ускладнень саме хіміотерапії (ХТ). У літературі також описані випадки розвитку тромбоцитопенії як ускладнення лікування пероральними таргетними препаратами, що також включається до ТІХ.

Тромбоцитопенія зазвичай є серйозним ускладненням і створює низку проблем у догляді за пацієнтом онкологічного профілю. Зокрема, вона асоціюється з субоптимальним лікуванням, занепокоєнням пацієнтів і лікарів, а у тяжких випадках може призводити до потенційно небезпечних для життя явищ, у тому числі розвитку тяжких кровотеч (D.J. Kuter, 2015; L.S. Elting, 2001).

Згідно з сучасними даними, частота виникнення ТІХ значно варіює у разі використання різних схем лікування та різних демографічних характеристик пацієнтів. Вік, тип лікування і тип раку впливають на її розвиток по-різному. У ранніх клінічних дослідженнях від 10 до 68% пацієнтів із солідними пухлинами або гематологічними видами раку стикалися з ТІХ (A. Hitron, 2011; Y. Wu, 2007; D. Weycker, 2019; L.S. Elting, 2001). У нещодавно проведеному в США ретроспективному когортному дослідженні за участю пацієнтів із солідними пухлинами або гематологічними захворюваннями, які отримували ХТ, рівень тромбоцитів $100 \times 10^9 / л$ був визначений як клінічно значуща тромбоцитопенія. За оцінками 3-місячна частота тромбоцитопенії в цьому дослідженні становила 13% для солідних пухлин проти 28% для гематологічного раку (J.L. Shaw, 2021). За отриманими даними, частота тромбоцитопенії у пацієнтів з гематологічним раком вища. Варто зазначити, що багато з цих пацієнтів мали тромбоцитопенію ще до початку ХТ.

Загалом легка тромбоцитопенія не спричиняє тяжких клінічних наслідків, тоді як кількість тромбоцитів $100 \times 10^9 / л$ потребує обережного призначення ХТ та променевої терапії, зменшуючи дозу та клінічний результат лікування. При вмісті тромбоцитів $50 \times 10^9 / л$ хірургічні процедури часто ускладнюються кровотечею, а при $10 \times 10^9 / л$ значно підвищується ризик розвитку спонтанної кровотечі (D. Kuter, 2019). Як тільки кількість тромбоцитів у дорослих становить $5 \times 10^9 / л$ – спонтанна кровотеча стає основною причиною смерті (D.V. Cines, 2002).

Предиктори розвитку кровотеч

Терапевтичні та профілактичні переливання тромбоцитів створюють додатковий ризик ускладнень, пов'язаних з інфузією, і можуть мати імуносупресивний ефект (L. Schmied, 2021). Окрім того, сама по собі тромбоцитопенія викликає у пацієнта відчуття тривоги і страху кровотечі, що ще більше посилюється через діагноз раку. Загальноприйняті термінологічні критерії побічних реакцій Національного інституту раку (The National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE) є стандартною оцінкою можливих побічних реакцій сотень лікарських засобів, що застосовуються для лікування раку, і найширше використовуваним стандартом градації тяжкості ТІХ (J.L. Shaw, 2021). За CTCAE (версія 5.0), кількість тромбоцитів $75 \times 10^9 / л$ класифікується як ступінь 1; від 75 до $50 \times 10^9 / л$ – ступінь 2; від 50 до $25 \times 10^9 / л$ – ступінь 3; $25 \times 10^9 / л$ – ступінь 4 (H. Al-Samkari, 2021). Ризик розвитку кровотечі зростає відповідно до збільшення ступеня ТІХ.

На жаль, використання лише кількості тромбоцитів як критерію прогнозування ризику кровотечі у пацієнта онкологічного профілю є надмірним спрощенням. Функцію тромбоцитів можуть змінювати інші фактори, жарознижувальні засоби, ХТ та ниркова недостатність. Окрім того, на можливість розвитку кровотечі також впливають індивідуальні чинники пацієнта, в тому числі наявність лихоманки, інфекційного процесу, аномалії факторів згортання крові та ін. (D.J. Kuter, 2022). Саме тому прогнозування ризику для кожного пацієнта має бути персоналізоване.

Важливо також враховувати, що хоча більшість випадків тромбоцитопенії у пацієнтів з онкологічними захворюваннями спричинені мієлосупресивним або цитотоксичним впливом ХТ, у них існують й інші причини розвитку тромбоцитопенії, які включають комбіновану патологію, інфекцію, мієлофіброз, хворобу трансплантат проти хазяїна та супутні захворювання печінки. Тому наразі не існує загальноприйнятого визначення або порогового рівня для діагностики ТІХ. Загалом ТІХ діагностується, коли тромбоцитопенія стає перешкодою для продовження ХТ у повній дозі та за графіком, призводить до клінічно значущої кровотечі або унеможлиблює призначення показаного антитромботичного лікування (тобто лікування онкоасоційованої венозної тромбоемболії). Згідно з сучасними даними,

при діагностиці ТІХ зазвичай використовують поріг тромбоцитів від 50 до $100 \times 10^9 / л$ (G.A. Soff, 2019; H. Al-Samkari, 2022).

