

Онкологія

Гематологія

Хіміотерапія



№ 5 (84) 2023 р.
10 200 примірників*
Передплатний індекс 37634

Конференція

Сучасні підходи до діагностики і лікування метастатичного кастраційно-резистентного раку передміхурової залози

Читайте на сторінці 17

Доктор медичних наук,
професор
Наталія Володько

«Гнатишаківські читання 2023»: мультидисциплінарний підхід в комбінованому лікуванні раку шлунка та підшлункової залози

Читайте на сторінці 28

Кандидат медичних наук
Ярослав Шпарик

Новини з конгресу
ESMO-2023

Читайте на сторінці 10

Конференція

PRIME PEDIATRICS 2023: актуальні питання дитячої онкології та надання паліативної допомоги в Україні

Читайте на сторінці 40

Рекомендації

Зниження ризику й скринінгові дослідження при синдромі спадкового раку грудної залози та яєчника: базові клінічні положення ESMO

Читайте на сторінці 32

КІТРУДА®
(пембролізумаб) інфузія 100 мг, МСД

MSD
MSD Oncology

КЛЮЧ ДО БІЛЬШИХ МОЖЛИВОСТЕЙ У ЛІКУВАННІ ВАШИХ ПАЦІЄНТІВ: КІТРУДА® ПОКАЗАНА ДЛЯ ЛІКУВАННЯ 18 ТИПІВ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН¹



Посилання: 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Кітруда®, Р.П. № UA/116209/01/01.

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 (пембролізумаб) 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 шляхом катаболізму, метаболічні взаємодії з іншими препаратами не очікуються. **Передозування.** Немає інформації про передозування пембролізумабу. У разі передозування слід ретельно спостерігати за станом пацієнта щодо виникнення ознак або симптомів побічних реакцій та розпочати відповідне симптоматичне лікування. **Побічні реакції.** Імуноопосередковані побічні реакції, які можуть бути тяжкими або летальними, можуть виникати в будь-якій системі органів або тканинах і вражати більше ніж одну систему організму одночасно. Імуноопосередковані побічні реакції можуть виникнути в будь-який час після початку лікування антитілами, що блокують PD-1/PD-L1. Препарат Кітруда® може бути причиною розвитку: імуноопосередкованого пневмоніту, імуноопосередкованого коліту, гепатотоксичності та імуноопосередкованого гепатиту, імуноопосередкованих ендокринопатій (наднирковозалозної недостатності, гіпофізиту, порушень функції щитовидної залози, цукрового діабету 1 типу), імуноопосередкованого нефриту і порушення функції нирок, імуноопосередкованих дерматологічних побічних реакцій. **Побічні реакції, пов'язані з проведенням інфузії:** препарат Кітруда® може бути причиною розвитку тяжких або загрозованих для життя побічних реакцій, пов'язаних з проведенням інфузії, включаючи гіперчутливість і анафілаксію, про що повідомлялося у 0,2 % із 2799 пацієнтів, які отримували цей лікарський засіб. **Ембріофетальна токсичність:** препарат Кітруда® може негативно впливати на плід при застосуванні вагітним жінкам. Необхідно проконсультувати жінку щодо потенційного ризику для плода. Слід проконсультувати жінку репродуктивного віку щодо використання високоефективних засобів контрацепції у період лікування препаратом Кітруда® і протягом 4 місяців після введення останньої дози. **Діти.** Безпеку та ефективність препарату Кітруда® як монотерапії встановлено для дітей з меланомою, cHL, PMBCL, MCC, пухлиною з MSH-H та раком з TMB-H. Застосування препарату Кітруда® дітям за цими показаннями підтверджено доказами належного рівня і добре контрольованих досліджень застосування препарату Кітруда® дорослим з додатковими даними фармакокінетики та безпеки у дітей. **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.** Пембролізумаб може мінімально впливати на здатність керувати транспортним засобом і користуватися іншими механізмами. Після застосування пембролізумабу повідомлялося про втому. **Виробник.** Мерк Шпарп і Доум Б.В., Нідерланди/Merck Sharp & Dohme B.V., the Netherlands. **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** Ваардервег 39, 2031 БН Хаарлем, Нідерланди/Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, the Netherlands. **Реєстраційне посвідчення:** UA/16209/01/01. Наказ МОЗ України №1134 від 21.06.2023. **Термін дії РП:** 02.07.2022 по 02.07.2027. 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. Матеріал призначений виключно для фахівців сфери охорони здоров'я. Для розповсюдження/демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів. Для розміщення в спеціалізованих медичних виданнях. Для розповсюдження електронною поштою. Для повідомлення про небажані явища при застосуванні лікарських засобів компанії MSD, зателефонуйте нам за номером +38 044 393 74 80 або напишіть на pharmacovigilance.ukraine@cis@merck.com. Якщо у Вас виникли питання з медичної інформації про продукцію компанії MSD, напишіть нам на dproc.ukraine.cis@merck.com. Матеріал затверджений: листопад 2023. Матеріал дійсний до: листопад 2025. Авторські права © [2023] ТОВ «МСД Україна». Всі права захищені. 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-KEY-00442

MSD

МОЖЛИВІСТЬ ПЕРЕОСМИСЛИТИ

Перший і єдиний PARP-інгібітор, схвалений для пацієнтів з раннім HER2-негативним раком грудної залози із гермінальними мутаціями генів BRCA^{1,2}

Лінпарза показана як монотерапія чи у комбінації з ендокринною терапією для ад'ювантного лікування дорослих пацієнтів із гермінальними мутаціями гена BRCA1/2, які мають HER2-негативний рак молочної залози на ранній стадії з високим ступенем ризику і раніше отримували неoad'ювантну чи ад'ювантну хіміотерапію¹

На **42%**

зниження ризику інвазивного рецидиву або смерті у порівнянні з плацебо
BP=0,58; (99,5% ДІ: 0,41-0,82; P<0,001)³

На **32%**

зниження ризику смерті у порівнянні з плацебо
Статистично значуще покращення загальної виживаності
BP=0,68; (98,5% ДІ: 0,47-0,97; P=0,009)⁴

BP – відносний ризик; ДІ – довірчий інтервал. * У пацієнтів із раннім HER2-негативним раком грудної залози з гермінальними мутаціями генів BRCA.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЛІНПАРЗА (LYNPARZA), затверджена Наказом МОЗ України №2759 від 30.11.2020. Зміни внесені Наказом МОЗ України №937 від 23.05.2023. Реєстраційні посвідчення UA/14747/02/01 та UA/14747/02/02. Термін дії РП з 30.11.2020 до 30.11.2025; 2. МОЗ України. Департамент фармацевтичної діяльності. Державний експертний центр МОЗ України. Державний реєстр лікарських засобів України <http://www.drz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument>. Останнє звернення 02.06.2023 року; 3. Tutt ANJ et al. Adjuvant olaparib for patients with BRCA1- or BRCA2-mutated breast cancer. N Engl J Med. 2021; 384(25):2394-2405; 4. Tutt ANJ et al. Pre-specified event driven analysis of overall survival (OS) in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib (OL) in germline BRCA1/2 mutation (gBRCAm) associated breast cancer. Oral Presentation. Presented at the 2022 ESMO Virtual Plenary Session, 16-18 March 2022.