Не менш важливим, ніж кількість тромбоцитів, є час розвитку тромбоцитопенії. Відповідно до цього розрізняють два підтипи ТІХ: персистуюча ТІХ, що характеризується хронічною, легкою або помірною тромбоцитопенією (кількість тромбоцитів 50-100×10⁹/л), яка не зникає, незважаючи на затримку ХТ, і надирна ТІХ, що характеризується тяжкою тромбоцитопенією (кількість тромбоцитів $50 \times 10^9 / л$ або навіть $20 \times 10^9 / л$) у середині циклу з відновленням рівня тромбоцитів до нормального або близького до нормального до початку наступного циклу ХТ (H. Al-Samkari, 2021).

Патофізіологія ТІХ

Не всі хіміопрепарати однаково викликають тромбоцитопенію. Розглядаючи механізм ТІХ, корисно згадати механізм утворення тромбоцитів. Тромбоцити – високоспеціалізовані без'ядерні клітини крові, що утворюються в кістковому мозку із мегакаріоцитів і потім надходять у периферичний кровообіг. Головним фізіологічним фактором росту, що регулює мегакаріоцитопоез і продукцію тромбоцитів, є тромбопоетин (ТПО). Циркулюючий ТПО внаслідок взаємодії із рецептором с-Mpl індукуює проліферацію і дозрівання попередників мегакаріоцитів, інтенсивність яких залежить від концентрації ТПО. Зазначений рецептор індукуює низку сигнальних шляхів, результатом чого є індукція факторів транскрипції, що зумовлює проліферацію та дозрівання мегакаріоцитів.

Зрілі мегакаріоцити виробляють тромбоцити за допомогою механізму, який все ще погано вивчений. Деякі автори припускають, що пори мембрани мегакаріоцитів відходять у синусоїду кісткового мозку, утворюючи тромбоцити (K.S. Potts, 2020). Інші автори висувують гіпотезу, що зрілі мегакаріоцити видавлюють довгі цитоплазматичні відростки через ендотеліальні клітини, і великі нитки тромбоцитарного матеріалу (протромбоцити) вивільнюються в кровообіг, з часом перетворюючись на зрілі тромбоцити (K.R. Machlus, 2014). Якщо зрілий тромбоцит не використовується в системі гемостазу, він зазнає програмованої клітинної загибелі – апоптозу, яка визначається «тромбоцитарним годинником» (M.R. Dowling, 2010). Апоптозні тромбоцити очищаються системою ретикуло-ендотеліальних клітин, імовірно, в печінці; селезінка відіграє незначну роль у нормальному гомеостазі тромбоцитів (G. Berger, 1998).

Залежно від типу раку та схеми ХТ існують значні відмінності в частоті виникнення та поширеності ТІХ, це пов'язано з тим фактом, що різні хіміотерапевтичні агенти діють на різні етапи розвитку тромбоцитів (табл. 1). Алкілюючі агенти, такі як бусульфан і карбоплатин, впливають на стовбурові клітини. Циклофосфамід шадить гемопоетичні стовбурові клітини через високий рівень альдегіддегідрогенази в них, але чинить негативний вплив на більш пізні попередники мегакаріоцитів (A.E. DeZern, 2011). Бортезоміб не впливає на стовбурові клітини або дозрівання мегакаріоцитів, але інгібує критичний регулятор тромбоцитопоезу (S. Lonial, 2005). Не всі хіміопрепарати зменшують вироблення тромбоцитів; деякі з них можуть підвищувати швидкість руйнування тромбоцитів. Крім того, деякі хіміотерапевтичні агенти можуть впливати на виживання тромбоцитів. Нарешті, ХТ може посилювати кліренс тромбоцитів за рахунок імунних механізмів. Застосування флударабіну при лікуванні багатьох лімфолейкозів асоціюється з розвитком антитромбоцитарної тромбоцитопенії, опосередкованої антитілами (M. Leach, 2000).

Сучасні аспекти ведення пацієнтів

У більшості країн світу відсутні доступні методи лікування ТІХ, які були б схвалені регуляторними органами. Рекомбінантний людський інтерлейкін-11 (опрелвекін) – препарат, схвалений Управлінням з контролю якості харчових продуктів лікарських препаратів США для лікування ТІХ – був добровільно відкликаний з ринку виробником кілька років тому. Цей препарат хоча і був ефективним у підвищенні рівня тромбоцитів, але відносно погано переносився і призводив до високого тягаря конституціональних побічних ефектів (M.I. Wilde, 1998).

Наступний етапом пошуку ефективних засобів у боротьбі з ТІХ стали тромбопоетичні препарати першого покоління, рекомбінантний людський тромбопоетин (рекомбінантний людський ТПО і пегільований рекомбінантний людський фактор росту та розвитку мегакаріоцитів), які почали розроблятися понад два десятиліття тому. Ці лікарські засоби демонстрували досить обнадійливу ефективність (S. Vadhan-Raj, 2000; C.H. Moskowitz, 2007). Однак розробка цих препаратів не принесла бажаного результату та була призупинена.