Коротка інформація щодо медичного застосування препарату ЛІНПАРЗА (олапариб). Склад: діюча речовина: олапариб; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 100 мг або 150 мг олапарibu. **Фармакотерапевтична група:** антинеопластичні засоби, інші антинеопластичні засоби. Код АТХ L01X X46. **Фармакологічні властивості.** Олапариб – це потужний інгібітор ферментів полі (АДФ-рибоза)- полімераз людини (PARP-1, PARP-2 і PARP-3), який пригнічує ріст певних клітинних ліній пухлин *in vitro* та ріст пухлин *in vivo* при застосуванні окремо або у комбінації з традиційними лікарськими засобами хіміотерапії. **Показання.** **Рак яєчників.** Лінпарза показана як монотерапія для: підтримуючого лікування дорослих пацієнток з поширеним (III і IV стадії за класифікацією Міжнародної федерації акушерства та гінекології [FIGO]) епітеліальним раком яєчників, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності з мутацією гена BRCA1/2 (гермінальною та/або соматичною), в яких досягнута відповідь (повна або часткова) після завершення першої лінії хіміотерапії із застосуванням препаратів платини; підтримуючого лікування дорослих пацієнток з чутливим до препаратів платини рецидивуючим епітеліальним раком яєчників, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності, в яких є відповідь (повна або часткова) на хіміотерапію із застосуванням препаратів платини. Лінпарза у комбінації з бевацизумабом показана для: підтримуючого лікування дорослих пацієнток із поширеним (III і IV стадії за класифікацією Міжнародної федерації акушерства та гінекології [FIGO]) епітеліальним раком яєчників, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності, в яких досягнута відповідь (повна або часткова) після завершення першої лінії хіміотерапії із застосуванням препаратів платини у комбінації з бевацизумабом та у яких рак пов'язаний з позитивним статусом дефіциту гомологічної рекомбінації (HRD), що визначається мутацією гена BRCA1/2 та/або геномною нестабільністю. **Рак молочної залози.** Лінпарза показана як монотерапія чи у комбінації з ендокринною терапією для ад'ювантного лікування дорослих пацієнтів із гермінальними мутаціями гена BRCA1/2, які мають HER2-негативний рак молочної залози на ранній стадії з високим ступенем ризику і раніше отримували неoad'ювантну чи ад'ювантну хіміотерапію; засіб монотерапії для лікування дорослих пацієнтів з гермінальними мутаціями гена BRCA1/2, в яких є HER2-негативний місцевопоширений або метастатичний рак молочної залози. Пацієнтам раніше мало проводитися лікування антрациклінами і таксанами у складі (не)ад'ювантної терапії або терапії метастатичного ураження, за винятком випадків, коли пацієнти не підходили для такого лікування. У пацієнтів з гормон-рецептор-позитивним раком молочної залози також мало бути прогресування захворювання під час або після проведення їм попередньої ендокринної терапії, або вони повинні вважатися такими, кому не підходить ендокринна терапія. **Рак передміхурової залози.** Лінпарза показана як монотерапія для лікування дорослих пацієнтів із метастатичним кастраційно-резистентним раком передміхурової залози та мутаціями гена BRCA1/2 (гермінальною та/або соматичною), в яких відбулося прогресування після попереднього застосування нового гормонального препарату. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин. Годування груддю в період лікування та протягом 1 місяця після прийому останньої дози. Дивись повну інструкцію для медичного застосування. Побічні реакції Побічними реакціями, що найчастіше спостерігалися в клінічних дослідженнях у пацієнтів, які отримували монотерапію лікарським засобом Лінпарза (≥ 10%), були нудота, втома, анемія, блювання, діарея, зниження апетиту, головний біль, кашель, дисгевзія, задишка, нейтропенія, запаморочення, диспепсія, лейкопенія та тромбоцитопенія. Коли Лінпарза застосовується у комбінації з бевацизумабом, профіль безпеки, як правило, узгоджується з профілем безпеки кожного з зазначених препаратів при їх використанні як монотерапії. **Спосіб застосування й дози.** Дивись повну інструкцію для медичного застосування. Рекомендована доза лікарського засобу Лінпарза при монотерапії або у комбінації з бевацизумабом – 300 мг (дві таблетки по 150 мг) два рази на добу, що є еквівалентним сумарній добовій дозі 600 мг. Для зменшення дози можна приймати таблетки по 100 мг. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Доза, рекомендована для застосування лікарського засобу Лінпарза як засобу монотерапії, не підходить для її застосування в комбінації з мієлосупресивними протипухлинними лікарськими засобами. Дивись повну інструкцію для медичного застосування. Для отримання детальнішої інформації перед призначенням необхідно ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. **Категорія відпуску.** За рецептом. Упаковка. По 8 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, в блістері; по 7 блістерів в картонній коробці. **Реєстраційні посвідчення** UA/14747/02/01 та UA/14747/02/02. Термін дії РП з 30.11.2020 по 30.11.2025. **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-якій з продуктів компанії АстраЗенека, будь ласка, повідомте про це в ТОВ «АстраЗенека Україна» одним із наведених нижче способів. Це можливо за телефоном: +38 044 39152 82 (запросити відповідального за фармаконагляд) або електронною поштою PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com. Також, Ви можете повідомити нам дану інформацію за посиланням: <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть мову та опцію - «повідомити про побічну реакцію»). Запити, що стосуються медичної інформації, направляйте, будь ласка, за адресою <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть опцію «запит медичної інформації»). Також, запит можна відправити електронною поштою: Ukraine-MedInfo@astrazeneca.com. Текст складено згідно з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Лінпарза, затвердженою Наказом МОЗ України №2759 від 30.11.2020 зі змінами згідно Наказу МОЗ України № 937 від 23.05.2023. ЛІНПАРЗА – торговельна марка, власність компанії АстраЗенека. © AstraZeneca 2023.

За повною інформацією звертайтеся до ТОВ «АстраЗенека Україна», 04050, м. Київ, вул. Сім'ї Прахових, 54, 5 поверх, тел.: +38 044 391 52 82, факс: +38 044 391 52 81.

BRCA-асоційований рак грудної залози: оптимізація діагностики та лікування відповідно до сучасних даних

Рак грудної залози (РГЗ) залишається найпоширенішим онкологічним захворюванням у жіночого населення. У 5-7% випадків він має спадковий характер і пов'язаний з мутаціями у генах BRCA1 та BRCA2. Такі пухлини характеризуються агресивним перебігом, молодим віком пацієнок, високою ймовірністю розвитку метастазів та рецидиву. У рамках другої секції конференції «РГЗ. Майбутнє сьогодні» було висвітлено сучасні аспекти персоналізованого ведення пацієнок з РГЗ з фокусом на важливості генетичного тестування та можливостях цільової терапії.



Другу секцію конференції з питань сучасної онкології відкрила **Любов Андріївна Сивак, доктор медичних наук, професор, клінічний онколог, керівниця відділу солідних пухлин ДНП «Національний інститут раку» (м. Київ)** доповіддю «BRCA-асоційований РГЗ: які особливості його перебігу?».

— Мутації генів BRCA визначаються як найпоширеніші при спадковому РГЗ (D.G. Evans, 2018; Breast Cancer Association Consortium, 2021). Пацієнти з BRCA-асоційованим РГЗ становлять унікальну щодо характеристик пухлини популяцію (Z. Varetta, 2016; Y. Song, 2020). Насамперед відзначаються дуже високі темпи росту злоякісного новоутворення. Так, подвоєння розмірів пухлини відбувається вдвічі швидше при BRCA-асоційованому РГЗ, ніж у пацієнок, які не є носіями таких аномалій (M.M. Tilanus-Linthorst, 2005). Це пов'язано зі специфічними генетичними дефектами, що призводять до неконтрольованої проліферації клітин.

За результатами ретроспективного аналізу у пацієнтів з гермінальними мутаціями генів BRCA (gBRCAm) частіше виявляли вищий ступінь злоякісності пухлини порівняно з пацієнтами з мутаціями BRCA «дикого» типу (BRCAwt; M. Aleskandarany, 2015). Крім того, у пацієнтів з gBRCAm відзначено також вищий рівень маркера проліферації (поділу) клітин (Ki-67). При аналізі багаточислової французької бази даних хворих на РГЗ виявлено, що пацієнти з gBRCAm частіше (p=0,008) мають ≥3 вогнищ метастазування, ніж пацієнти з BRCAwt або особи, яким не проводили тестування (A. Mailliez, 2021).