На сьогодні відсутні рекомендовані препарати для лікування ТІХ, тому підходи до ведення пацієнтів онкологічного профілю з тромбоцитопенією багато в чому залежать від основних цілей

Таблиця 1. Частота розвитку тромбоцитопенії при певних схемах хіміотерапії

Режим	Рак	Тромбоцитопенія ^a		Переливання тромбоцитів
		3 ступінь	4 ступінь	
Ібритумомаб тіуксетан ^b	НХЛ	87% (оцінений)	13%	30%
Бортезоміб ^c	Мієлома	28%	3%	
Карбоплатин ^d	Різні види раку	23%		
Цисплатин ^e	Невідомий первинний рак	4%		0%
Гемцитабін ^f	Підшлункової залози	3,4%	1,7%	
Гемцитабін ^g	Підшлункової залози	3,7%		
Гемцитабін ^h	Підшлункової залози	12%	1%	
Доцетаксел ⁱ	Грудної залози	1,9%		
Темозоломід ^j	Гліобластома	11%		
Гемцитабін/цисплатин ^k	Невідомий первинний рак	37%		15%
Гемцитабін/цисплатин ^l	НДРЛ	21,2%		
Гемцитабін/цисплатин ^m	Підшлункової залози	2,1%		
Гемцитабін/цисплатин ⁿ	НДРЛ	4,5%		4,5%
Гемцитабін/оксаліплатин ^o	Підшлункової залози	10%	1%	
Гемцитабін/карбоплатин ^p	НДРЛ	32%	24%	9%
Пеметрексед/цисплатин ^q	НДРЛ	4,1%		1,8%
Пеметрексед/карбоплатин ^r	НДРЛ	13%	11%	3%
R-CHOP 21 ^s	НХЛ	5%		
R-CHOP 14 ^t	НХЛ	9%		
ICE ^u	НХЛ	35%		23%
MAID ^v	Саркома	52%		
MAID ^w	Саркома	34%		
MAID-інтенсивний ^x	Саркома	79%		
Фторурацил/доксорубіцин/циклофосфамід ^y	Грудної залози	Відсутні дані	10%	
FOLFOX ^z	Кишечнику	3,4%		

НХЛ – неходжкінська лімфома; НДРЛ – недрібноклітинний рак легени.
^aЦифри, виділені жирним шрифтом, позначають дослідження, у яких повідомляють тільки про загальну тромбоцитопенію 3 та 4 ступеня.
^b⁹⁰У-ібритумомаб тіуксетан 11 мБк/кг маси тіла 1 раз.
^cБортезоміб у дозі 1,3 мг/м² площі поверхні тіла у 1-й, 4, 8 і 11-й дні; повтор через кожен 21 день.
^dКарбоплатин у дозі 500 мг/м² через кожні 4 тижні.
^eЦисплатин по 100 мг/м² через кожні 3 тижні.
^fГемцитабін у дозі 1000 мг/м² у 1-й, 8 і 15-й дні; повтор через кожні 4 тижні.
^gГемцитабін у дозі 1000 мг/м² у 1-й і 8-й дні; повтор через кожні 3 тижні.
^hГемцитабін у дозі 1000 мг/м² щотижня.
ⁱДоцетаксел у дозі 75 мг/м² через кожні 3 тижні.
^jТемозоломід у дозі 75 мг/м² добу під час променевої терапії; далі по 150-200 мг/м² у 1-5-й дні кожного 28-денного циклу.
^kГемцитабін у дозі 1250 мг/м² у 1-й і 8-й дні + цисплатин у дозі 100 мг/м² внутрішньовенно (в/в) у 1-й день; повтор через кожні 3 тижні.
^lГемцитабін у дозі 1000 мг/м² у 1-й і 8-й дні + цисплатин у дозі 75 мг/м² у 1-й день; повтор через кожні 3 тижні.
^mГемцитабін у дозі 1000 мг/м² у 1-й і 8-й дні + цисплатин у дозі 60 мг/м² у 1-й день; повтор через кожні 3 тижні.
ⁿЦисплатин у дозі 75 мг/м² у 1-й день + гемцитабін у дозі 1250 мг/м² у 1-й і 8-й дні; повтор через кожні 3 тижні.
^oГемцитабін у дозі 1000 мг/м² у 1-й день + оксаліплатин у дозі 100 мг/м² у 2-й день; повтор через кожні 14 днів.
^pГемцитабін у дозі 1000 мг/м² у 1-й і 8-й дні + карбоплатин (площа під кривою залежності концентрація/час у плазмі (AUC) = 5) у 1-й день; повтор через кожні 3 тижні.
^qЦисплатин у дозі 75 мг/м² + пеметрексед у дозі 500 мг/м² у 1-й день.
^rПеметрексед у дозі 500 мг/м² + карбоплатин (AUC = 5) у 1-й день; повтор через кожні 3 тижні.
^sЦиклофосфамід у дозі 750 мг/м², доксорубіцин у дозі 50 мг/м², вінкристин у дозі 1,4 мг/м² і ритуксимаб у дозі 375 мг/м² у 1-й день; преднізолон у дозі 40 мг/м² у 1-5-й дні; повтор через кожні 21 день.
^tЦиклофосфамід у дозі 750 мг/м², доксорубіцин у дозі 50 мг/м², вінкристин у дозі 1,4 мг/м² і ритуксимаб у дозі 375 мг/м² у 1-й день; преднізолон у дозі 40 мг/м² у 1-5-й дні; повтор через кожні 14 днів.
^uЕтопозид у дозі 100 мг/м² добу у 1-3-й дні, карбоплатин (AUC = 5) у 2-й день та іфосфамід у дозі 5 г/м² за допомогою безлепєрерної інфузії протягом 24 годин, починаючи з 2-го дня; повторювати через кожні 2 тижні.
^vІфосфамід у дозі 2500 мг/м², доксорубіцин (адріаміцин) у дозі 20 мг/м² і дакарбазин у дозі 300 мг/м² у 1-3-й дні; повтор через кожні 4 тижні.
^wІфосфамід у дозі 2500 мг/м², доксорубіцин (адріаміцин) у дозі 20 мг/м² і дакарбазин у дозі 300 мг/м² у 1-3-й дні; повтор через кожні 3 тижні.
^xІфосфамід у дозі 3000 мг/м², доксорубіцин (адріаміцин) у дозі 25 мг/м² і дакарбазин у дозі 400 мг/м² у 1-3-й дні; повтор через кожні 4 тижні.
^y5-Фторурацил у дозі 600 мг/м² в/в, доксорубіцин у дозі 60 мг/м² в/в і циклофосфамід у дозі 750 мг/м² в/в у 1-й день; повтор через кожні 21 день.
^zЛейковорин у дозі 400 мг/м² в/в, 5-фторурацил у дозі 400 мг/м², оксаліплатин у дозі 85 мг/м² в/в, все у 1-й день, далі лейковорин у дозі 2400 мг/м² в/в протягом 46 годин; вводиться через кожні 2 тижні.

лікування. Важливо аналізувати різні рівні оцінки ризику для тих пацієнтів, у кого кінцевою метою терапії є одужання, та тих пацієнтів, хто отримує паліативну допомогу. Загалом при ТІХ доцільно насамперед оцінити основну потребу в ХТ та цілі лікування для конкретного пацієнта. Доцільно також провести клінічну оцінку ризику кровотечі у пацієнта, особливо у випадку, якщо вони попередньо отримували антикоагулянти або інші види терапії, які можуть посилити кровотечу.

Відсутність чітких рекомендацій призвела до того, що сьогодні терапія ТІХ часто ґрунтується на зменшенні відносної

інтенсивності дози хіміопрепаратів та/або відтермінуванні лікування. На жаль, у численних дослідженнях показано, що зменшення відносної інтенсивності дози знижує виживаність без прогресування та загальну виживаність пацієнтів онкологічного профілю (N. Denduluri, 2015; R.K. Hanna, 2013). При цьому у багатьох випадках персистуючої ТІХ навіть значне та багаторазове зменшення відносної інтенсивності дози не дозволяє відновити кількість тромбоцитів до прийнятного рівня. Коли це відбувається, часто необхідний перехід на небажаний режим терапії, а в деяких випадках — відміна лікування.

ТПО як основний регулятор утворення тромбоцитів

ТПО — глікопротеїн, який вважається основним регулятором утворення тромбоцитів (K. Kaushansky, 2016). Він діє через зв'язування зі своїми рецепторами (ТРО-R або c-Mpl) на багатьох гемопоетичних клітинах і чинить свій вплив на більшість стадій росту мегакаріоцитів. Механізм дії ТПО полягає у стимулюванні росту, диференціації та поділу тромбоцитарних прекурсорів (мегакаріоцитів) у кістковому мозку. ТПО також сприяє збереженню тромбоцитів у крові шляхом збільшення виживання тромбоцитів і зменшення їх фагоцитозу макрофагами. Недооціненим ефектом ТПО є те, що він запобігає апоптозу ранніх і пізніх мегакаріоцитів. Це може відігравати важливу захисну роль у пацієнтів, які отримують променеве лікування та ХТ (G. Zauli, 1997).

Умови, які спричиняють зниження рівня тромбоцитів у крові, такі як ТІХ, можуть бути пов'язані зі зниженням продукції ТПО або зі збільшеним розпадом чи зниженою виживаністю тромбоцитів. У таких випадках лікування спрямоване на збільшення рівня тромбоцитів шляхом стимуляції тромбоцитопоезу.

Розвиток клінічно значущих молекул ТПО відбувався у два етапи: ранні рекомбінантні молекули ТПО та нещодавно створені агоністи рецепторів ТПО (D.J. Kuter, 2014). Результати ранніх клінічних досліджень щодо застосування рекомбінантного ТПО при лікуванні багатьох тромбоцитопенічних захворювань були обнадійливими (С.Н. Moskowitz, 2007; S. Vadhan-Raj, 2000). Згодом дослідження були припинені через виявлену перехресну реактивність з ендегеним ТПО, що призводило до медикаментозної тромбоцитопенії (J. Li, 2001).