Сучасні дані свідчать, що пацієнтам з gBRCAm зазвичай діагноз РГЗ встановлюють у молодшому віці, ніж тим, у кого захворювання є спорадичним. Середній вік на момент встановлення діагнозу складає від 35 до 44 років при мутаціях гена BRCA1, 40-45 років при мутаціях гена BRCA2, тоді як у разі спорадичного РГЗ (не пов'язаний з мутаціями BRCA) він становить 54 роки (N. Mavaddat, 2012; S. Becourt, 2018; F. Fostira, 2016).

Характерною ознакою РГЗ з мутаціями BRCA є схильність до раннього метастазування, частіше спостерігаються віддалені метастази в головному мозку, кістках, печінці, легенях. Також відзначається високий ризик (до 40%) розвитку пухлини у контралатеральній залозі після органозбережної операції порівняно з пацієнтами з РГЗ і BRCAwt (M.L. Riis, 2021; E. Molina-Montes, 2016; V. Giannakeas, 2021).

Отже, пацієнти з BRCA-асоційованим РГЗ становлять окрему групу, якій притаманні агресивна форма захворювання, його початок у більш молодому віці, вищий ризик метастазування та рецидивів. Саме тому тестування та виявлення спадкових мутацій набуває такого великого значення для подальшої оптимізації лікування та моніторингу пацієнтів цієї групи.



Ярослав Васильович Шпарик, кандидат медичних наук, доцент, завідувач відділення хіміотерапії КНП ЛОР «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр» представив доповідь «Новий етап у персоналізованій терапії раннього РГЗ: чи є шанс на виліковування?».

— У носіїв мутацій BRCA1/2 ризик прогресування захворювання та метастазування після стандартного лікування значно вищий. Зокрема, BRCA-асоційований РГЗ характеризується агресивнішим фенотипом, вищим ризиком рецидиву, ніж за відсутності мутацій у цьому гені. Саме тому виявлення мутацій гена BRCA вкрай важливе для подальшої оптимізації терапії. За сучасними рекомендаціями, BRCA-статус допомагає прийняти рішення про хірургічне втручання та медикаментозну терапію.

У настановах Європейського товариства медичної онкології та Європейської школи онкології (ESMO/ESO) зазначено, що тестування на gBRCAm слід пропонувати пацієнтам із раннім РГЗ у групах високого ризику (C. Sessa, 2023). Відповідно до рекомендацій Національної онкологічної мережі США (NCCN), тестування клінічно показане пацієнтам ≤50 років та пацієнтам з обтяженим сімейним анамнезом при наявності тричі негативного раку грудної залози (ТНРГЗ), множинного первинного РГЗ, лобулярного РГЗ, РГЗ у чоловіків та пацієнтам єврейського походження (ашкеназі; F. Cardoso, 2019; NCCN, 2023).

У багаточисловому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні III фази OlympiA оцінювали ефективність застосування інгібітора полі(АДФ-рибози)-полімераз людини (PARP) олапарибу проти плацебо в ад'ювантній терапії РГЗ за відсутності людського епідермального фактора росту (HER2-), з наявністю gBRCAm і високим ризиком рецидиву (A.N.J. Tutt, 2021). Пацієнти мали завершити принаймні 6 циклів неад'ювантної чи ад'ювантної хіміотерапії

(ХТ), яка складалася з антрациклінів, таксанів чи обох класів препаратів. Дозволялася попередня терапія препаратами платини з приводу попереднього раку (наприклад, раку яєчника) чи ад'ювантна або неад'ювантна терапія з приводу РГЗ. Критерії відбору до дослідження: gBRCAm1/2, РГЗ II-III стадії, HER2- (HR+ або ТНРГЗ), проходження місцевого лікування та ≥6 циклів неад'ювантної чи ад'ювантної ХТ на основі антрациклінів та/або таксанів.

Пацієнтів розподілили на 2 групи для отримання стандартного первинного лікування, що включало хірургічне втручання до або після 6 циклів і більше неад'ювантної/ад'ювантної ХТ з променевою терапією чи без такої. Після завершення місцевого лікування і системної терапії пацієнтів рандомізували у групи для отримання додаткової ад'ювантної терапії олапарибом у дозі 300 мг 2 рази на добу (n=921) або плацебо (n=915) протягом 1 року. Стратифікацію хворих проводили за гормональним статусом пухлини, типом попередньої ХТ (неад'ювантна чи ад'ювантна) та фактом застосування препаратів платини. Терапія тривала 1 рік або до прогресування захворювання чи розвитку неприйнятної токсичності. Пацієнти з HR+ пухлинами отримували також ендокринну терапію. Централізований аналіз на gBRCAm1 використувували для встановлення придатності пацієнта до участі в дослідженні. Загалом з 1836 учасників, включених у дослідження OlympiA, у 1623 були підтверджені gBRCAm1.

Первинною кінцевою точкою була виживаність без ознак інвазивного захворювання (ВБОІЗ), що становила час від рандомізації до дати розвитку першого рецидиву (рецидив визначався як інвазивний локорегіональний, віддалений рецидив, інвазивний контралатеральний РГЗ, новий рак чи смерть з будь-якої причини). До вторинних кінцевих точок належали загальна виживаність (ЗВ), виживаність без ознак віддаленого метастазування, що визначалася як час від рандомізації до підтвердження першого віддаленого рецидиву РГЗ.

Результати дослідження продемонстрували статистично достовірне покращення ВБОІЗ у групі олапарибу порівняно з групою плацебо. Прийом олапарибу зменшував ризик інвазивного рецидиву або смерті на 42% порівно з плацебо (відношення ризиків – ВР – 0,58; 99,5% довірчий інтервал – ДІ – 0,41-0,82; p<0,0001). Трирічна ВБОІЗ у групі олапарибу становила 85,9%, тоді як у групі плацебо – 77,1% із різницею 8,8% (95% ДІ 4,5-13,0). Чотирирічна ВБОІЗ у групі олапарибу складала 82,7%, у групі плацебо – 75,4%, тобто різниця становила 7,3% (95% ДІ 3,0-11,5) на користь олапарибу.

Відповідно до результатів дослідження OlympiA, застосування олапарибу в ад'ювантній терапії пацієнтів з BRCA-асоційованим РГЗ і високим ризиком рецидиву продемонструвало позитивний вплив на ЗВ, зокрема досягнуто статистично значущого поліпшення ЗВ. Різниця показників 4-річної ЗВ у досліджуваних групах дорівнювала 3,4% на користь олапарибу (рис.).

Результати дослідження OlympiA з використанням олапарибу у пацієнтів з BRCA-асоційованим РГЗ мають багато спільного з такими історичними дослідженнями HERA, яке вперше продемонструвало ефективність трастузумабу в ад'ювантній терапії HER2-позитивного РГЗ (D. Cameron, 2017). Відповідно до отриманих результатів, абсолютну користь в 6,0% щодо виживаності без ознак захворювання отримали пацієнти при використанні трастузумабу протягом 1 року. Незважаючи на відносно невелику перевагу, отримані результати радикально змінили клінічну практику: трастузумаб став стандартом лікування HER2-позитивного РГЗ. У дослідженні OlympiA олапариб знижував ризик інвазивного рецидиву на 42%, абсолютна різниця у 3-річній виживаності складала вражаючі 7,3%. Враховуючи ці дані, олапариб має усі шанси повторити успіх трастузумабу та радикально змінити парадигму ад'ювантної терапії BRCA-асоційованого РГЗ.

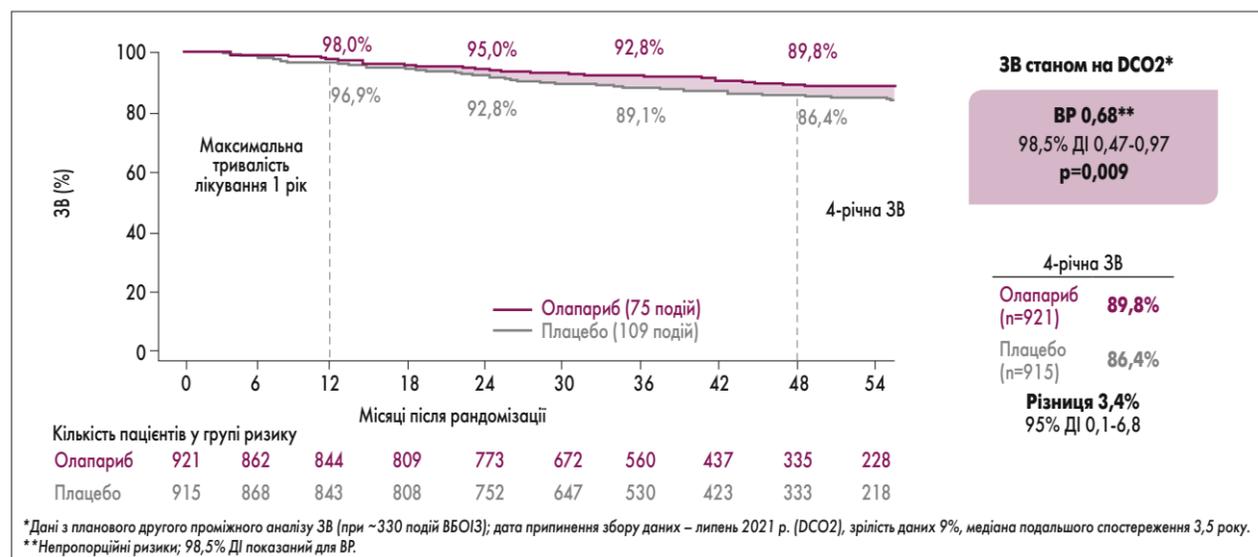


Рис. Значуща користь застосування олапарибу щодо впливу на ЗВ у дослідженні OlympiA

Продовження на стор. 4.

BRCA-асоційований рак грудної залози: оптимізація діагностики та лікування відповідно до сучасних даних

Продовження. Початок на стор. 3.

Таким чином, раннє визначення статусу мутацій генів *BRCA1/2* має вирішальне значення при виборі тактики та покращенні віддалених результатів лікування. Дослідження OlumprіA стало першим, де продемонстровано ефективність PARP-інгібітора олапарибу як компонента ад'ювантної терапії *BRCA*-асоційованого HER2- РГЗ високого ризику.



Микола Федорович Анікушко, кандидат медичних наук, завідувач хірургічного відділення КНП «Київський міський клінічний онкологічний центр» презентував доповідь «На які питання щодо лікування пацієнтів з раннім РГЗ не дають відповідь міжнародні рекомендації?», в якій акцентував увагу на неоад'ювантній терапії HR+/HER2- РГЗ.

– Пацієнти з *BRCA*-асоційованим РГЗ становлять унікальну групу, яка потребує розроблення персоналізованого комплексного підходу до лікування з урахуванням генетичних особливостей пухлини. Тестування на наявність мутацій *BRCA1/2* має проводитися на початку, адже його результати визначатимуть подальшу стратегію – від вибору режиму неоад'ювантної терапії до обсягу хірургічного втручання та призначення ад'ювантного лікування.

Згідно з чинними рекомендаціями ESMO щодо неоад'ювантної терапії HR+/HER2- РГЗ, лікування слід обирати відповідно до молекулярного підтипу пухлини: у разі люмінального А підтипу РГЗ рекомендовано проводити неоад'ювантну ендокринну терапію; у разі люмінального В підтипу РГЗ показане поєднання неоад'ювантної ендокринної терапії з ХТ. Тобто стратегія передопераційного лікування HR+/HER2- РГЗ має визначатися на підставі чіткої молекулярної характеристики конкретного варіанта пухлини (F. Cardoso, 2019). ХТ у пацієнтів з HR+/HER2- РГЗ загалом рекомендована при низькодиференційованих пухлинах, високому Ki-67, низькому рівні експресії естрогенових та прогестеронових рецепторів, несприятливих генетичних сигнатурах і високому ризику раннього рецидиву. У настанові NCCN (2023) зазначено, що для неоад'ювантної терапії HR+/HER2- РГЗ пріоритетними залишаються схеми AC (доксорубіцин + циклофосфамід) + Т (таксани). Додавання олапарибу в ад'ювантному режимі протягом 1 року рекомендовано для пацієнтів з *gBRCAm1/2* та HR+/HER2- пухлинами, якщо наявні:

- ≥ 4 позитивних лімфатичних вузлів після ад'ювантної ХТ (категорія 2A), або
- залишкова хвороба після неоад'ювантної терапії та клінічна стадія, патологічна стадія, статус естрогенових рецепторів і ступінь пухлини (CPS+EG) ≥ 3 балів (категорія 2A).

Згідно з результатами дослідження OlumprіA, у пацієнтів з HR+/HER2- РГЗ додавання олапарибу в ад'ювантному режимі покращило 3-річну ВБОІЗ на 6,3% порівняно з плацебо (A. Tutt, 2022). А застосування рибобіциклібу в аналогічній популяції хворих у дослідженні NATALEE забезпечило лише 3,3% переваги (D. Slamon, 2023). Отже, необхідно враховувати статус *BRCA* при виборі оптимальної ад'ювантної терапії РГЗ.

Відповідно до рекомендацій ESMO, послідовна схема на основі антрацикліну/таксану є стандартом лікування при ТНПГЗ (H.J. Burstein, 2021; F. Cardoso, 2019). Додавання препаратів платини та пембролізумабу до стандартної ХТ у пацієнтів з *BRCA*-асоційованим ТНПГЗ є дискусійним питанням. Відомо, що у звичайних хворих на ТНПГЗ використання комбінацій із вмістом похідних платини та пембролізумабу в неоад'ювантному режимі покращує патоморфологічну відповідь (pCR) та знижує ризик рецидивування. Однак віддалені результати залишаються невідомими. Враховуючі суперечливі дані, наразі рутинне використання препаратів платини як частини неоад'ювантної терапії ТНПГЗ не рекомендоване для більшості пацієнтів (включаючи носіїв *BRCA*-мутацій),

але може бути розглянуте у хворих, для яких необхідне отримання кращого локального контролю (NCCN, 2023).

Отже, питання неоад'ювантної терапії *BRCA*-асоційованого ТНПГЗ на сьогодні є предметом активних дискусій. І хоча сучасні дані демонструють, що стандартні режими терапії ефективні при звичайному ТНПГЗ, у популяції пацієнтів з *BRCA*-мутаціями ці схеми можуть виявитися неоптимальними. Зокрема, одним з найбільш обговорюваних моментів є доцільність додавання пембролізумабу. Хоча він разом з карбоплатином покращував pCR у дослідженні KEYNOTE-522, не було проведено окремого аналізу ефективності цієї комбінації в учасників з мутаціями *BRCA*. Тож наразі недостатньо даних щодо доцільності використання пембролізумабу саме у носіїв *BRCA*-мутацій (P. Schmid, 2020). На противагу цьому, відповідно до останнього оновлення настанов NCCN (2023) щодо менеджменту пацієнтів з РГЗ, рекомендовано розглянути можливість додавання олапарибу в ад'ювантну терапію протягом 1 року для пацієнтів із *gBRCAm1/2* та ТНПГЗ, якщо:

- захворювання $\geq pT2$ або $\geq pN1$ після ад'ювантної ХТ, або
- залишкова хвороба після неоад'ювантної ХТ.