Другий етап включав розробку молекул ТПО другого покоління — агоністів рецепторів ТПО, таких як роміплостим, ельтромбопаг та аватромбопаг. Ці лікарські засоби не асоціюються з імунологічними ризиками, притаманними препаратам першого покоління, оскільки відрізняються за механізмом дії.

Вважається, що рецептор ТПО існує як неактивний попередньо сформований димер із проксимальним і дистальним гемопоетичним рецепторним доменом (HRD1 і HRD2 відповідно). Після зв'язування ТПО або його аналогів з дистальним відділом HRD2 змінюється конформація рецептора й активується низка шляхів передачі сигналу, які забезпечують збільшення утворення тромбоцитів (рис.). У свою чергу агоністи рецепторів ТПО зв'язуються з трансмембранною ділянкою рецептора та активують багато тих самих шляхів передачі сигналу, проте не конкурують за рецептор з ТПО, що і забезпечує відсутність ризику перехресних реакцій.

Зараз агоністи рецепторів ТПО схвалені регуляторними органами для лікування імунної тромбоцитопенії (H. Al-Samkari, 2019), апластичної анемії (D.M. Townsley, 2017), перипроцедурної тромбоцитопенії у пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки (N.H. Afzal, 2014; A. Nagrebetsky, 2019) та тромбоцитопенії, пов'язаної з противірусною терапією при гепатиті С. Завдяки широкій ефективності щодо багатьох причин тромбоцитопенії агоністи рецепторів ТПО є багатообіцяючим методом лікування при ТІХ. Дійсно, були опубліковані численні результати клінічних досліджень ранньої фази та обсерваційних досліджень, які свідчать про ефективність та безпеку цих препаратів для лікування ТІХ у пацієнтів зі злоякісними пухлинами. Якщо проаналізувати дані попередніх досліджень, найефективнішим препаратом з погляду профілактики ТІХ у пацієнтів онкологічного профілю є пероральний низькомолекулярний агоніст рецепторів ТПО ельтромбопаг.

Ельтромбопаг — перспективна молекула в лікуванні ТІХ

Ельтромбопаг — непептидний низькомолекулярний препарат з групи агоністів рецепторів ТПО, який зв'язується з трансмембранним доменом рецептора ТПО на поверхні

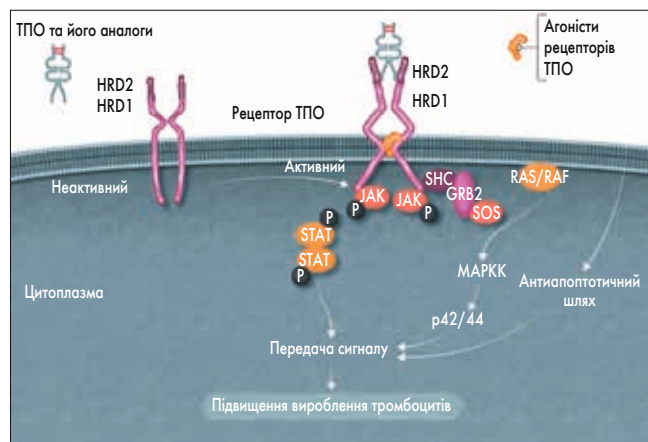


Рис. Механізм дії рекомбінантного ТПО та агоністів рецепторів ТПО

HRD — білок гемопоетичного рецепторного домену; STAT — перетворювач сигналу та активатор транскрипції; JAK — янус-кіназа; GRB2 — білок, зв'язаний з рецептором росту 2 типу; SOS — фактор обміну гуанінових нуклеотидів; RAS — вірус саркоми щурів (мала GTPаза); RAF — швидко розвинена фібросаркома; MAPK — мітогенактивована протеїнкіназа.

Таблиця 2. Результати репрезентативних досліджень (що включали 20 або більше пацієнтів) ельтромбопагу для лікування ТІХ