Дослідження OlumprіA та KEYNOTE-522 запропонували альтернативні стратегії лікування хворих на ТНПГЗ, демонструючи ефективність різних підходів залежно від молекулярно-генетичних характеристик пухлини. В OlumprіA після завершення стандартної ХТ усім пацієнтам з *gBRCAm* призначали PARP-інгібітор олапариб, що значно знижувало ризик прогресування захворювання. Натомість у KEYNOTE-522 досліджувалась ефективність додавання хіміопрепарату карбоплатину й імунотерапевтичного засобу пембролізумабу до стандартної ХТ. Однак статус мутацій *BRCA* при цьому не враховувався.

Порівнюючи результати досліджень OlumprіA та KEYNOTE-522, у яких вивчали альтернативні стратегії лікування хворих на ТНПГЗ, можна зробити низку важливих висновків. Зокрема, у пацієнтів з ТНПГЗ без pCR в дослідженні OlumprіA застосування олапарибу асоціювалося з 3-річною ВБОІЗ на рівні 81,4%, що на 13,7% перевищувало такий показник у групі плацебо (67,7%). Натомість застосування пембролізумабу в схожій популяції пацієнтів дослідження KEYNOTE-522 забезпечило 3-річну виживаність без подій 67,4%, що лише на 10,6% перевищувала таку у контрольній групі (56,8%). Варто зазначити, що 67,7% 3-річна ВБОІЗ у групі плацебо дослідження OlumprіA була досягнута після проведення первинного лікування із застосуванням стандартної ХТ (антрацикліни + таксани) у 73% випадків, що практично збігається з ефективністю пембролізумабу у KEYNOTE-522. Водночас схема лікування з пембролізумабом асоціювалася зі значно вищою токсичністю, через що частина пацієнтів була вимушена передчасно припинити терапію. Ще однією перевагою стратегії OlumprіA для пацієнтів з позитивним статусом *BRCAm* є те, що саме застосування олапарибу протягом 1 року як наступної ад'ювантної терапії продемонструвало статистично значуще покращення ЗВ у пацієнтів з ТНПГЗ порівняно з плацебо, в той час як у дослідженні KEYNOTE-522 не було досягнуто статистичної та клінічної переваги щодо ЗВ в групі пембролізумабу проти групи плацебо.

Отже, проведений аналіз свідчить, що оптимальна стратегія лікування *BRCA*-асоційованого ТНПГЗ має ґрунтуватися на даних дослідження OlumprіA, а саме: проведення стандартної неоад'ювантної ХТ без додавання препаратів платини, оскільки саме для пацієнтів з *BRCA*-позитивним статусом вони не підвищують ефективність лікування, та післяопераційне призначення олапарибу, адже саме цей PARP-інгібітор продемонстрував найкращі результати у зазначеній категорії хворих. Використання режимів на основі платини та пембролізумабу має обмежуватись окремими випадками за медичними показаннями. Натомість за відсутності *BRCA*-мутацій поєднання ХТ препаратами платини та імунотерапії є виправданою опцією для пацієнтів з ТНПГЗ II-III стадій.



Анна Василівна Хмель, клінічний онколог, провідний онколог клініки «Спеціалізований мамологічний центр» (м. Київ) поділилася власним клінічним досвідом успішного лікування молодої пацієнтки з *BRCA1*-асоційованим РГЗ шляхом призначення олапарибу в ад'ювантному режимі.

Клінічний випадок

Пацієнтка, 1987 р.н. У листопаді 2021 року самостійно виявила новоутворення у правій грудній залозі.

Листопад 2021 р., ультразвукове дослідження грудної залози: на 10-й годині в зоні С – новоутворення низької ехогенності з нечітким, нерівним контуром, 9,1×8,4×5,5 мм, з ознаками неоваскуляризації. Двічі проведено трепанобіопсію новоутворення правої грудної залози без виявлення злужкісних клітин. Проведена секторальна резекція правої грудної залози з експрес-діагностикою.

Попередній діагноз: протокова інвазивна карцинома. Проведено дисекцію аксиллярних лімфатичних вузлів. Розмір пухлини 0,9 мм. Видалено 11 лімфатичних вузлів, у 4 із них – ознаки метастазів карциноми.

Післяопераційне гістологічне та імуногістохімічне дослідження: протокова карцинома Es-, Pr-, Ki-67 – 70%, HER2/neu-.

Листопад 2021 р., магнітно-резонансна томографія головного мозку: метастази не виявлено. Відповідно до результатів комп'ютерної томографії (КТ) з контрастуванням органів грудної клітки, черевної порожнини та малого таза, вторинного ураження не виявлено.

У грудні 2021 р. проведено молекулярно-генетичне дослідження методом NGS (кров): виявлено мутацію *BRCA1*.

Перегляд блоків: низькодиференційована інвазивна карцинома Es-,Pr-, Ki-67 – 30-50%, HER2/neu +2. FISH-ампліфікація не виявлена.

Пройшла курс ад'ювантної ХТ за схемою: 4 AC (доксорубіцин 60 мг/м² площі поверхні тіла + циклофосфамід 600 мг/м²) 1 раз на 14 днів + 12 введень паклітакселу 80 мг/м², без додавання карбоплатину. Курс променевої терапії не отримала в зв'язку зі складнощами в країні під час військового стану.

У червні 2022 р. проведено оперативне лікування: двобічна мастектомія з одномоментною реконструкцією; ознак карциноми не виявлено.

Враховуючи вік хворої, агресивність карциноми, наявність мутації *BRCA1*, ураження лімфатичних вузлів, порушення протоколу лікування, призначено олапариб у дозі 600 мг на добу на 1 рік (червень 2022 – липень 2023 р.). Побічні прояви спостерігались у перші 3 місяці: нудота, запаморочення, слабкість, анемія легкого ступеня. Корекція дози не проводилась.

У липні 2023 р. за даними магнітно-резонансної томографії грудних залоз виявлено ознаки капсулярної контрактури правої грудної залози як ускладнення післяопераційної гематоми.

У серпні 2023 р. відповідно до результатів КТ з контрастуванням органів грудної клітки, черевної порожнини та малого таза – стан після лікування з приводу РГЗ. Ознак хвороби не виявлено.

Таким чином, наведений клінічний випадок демонструє важливість визначення статусу *BRCA*-мутацій для оптимізації лікування хворих на РГЗ. Завдяки своєчасному тестуванню та виявленню генетичного дефекту *BRCA1* вдалося пояснити агресивний перебіг захворювання у молодої жінки й обрати адекватну персоналізовану стратегію лікування. Зокрема, призначення олапарибу цільовим чином вплинуло на генетичні механізми канцерогенезу, що дозволило контролювати хворобу та запобігти її прогресуванню.

Підготувала **Анна Сочнева**



Здоров'я України[®]
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Оформити передплату на наші 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, тиреоїдологія, 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

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

Анотація номеру
«Здоров'я України»
з 2003 року

Всеукраїнська кампанія боротьби
з раком молочної залози

Методи зменшення тривоги та депресії в онкопацієнтів

Дві провідні онкологічні організації – Американське товариство клінічної онкології (ASCO) і Товариство інтегративної онкології (SIO) – схвалили (<https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.23.00857>) практики майндфулнес (усвідомленості) як ефективні заходи для зменшення тривоги та депресії в осіб з діагнозом рак. Ці рекомендації є значним прогресом у комплексному лікуванні раку, адже піклування про ментальне здоров'я онкологічних пацієнтів є не менш важливим, ніж терапія, спрямована на боротьбу з хворобою, і в комплексі допомагає краще пережити цей непростий період.

Цілісний підхід до лікування раку

Нові рекомендації, опубліковані в Journal of Clinical Oncology, пропагують низку методів усвідомленості, включаючи медитацію, усвідомлені рухи та зниження стресу на основі усвідомленості.