Дослідження	Характеристика пацієнтів	Режим ХТ	Основні висновки
Kellum та співавт. (2010)	183 пацієнти, які не отримували ХТ, з різними поширеними солідними пухлинами були рандомізовані на дві групи: плацебо або ельтромбопаг (50; 75 або 100 мг). 134 пацієнти завершили щонайменше 2 цикли і їхні дані могли бути оцінені. Рандомізоване дослідження II фази	Карбоплатин і паклітаксел	Первинна кінцева точка (достовірна різниця у зміні кількості тромбоцитів від 1-го дня другого циклу до надіру тромбоцитів у пацієнтів, які отримували ельтромбопаг та плацебо) не досягнута. Пацієнти, які отримували ельтромбопаг, мали вищий рівень тромбоцитів на початку наступних циклів лікування
Winer та співавт. (2015)	26 пацієнтів з раком підшлункової залози були рандомізовані для отримання ельтромбопагу 100 мг або плацебо. Рандомізоване дослідження I фази	Гемцитабін у монорежимі або гемцитабін + цисплатин чи карбоплатин	Середній надир тромбоцитів значно вищий у пацієнтів, які отримували ельтромбопаг. Зниження дози ХТ або затримки лікування відбулися у 50% пацієнтів, які отримували плацебо, проти 14% пацієнтів, котрі отримували ельтромбопаг
Winer та співавт. (2017)	75 пацієнтів з різними солідними пухлинами були рандомізовані для отримання ельтромбопагу 100 мг або плацебо; лише 26 з них завершили заплановану кількість циклів. Рандомізоване дослідження II фази	Гемцитабін у монорежимі або гемцитабін + цисплатин чи карбоплатин	Пацієнти, які отримували ельтромбопаг, мали вищий рівень тромбоцитів, нижчу частоту ТІХ, швидше відновлення кількості тромбоцитів і меншу частоту знижень дози/затримок лікування або пропущених доз через тромбоцитопенію
Zhu та співавт. (2017)	Загалом до дослідження було включено 153 пацієнти з ТІХ 3/4 ступеня тяжкості. Пацієнтів рандомізували на три групи залежно від призначеної терапії: група ельтромбопагу (n=51), група агоніста рецепторів ТПО (n=50) та контрольна група без медикаментозного лікування (n=52)		У групах ельтромбопагу та агоніста рецепторів ТПО реєстрували найвищі показники тромбоцитів, нижчу частоту кровотеч та потреби в переливанні тромбоцитів порівняно з контрольною групою. Побічні явища, пов'язані з лікуванням, зареєстровані у 7 (13,7%) і 6 (12,0%) пацієнтів у групах ельтромбопагу та агоніста рецепторів ТПО відповідно, усі вони були легкими та мінущими

клітин-попередників тромбоцитів і забезпечує підвищення вироблення тромбоцитів у кістковому мозку та їх релізу у кровотік. Важливо відмітити, що ельтромбопаг не конкурує з ТПО за зв'язування з рецептором, оскільки зв'язується з іншим сайтом на рецепторі. Це дає йому можливість стимулювати гемопоетичні стовбурові клітини та сприяти їх диференціації у тромбоцитарні прекурсорі, не конкуруючи при цьому з ендегеним ТПО (H. Al-Samkari, 2021).

У дослідженні щодо профілактики ТІХ (NCT00102726) 183 пацієнти повторно отримували плацебо або ельтромбопаг у дозах 50; 75 або 100 мг у 2-11-й день протягом щонайменше двох 21-денних циклів ХТ. Згідно з отриманими результатами, ельтромбопаг добре переносився; первинна кінцева точка (різниця в кількості тромбоцитів від 1-го дня до надіру тромбоцитів у циклі 2) не була досягнута, але кількість тромбоцитів після надіру була вищою у групі ельтромбопагу для циклів 1 і 2, ніж у пацієнтів у групі плацебо (A. Kellum, 2010). Основні дослідження використання ельтромбопагу при ТІХ представлені в таблиці 2.

В іншому дослідженні II фази вивчали ефективність ельтромбопагу для профілактики ТІХ у пацієнтів, які отримували тільки гемцитабін (42 пацієнти) або гемцитабін з карбоплатином чи цисплатином (32 пацієнти) протягом шести циклів ХТ. Пацієнти були рандомізовані (1:2) для отримання плацебо або ельтромбопагу 100 мг/добу протягом 5 днів до і ще раз щодня протягом 5 днів після ХТ (E.S. Winer, 2017). Згідно з отриманими даними, застосування ельтромбопагу добре переносилося без підвищеного ризику тромбозу. Пацієнти, які отримували ельтромбопаг, мали дещо нижчу частоту тромбоцитопенії 3/4 ступеня (27/50 (54%) проти 16/23 (70%)) і дещо вищу кількість тромбоцитів, ніж пацієнти, котрі отримували плацебо. Зафіксовано менше випадків зниження дози хіміопрепаратів, затримки введення дози та пропущених доз через тромбоцитопенію у 2-6-му циклах (15/38 (39%), ніж плацебо (10/19 (53%)).

У багатьох дослідженнях було продемонстровано безпеку та хорошу переносимість ельтромбопагу у пацієнтів з онкогематологічною патологією, у тому числі й після виконання аутологічної трансплантації (D. Rivera, 2018). У нещодавно проведеному дослідженні S. Paul та співавт. (2018) оцінювали ефективність ельтромбопагу як засобу для лікування тромбоцитопенії у пацієнтів із хронічним лімфоцитарним лейкозом. Результати дослідження продемонстрували ефективність ельтромбопагу щодо підвищення рівня тромбоцитів, частота відповіді склала 82% (S. Paul, 2018).

Висновки

Ельтромбопаг — нова перспектива лікування ТІХ у пацієнтів онкологічного профілю. Механізм його дії, який відрізняється від рекомбінантного ТПО, сприяє стимуляції гемопоетичних стовбурових клітин і відновленню рівня тромбоцитів. Для підтвердження ефективності та безпечності ельтромбопагу в цій популяції пацієнтів необхідні додаткові клінічні дослідження та спостереження. Однак наразі ельтромбопаг є перспективною опцією лікування ТІХ та може бути розглянутий у режимі лікування пацієнтів з онкологічними захворюваннями.