Визнаючи психологічний вплив діагнозу та лікування раку, ці практики покликані надати необхідний спокій пацієнтам, що борються з емоційними труднощами, які часто супроводжують рак.

Рекомендації ASCO та SIO ґрунтуються на значному клінічному досвіді, позначаючи поворотний момент у всебічному лікуванні раку.

Подолати кризу психічного здоров'я в осіб з діагнозом рак

Захворюваність і депресія у пацієнтів з онкологічним діагнозом викликають тривогу протягом тривалого часу. Шок від діагнозу, стрес від вибору лікування та невизначеність можуть істотно вплинути на психічне здоров'я. Результати досліджень свідчать, що значна частка онкопацієнтів відчуває депресію, а фактична кількість таких осіб потенційно більша, ніж повідомляється.

Пандемія COVID-19 ще більше загострила проблеми з психічним здоров'ям, особливо для онкопацієнтів з ослабленим імунітетом, які зіткнулися з підвищеним ризиком. «Лікування симптомів тривоги та депресії за допомогою інтегративної терапії, що ґрунтується на доказах, не тільки покращує якість життя пацієнтів, а й допомагає людям, які з ними поряд», – заявила Хезер Грінлі, доктор філософії, співголова Комітету з настанов клінічної практики SIO.

Основні рекомендації від ASCO та SIO

Техніки майндфулнес: їх слід пропонувати для зменшення тривоги та депресії під час і після лікування раку.

Йога: рекомендується під час активного лікування та після нього, особливо для пацієнтів з діагнозом рак молочної залози.

Релаксаційна терапія: наприклад, глибоке дихання та розслаблення м'язів, для зменшення тривоги та депресії під час активного лікування.

Тай-чі: рекомендується для лікування тривоги та депресії після лікування у пацієнтів з діагнозом рак молочної залози.

Музична терапія та рефлексотерапія: їх можна запропонувати для зменшення тривоги та депресії під час і після активного лікування.

Ароматерапія: вдихання аромату ефірної олії лаванди рекомендується для зменшення тривоги під час діагностичних тестів і лікування.

У настановах також обговорюються інші методики, де доказова база або неоднозначна, або недостатня, що підкреслює потребу в подальших дослідженнях у цій галузі.

Вплив на пацієнтів

Для осіб, які зіткнулися з емоційними наслідками діагнозу рак або його лікування, ці рекомендації можуть стати променем надії. Вони акцентують увагу на важливості психічного здоров'я як невід'ємної частини комплексного підходу до лікування. Важливо обговорювати з лікарем всі можливі варіанти, включно з консультаціями психолога та, за потреби, психіатра.

Живання антидепресантів чи протитривожних засобів може бути важливим елементом підтримки пацієнтів, покращуючи якість їхнього життя. Однак варто зазначити, що вибір лікування має відбуватися обережно, враховуючи можливий вплив на показники крові, які можуть бути знижені через хіміотерапію.

Кваліфіковані психологи працюють у деяких онкоцентрах України, але, на жаль, не всюди. Згідно з договором з Національною службою здоров'я України, медичні заклади, які надають допомогу онкопацієнтам у рамках Програми медичних гарантій, повинні мати у своєму штаті лікаря-психолога та/або психотерапевта. Пацієнти можуть запитати у свого лікаря про можливість отримати психологічну підтримку.

Також пацієнтам можна порадити приєднатися до Facebook-спільноти для інформаційної та емоційної підтримки, такої як «Група Inspiration family. Все про рак» (www.facebook.com/groups/inspirationfamilysupportgroup), де вони можуть спілкуватися з людьми, які вже пройшли або зараз проходять лікування. У цій групі присутні онкологи та психологи, до яких можна звернутися з питаннями, що турбують.

UNFPA, Фонд ООН у галузі народонаселення в Україні, інформує про національну кампанію «Ти — це важливо», спрямовану на підвищення обізнаності про важливість регулярних медичних оглядів і раннього діагностування раку молочної залози.

UNFPA в Україні закликає лікарів також приєднуватися до кампанії «Ти — це важливо» та нагадувати пацієнтам про цінність їхнього здоров'я та своєчасні перевірки в контексті раннього виявлення раку грудної залози. Адже ніхто не добере кращих слів для підтримки та мотивації так, як це вмiєте ви.

Матеріал підготовлено в рамках проекту «Ти — це важливо». Він впроваджується за ініціативи UNFPA, Фонду ООН у галузі народонаселення, за фінансової підтримки Міністерства закордонних справ Франції, Республіки Корея та Нідерландів.

ПЕРЕДПЛАТА НА 2024 РІК!





R+ означає — у групі ризику реактивації ЦМВ інфекції¹

Єдиний* інгібітор ЦМВ
ДНК-термінази для
профілактики реактивації
цитомегаловірусної інфекції
та захворювання
ЦМВ у дорослих
ЦМВ-серопозитивних
реципієнтів [R+] алогенного ТГСК²

Настанови ECIL 2017 р.:
рекомендації (рівень доказовості 1A)
щодо профілактики ЦМВ
у реципієнтів [R+] алогенного ТГСК³



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

Література:

* За даними Державного реєстру лікарських засобів України на 01.12.2023.

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

ТОВ «МСД Україна», вул. Амосова, 12, Бізнес-центр «Горизонт Парк», корп. 1, 3 пов., м. Київ, Україна, 03038; тел/факс: +38 044 393 74 80
www.msd.ua