Література

- Kuter D.J. Treatment of chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with non-hematologic malignancies. *Haematologica*. 2022 June; 107 (6). <https://doi.org/10.3324/haematol.2021.279512>.
- Gao A., Zhang L., Zhong D. Chemotherapy-induced thrombocytopenia: literature review. *Discover Oncology*. 2023; 14. <https://link.springer.com/article/10.1007/s12672-023-00616-3>.
- Al-Samkari H. Thrombopoietin receptor agonists for chemotherapy-induced thrombocytopenia: a new solution for an old problem. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2022 (1): 286-295. <https://doi.org/10.1182/hematology.2022000374>.

Підготувала Анна Хиць

ЕЛЬТРОМБОПАГ-ВІСТА
НОВІ МОЖЛИВОСТІ В ЛІКУВАННІ ТРОМБОЦИТОПЕНІЇ

Інформація про лікарський засіб Ельтромбопаг-Віста для фахівців охорони здоров'я для застосування в професійній діяльності.
Діюча речовина: ельтромбопаг; 1 таблетка містить 25 або 50 мг ельтромбопагу (у формі ельтромбопагу оламіну). Фармакотерапевтична група. Антигеморагічні засоби, системні гемостатики. Код АТХ B02B X05. Показання. Для лікування пацієнтів із хронічною імунною (ідіопатичною) тромбоцитопенією пурпурою (ІТП) віком від одного року, які не піддаються лікуванню іншими лікарськими засобами (наприклад, кортикостероїдами, імуноглобулінами). Для лікування тромбоцитопенії у дорослих пацієнтів із хронічним вірусним гепатитом С (ВГС), якщо ступінь тромбоцитопенії є головним чинником, що заважає розпочати або обмежує можливість продовжувати оптимальну терапію на основі інтерферону. Для лікування дорослих пацієнтів з набутотою апластичною анемією тяжкого ступеня (ТАА), які не піддавалися попередній імуносупресивній терапії або важко піддавалися попередньому лікуванню та не підходять для трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин. Протипоказання. Гіперчутливість до ельтромбопагу або будь-якого іншого компонента лікарського засобу. Див. Інструкцію. Спосіб застосування та дози. Режим дозування є індивідуальним і ґрунтується на кількості тромбоцитів у кожного пацієнта і особливості захворювання. Метою лікування ельтромбопагом є не нормалізація кількості тромбоцитів. Спосіб введення. Пероральне застосування. Таблетки слід приймати щонайменше за дві години до або через чотири години після вживання будь-яких продуктів, таких як антациди, молочні продукти (чи інші продукти, що містять кальцій) або мінеральні добавки, що містять polyvalent катіони (наприклад, залізо, кальцій, магній, алюміній, селен і цинк). Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. Синтон Хіспанія, С. Л. / Synthon Hispania, S.L. Перед застосуванням уважно ознайомитись з інструкцією. Зберігати в місцях, недоступних для дітей. РП МОЗ України №UA/19832/01/01 і №UA/19832/01/02.

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



НОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Підхід «два до одного» для посилення імунотерапії меланоми

Нове дослідження університету Sanford Burnham Prebys допомогло зрозуміти, як меланома «ухиляється» від імунної системи, що може пришвидшити розробку майбутніх методів лікування цієї хвороби. У дослідженні показано, що білок, активний в імунних клітинах, також активний у клітинах меланоми і сприяє росту пухлини. Висновки, опубліковані в журналі Science Advances, свідчать про те, що націлювання на цей білок може завдати потужного подвійного удару меланомі.

Зараз імунотерапія є першою лінією лікування в онкології, але її успіх обмежений, оскільки багато видів раку або не реагують на неї, або із часом розвивають стійкість. Щоб знайти шляхи посилення імунотерапії при меланомі, дослідницька група проаналізувала дані про пухлини пацієнтів з метою ідентифікації генів, які беруть участь у розвитку відповіді на лікування. Це сприяло ідентифікації білка NR2F6, що допомагає злякисним новоутворенням «ховатися» від імунної системи. Цей білок виявлено не лише в пухлинах, а й у прилеглих неракових клітинах. Часто поза новоутвореннями білок має протилежну дію порівняно із дією усередині пухлини. У випадку NR2F6 було виявлено, що він викликає однакові зміни в пухлині та прилеглих тканинах, це вказує на синергічний ефект. Отже, лікування, яке блокує активність цього білка, може бути вдвічі ефективнішим.

Щоб підтвердити свої висновки, дослідники видалили у мишей білок NR2F6 як у пухлинах меланоми, так і в їхньому оточенні. Це значно пригнічувало ріст меланоми порівняно з тим, коли цей ефект виникав або тільки в пухлині, або тільки в її мікрооточенні. Реакція ракових клітин на імунотерапію також була посилена після втрати NR2F6

як у пухлинах, так і в прилеглих клітинах. Це свідчить про те, що NR2F6 допомагає меланомі уникнути впливу імунної системи, а без цього білка організм може самостійно пригнічувати ріст злякисного новоутворення.

<https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.adf6621>

Прогестерон і рак молочної залози – механізм дії і перспективи

Рак молочної залози є одним із найпоширеніших видів раку у світі, який становить близько 25% усіх онкологічних захворювань у жінок. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, приблизно 685 000 жінок померли від раку молочної залози у 2020 р., що робить його п'ятою провідною причиною смерті від онкозахворювань. Крім того, ориєнтовно 1 з 8 жінок у світі схильна до розвитку хвороби протягом життя. Рівень смертності пацієнтів із цим захворюванням змінюється залежно від різних факторів, таких як вік, репродуктивні фактори, стадія захворювання та доступ до відповідного лікування. Хірургічне видалення первинної пухлини часто є першою лінією лікування пацієнтів з операбельною або ранньою стадією раку молочної залози.

Клінічні дані свідчать про те, що жінки з раком молочної залози, яким виконали хірургічну резекцію під час лютеїнової фази менструального циклу, мають вищу виживаність, ніж ті, яким хірургічне втручання проведено під час інших фаз. Цей терапевтичний ефект можна розцінювати як профілактичний вплив підвищеного рівня прогестерону під час лютеїнової фази. Щоб перевірити гіпотезу, у рандомізованому клінічному дослідженні пацієнтам із операбельним раком молочної залози перед операцією вводили одну дозу гідроксипрогестерону для імітації лютеїнової фази.

Некодуєчі РНК, зокрема DSCAM-AS1, відіграють регуляторну роль у протидії геномним ефектам разом з активацією гена кінази SGK1. Індукована прогестероном модифікація геномного зв'язування рецептора прогестерону та рецептора естрогену також бере участь в організації передачі сигналу естрогену при раку молочної залози, запобіганні міграції й інвазії клітин і покращенні результатів для пацієнтів. Команда продовжує висвітлювати роль прогестерону в резистентності до ендокринної терапії, що сприятиме розвитку нових варіантів лікування для пацієнтів як із гормоночутливою формою раку молочної залози, так і стійкістю до стандартної ендокринної терапії.

Загалом, хоча передопераційне введення гідроксипрогестерону є обнадійливою стратегією для покращення прогнозу пацієнтів із раком молочної залози, вивчення механізму дії прогестерону у разі онкологічної патології залишається важливою ланкою досліджень, яка має великі перспективи для покращення результатів лікування.

<https://www.oncotarget.com/article/28455/text/>

Позаклітинні везикули – новий спосіб діагностики раку яєчника

У дослідженні, проведеному в університеті Нагоя в Японії, виявлено три раніше не відомі мембранні білки раку яєчника. Застосовуючи унікальну технологію, що складається з нанодротинів із полікетоновим покриттям, вченим вдалося ідентифікувати білки, які в майбутньому можуть використовуватися як нові біомаркери раку яєчника. Результати дослідження опубліковані в журналі Science Advances.

Відкриття нових біомаркерів є важливим для виявлення раку яєчника, оскільки хворобу важко ідентифікувати на ранніх стадіях, коли її найпростіше лікувати. Одним із підходів до діагностики цієї патології є пошук

позаклітинних везикул (EV) – особливо невеликих білків, що виділяються пухлинами та називаються екзосомами. Оскільки ці білки розміщуються поза раковою клітиною, їх можна виділити з рідин організму, таких як кров, сеча та слина. Вдалося встановити, що малі та середні/великі EV із серозної карциноми високого ступеня злякисності, найпоширенішого типу раку яєчника, складаються із різних молекул. Подальше дослідження показало, що малі EV є більш придатними як майбутні біомаркери, ніж середні та великі типи.

Після ідентифікації білків дослідники пробували визначити можливість захоплення везикул таким чином, щоб визначити наявність раку. Для цього об'єднали свої зусилля із вченими на чолі з доктором Інокумою з Японського науково-технічного агентства для створення нанодротинів із полікетонним ланцюговим покриттям. Хоча полікетони є абсолютно новим матеріалом для покриття нанодротинів, зрештою вони найкраще себе зарекомендували, й ця технологія стала оптимальною для відділення екзосом від зразків крові.

Таким чином, здобуті результати свідчать про те, що EV можна використовувати як біомаркери для діагностики раку яєчника, а також як прогностичні маркери ефективності специфічної терапії. Це дає змогу оптимізувати терапевтичну стратегію при раку яєчника, зокрема, такі маркери можуть бути корисними для застосування персоналізованої медицини.

<https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.ade6958>

Ще більше новин на спеціалізованому медичному порталі



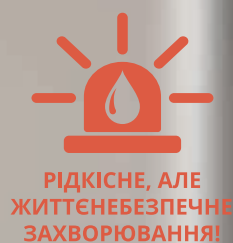
ВІСНИК online

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!





РІДКІСНЕ, АЛЕ
ЖИТТЕНЕБЕЗПЕЧНЕ
ЗАХВОРЮВАННЯ!

АНОМАЛЬНА КРОВОТЕЧА?
НЕ ЗВОЛІКАЙТЕ!
НАПРАВТЕ ДО ГЕМАТОЛОГА!

ВПІЗНАЙТЕ СИМПТОМИ —

ВРЯТУЙТЕ ЖИТТЯ!¹⁻⁴

Набута гемофілія А

ПОСИЛАННЯ:

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

БІЛЬШЕ ІНФОРМАЦІЇ НА САЙТІ:



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

C-ANPROM/UA/FEI/0004