Ключова інформація про безпеку препарату ПРЕВИМІС, летермовір, РП UA/19168/01/01, UA/19269/01/01. Показання. Лікарський засіб Превіміс призначений для профілактики реактивації цитомегаловірусної (ЦМВ) інфекції та захворювання ЦМВ у дорослих ЦМВ-серопозитивних реципієнтів [R+] алогенного трансплантата гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК). Слід враховувати офіційні вказівки щодо належного використання протівірусних засобів. **Протипоказання:** Гіперчутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин, перелічених у розділі «Склад»; одночасне застосування з пімоцидом; одночасне застосування з алкалоїдами ріжків; одночасне застосування з препаратами звіробію (*Hypericum perforatum*); коли летермовір застосовується у комбінації з циклоспорином: одночасне застосування дабігатрану, аторвастатину, сивмвастатину, розувастатину або пітавастатину протипоказане. **Особливості застосування.** Моніторинг ДНК ЦМВ. Безпека та ефективність застосування летермовіру встановлена для пацієнтів із негативним результатом тесту на ДНК ЦМВ до початку профілактики. ДНК ЦМВ контролювали щотижня до 14-го тижня після трансплантації, а потім два рази на тиждень до 24-го тижня. У випадках клінічно значущої ДНК-емії ЦМВ або захворювання на ЦМВ профілактику летермовіром припинили і проводили стандартну превентивну терапію (РЕТ) або розпочинали лікування. У пацієнтів, у яких була розпочата профілактика летермовіром, а згодом визнано позитивним тест ДНК ЦМВ, профілактику можна продовжувати, якщо не було відповідності критеріям РЕТ. Ризик виникнення побічних реакцій або зменшення терапевтичного ефекту внаслідок взаємодії з іншими лікарськими засобами. Одночасне застосування препарату Превіміс та певних лікарських засобів може призвести до відомих або потенційно значущих взаємодій, а деякі з них можуть призвести до: клінічно значущих побічних реакцій внаслідок збільшення експозиції супутніх лікарських засобів; значного зниження концентрації супутнього лікарського засобу у плазмі крові, що може призвести до зменшення терапевтичного ефекту супутнього лікарського засобу. **Взаємодія з лікарськими засобами.** Препарат Превіміс слід обережно застосовувати з лікарськими засобами, які є субстратами СYP3A з вузьким терапевтичним діапазоном (наприклад, альфентаніл, фентаніл та хінідин), оскільки одночасне застосування може призвести до збільшення концентрації субстратів СYP3A у плазмі крові. Рекомендують ретельний моніторинг та/або корекція дози субстратів СYP3A, що застосовуються одночасно. Як правило, рекомендується посилені моніторинг рівнів циклоспоринолу, такролімісу, сиролімісу у перші 2 тижні після початку та закінчення застосування летермовіру, а також після зміни способу застосування летермовіру. Летермовір є помірним індуктором ферментів та транспортерів. Індукція може спричинити зниження плазмових концентрацій деяких метаболізованих та транспортованих лікарських засобів. Тому для вориконазолу рекомендується проводити терапевтичний лікарський моніторинг. Слід уникати одночасного застосування дабігатрану через ризик зниження його ефективності. Летермовір може підвищувати плазмові концентрації лікарських засобів, що транспортуються OATP1B1/3, таких як статини. Для препарату Превіміс, концентрат для розчину для інфузії: Введення через стерильний вбудований поліетерсульфатовий (ПЕС)-фільтр з діаметром пор 0,2 мкм або 0,22 мкм. Превіміс, концентрат для розчину для інфузії, може містити невелику кількість дрібних напівпрозорих або білих частинок препарату. Введення розведеного розчину Превіміс завжди вимагає використання стерильного вбудованого ПЕС-фільтра з діаметром пор 0,2 мкм або 0,22 мкм, незалежно від того, чи видно ці частинки препарату у концентраті чи у розведеному розчині. **Допоміжні речовини.** Препарат Превіміс, концентрат для розчину для інфузії, 240 мг, містить 23 мг (або 1,0 ммоль) натрію на флакон. Це слід враховувати пацієнтам, які застосовують дієту з контрольованим вмістом натрію. Для препарату Превіміс, у формі таблетки, вкриті плівковою оболонкою: **Допоміжні речовини.** Препарат Превіміс містить лактози моногідрат. Пацієнти з рідкісними спадковими станами непереносимості галактози, загальною недостатністю лактази або мальабсорбцією глюкози-галактози не повинні приймати цей препарат. Кожна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, по 240 мг містить 4 мг лактози (у вигляді моногідрату). Це слід враховувати при застосуванні лікарського засобу хворими на цукровий діабет. Лікарський засіб містить менше ніж 1 ммоль натрію (23 мг) на дозу, тобто практично вільний від натрію. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** **Вагітність.** Немає даних про застосування летермовіру вагітним жінкам. Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність. Препарат Превіміс не рекомендується застосовувати вагітним та жінкам репродуктивного віку, які не використовують засоби контрацепції. **Годування груддю.** Невідомо, чи виводиться летермовір з грудним молоком. Наявні фармакодинамічні/токсикологічні дані щодо тварин показують, що летермовір проникає у грудне молоко. Не можна виключити ризик для новонароджених/немовлят. Потрібно прийняти рішення про припинення грудного годування або припинення/утримання від терапії препаратом Превіміс, беручи до уваги користь грудного годування для дитини та користь терапії для жінки. **Фертильність.** Вплив на фертильність самок щурів не спостерігався. Необоротна тестикулярна токсичність та погіршення фертильності спостерігались у самців щурів, але не спостерігались у самців мишей та мавп. **Діти.** Безпека та ефективність застосування препарату Превіміс пацієнтам віком до 18 років не встановлені. **Побічні реакції.** Побічні реакції, про які найчастіше повідомлялось та які виникали принаймні у 1% пацієнтів групи препарату Превіміс і з більшою частотою, ніж при застосуванні плацебо: нудота (7,2%), діарея (2,4%) та блювання (1,9%). Найчастіше повідомлялося про такі побічні реакції, що призвели до припинення застосування препарату Превіміс: нудота (1,6%), блювання (0,8%) та біль у животі (0,5%). Нижчезазначені побічні реакції спостерігались у пацієнтів, які отримували препарат Превіміс у клінічних дослідженнях. Нечасто: гіперчутливість, зниження апетиту, дисгевзія, головний біль, вертиго, підвищення рівня АЛТ, підвищення рівня АСТ, спазми у м'язах, підвищення рівня креатиніну крові, втома, периферичний набряк, абдомінальний біль. Часто: нудота, діарея, блювання.

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

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

UA-CYT-00042 Матеріал затверджений: 12.2023. Дійсний до: 12.2025.

© Всі права захищено. Може розповсюджуватися у необмеженій кількості копій.

З М І С Т

ГЕМАТОЛОГІЯ

Клінічний випадок набуті гемофілії А після панкреатодуоденектомії з приводу дистальної холангіокарциноми	15
Ельтромбопаг у терапії тромбоцитопеній різного генезу	
I.A. Крячок, С.В. Клименко, Л.М. Лукавецький та ін.	20-21
Переваги домашнього лікування кровотеч у пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії	
О.В. Стасишин.	42-43

ОНКОГЕМАТОЛОГІЯ

Ведення лімфопроліферативних захворювань: виклики та можливості	
I.Б. Титоренко, I.C. Коренькова, I.A. Крячок та ін.	37-38
Нові стандарти лікування гострої лімфобластної лейкемії у дітей: зміни клінічної практики для досягнення повної ремісії	
М.В. Адиров, О.А. Істомін	46-47

ОНКОЛОГІЯ

BRCA-асоційований рак грудної залози: оптимізація діагностики та лікування відповідно до сучасних даних	
Л.А. Сивак, Я.В. Шпарик, М.Ф. Анікусько та ін.	3-4
Нові досягнення у діагностиці та лікуванні недрібноклітинного раку легені	
Я.В. Шпарик, О.О. Кошик, В.В. Пацко.	8-9
Новини з конгресу ESMO-2023	
Я.В. Шпарик.	10-13
Злоякісна меланома шкіри Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги	23-27
«Гнатишаківські читання 2023»: мультидисциплінарний підхід в комбінованому лікуванні раку шлунка та підшлункової залози»	
Н.А. Володько, О.О. Ковальов, В.І. Коломійцев та ін.	28-29
Зниження ризику й скринінгові дослідження при синдромі спадкового раку грудної залози та яєчника: базові клінічні положення ESMO	32-34
Рак передміхурової залози Стандарт медичної допомоги	48-50

НОВИНИ МОЗ



Історичне рішення: ухвалено закон про використання ліків на основі канабісу

Верховна Рада України у другому читанні ухвалила законопроект № 7457 «Про регулювання обігу рослин роду коноплі (Cannabis) у медичних, промислових цілях, науковій та науково-технічній діяльності». «За» проголосували 248 народних депутатів. Законопроект № 7457 суттєво доопрацювали до другого читання. Після першого читання було подано майже 900 правок, з яких враховано понад 100.

Це черговий крок до підвищення якості надання медичних послуг в Україні для мільйонів пацієнтів: зі злякисними новоутвореннями, розсіяним склерозом, епілепсією, які отримують паліативну допомогу тощо.

«Прийняття законопроекту № 7457 – це одночасно велика перемога гуманізму і початок довгого шляху втілення усіх проголосованих норм. Попереду багато роботи, проте перший крок зроблений. На нього чекало мільйони людей. Всі вони сьогодні нарешті отримали шанс на кращу якість життя. Хочу окремо підкреслити важливий момент: держава буде суворо контролювати обіг ліків на основі канабісу, а використання його у рекреаційних цілях, як і раніше, залишиться під забороною», – заявив **Віктор Ляшко, міністр охорони здоров'я України**.

Щоб провадити діяльність, пов'язану з вирощуванням, імпортуванням/експортуванням, виробництвом, зберіганням тощо медичного канабісу, суб'єкт господарювання має отримати ліцензію. Наприклад, закон дозволяє культивувати (вирощувати) медичні коноплі в Україні лише з суворим дотриманням вимог. Це має відбуватися тільки в умовах закритого ґрунту (наприклад, теплиці), із цілодобовим відеоспостереженням і наданням безоплатного цілодобового доступу до нього Нацполіції. Ухвалений документ також передбачає, що кожна рослина, партія продуктів перероблення, одиниця фасованої продукції, пакування лікарського засобу на основі канабісу маркуватиметься унікальним електронним ідентифікатором. Дані вноситимуться до спеціально створеної єдиної інформаційної бази.

Оскільки запуск механізму внутрішнього виробництва вимагатиме певного часу для того, щоб ліки з медичних конопель потрапили швидше до пацієнта, на першому етапі їх виготовлятимуть з імпортованої сировини. Для цього суб'єкту господарювання потрібно отримати ліцензію на імпорт сировини, а також супутні ліцензії (перевезення, зберігання, продаж тощо) та зареєструвати таку ввезену рослину субстанцію канабісу (активний фармацевтичний інгредієнт) у Державному реєстрі лікарських засобів. Після цього з неї можна буде виробляти ліки.

Міністерство охорони здоров'я затвердить перелік хвороб і станів, за яких пацієнту можуть призначити препарати на основі медичного канабісу. Відпуск лікарських засобів на основі медичних конопель буде можливий виключно за призначенням лікаря відповідно до медичних показань та за рецептом (як це відбувається у разі призначення наркотичних і психотропних препаратів). Пацієнти зможуть перевозити й зберігати такі ліки у кількості, визначеній одним рецептом.

Використання рослин роду коноплі (Cannabis) в інших, крім медичних, промислових цілях, науковій і науково-технічній діяльності заборонене.

Закон набуває чинності з дня, наступного за днем його опублікування. Упродовж трьох місяців Кабмін має привести у відповідність із прийнятим законом усі нормативно-правові акти: створити 5 нових та змінити 12 чинних.

Ліки на основі канабісу дозволені у 56 країнах, у тому числі державах Євросоюзу, Канаді, Великій Британії та США.

Довідка: терапевтичний ефект канабідіолу (КБД), що міститься в коноплях, та ефективність його застосування у медичних цілях підтверджена результатами численних наукових досліджень і висновками профільних міжнародних установ. Зокрема, Експертний комітет Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) з питань наркотичної залежності у червні 2018 та січні 2019 року опублікував звіти, в яких на підставі проаналізованих даних доклінічних і клінічних наукових досліджень дійшов однозначного висновку, що КБД не є психоактивною речовиною, належить до природних канабіноїдів, не призводить до наркотичного сп'яніння, не викликає залежності, не має серйозних побічних ефектів та має значний терапевтичний потенціал.

Міжнародний комітет з контролю за наркотиками, утворений Організацією об'єднаних націй, – незалежний орган, що відповідає за контроль над дотриманням міжнародних конвенцій у цій сфері, у своєму звіті від 2019 року вчергове наголосив на необхідності забезпечення доступності лікарських засобів, що містять наркотичні речовини, згідно з вимогами міжнародного права, що, зокрема, включає й дозвіл на використання конопель у медичних та науково-дослідницьких цілях.

В Україні впроваджується міжнародний формат подачі загального технічного документа для реєстрації лікарських засобів

Міністерство охорони здоров'я ініціює черговий крок з цифровізації – впровадження реєстрації або перереєстрації лікарських засобів у форматі загального технічного документа (eCTD). Формат eCTD – це міжнародний стандарт подання реєстраційних матеріалів в електронній формі, що сприяє прозорості та ефективності. Впровадження формату eCTD триває в межах імплементації законодавства Євросоюзу в Україні.

Які переваги надасть впровадження eCTD в Україні:

- буде стандартизовано формат подання документів, що зробить процес більш прозорим та зрозумілим для всіх учасників ринку;
- процес прийняття рішень щодо реєстрації лікарських засобів пришвидшиться, оскільки електронний формат спрощує перегляд великого обсягу інформації та керування ним;
- сприятиме уніфікації процесів і стандартів між різними країнами, що є ключовим аспектом у контексті глобалізації та міжнародної інтеграції;
- зменшить навантаження на документообіг;
- сприятиме депаперизації, оскільки паперовий формат подачі документів, який існував раніше, передбачав використання великої кількості паперу.

Наразі напрацьована дорожня мапа, яка передбачає поетапний запуск із тестовим режимом у 2024 році. Також тривають консультації з представниками ринку, визначені подальші кроки на шляху до впровадження eCTD в Україні.

Запрошуємо долучитися до обговорення і додати пропозиції щодо впровадження eCTD в Україні.

За матеріалами <https://moz.gov.ua>

Нові досягнення у діагностиці та лікуванні недрібноклітинного раку легені

Рак легені є однією з провідних причин смертності від онкозахворювань у світі та другою за поширеністю онкологічною патологією у чоловіків і жінок (після раку передміхурової та молочної залози відповідно). За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, смертність від раку легені у світі продовжує зростати, що пов'язано зі збільшенням споживання тютюну, особливо в країнах Азії. Захворюваність на рак легені у пацієнтів молодших за 40 років залишається низькою порівняно з особами віком 65-84 роки, в яких кількість випадків захворювання продовжує зростати (K.C. Thandra et al., 2021). У зв'язку з цим науковці світу активно вивчають тему діагностики та лікування раку легені й діляться власними науковими доробками з колегами та лікарями у рамках науково-практичних заходів. Так, у рамках науково-практичної конференції «Менеджмент пацієнтів з раком легень. Куди ми рухаємось?» провідні українські фахівці в галузі онкології у форматі розбору складних клінічних випадків, інтерактивних майстер-класів і лекцій особливий акцент зробили на сучасних рекомендаціях і новітніх результатах клінічних досліджень щодо підвищення ефективності лікування недрібноклітинного раку легені (НДРЛ).



Про еволюцію лікування пацієнтів з НДРЛ за даними, оприлюдненими на форумі Американського товариства клінічної онкології (American Society of Clinical Oncology, ASCO), розповів завідувач відділення хіміотерапії КНП ЛОР «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр», кандидат медичних наук, доцент **Ярослав Васильович Шпарик**.

— Одна з важливих тем, яка широко обговорювалася у рамках форуму ASCO, — підвищення ефективності лікування пацієнтів з НДРЛ. Наукові доробки, представлені у метааналізі P.J. Souquet та співавт. починаючи з 1995 року, свідчать про доцільність застосування хіміотерапії порівняно з підтримуючою терапією при поширеному та дисемінованому НДРЛ. Так, було встановлено достовірне зниження смертності через 3 та 6 місяців ($p=0,01$) у групі хіміотерапії порівняно з застосуванням підтримуючої терапії. Це, на думку авторів, свідчило про те, що хіміотерапію варто рекомендувати пацієнтам з неоперабельним НДРЛ.

Аналіз ефективності застосування схеми цисплатину і паклітакселу порівняно з комбінаціями цисплатину та гемцитабіну, цисплатину та доцетакселу або карбоплатину та паклітакселу у пацієнтів із поширеним НДРЛ проводилося у рандомізованому дослідженні J.H. Schiller та співавт. у 2002 р. Медіана загальної виживаності (ЗВ) усіх пацієнтів складала 7,9 місяця (95% довірчий інтервал — ДІ — 7,3-8,5), 1- та 2-річна виживаність — 33 та 11% відповідно. При міжгруповому порівнянні результатів дослідження різниці між зазначеними показниками не було встановлено. Проте значно довший період до прогресування хвороби відзначався у групі цисплатину і гемцитабіну, ніж інших режимів лікування, хоча при застосуванні цієї схеми частіше спостерігався токсичний вплив на нирки. Тобто жодна з чотирьох схем хіміотерапії у пацієнтів із поширеним НДРЛ не мала переваг над іншими.

Згодом було проведено рандомізоване дослідження за участю пацієнтів із рецидивуючим або прогресуючим НДРЛ, які отримували хіміотерапію паклітакселом і карбоплатином або паклітакселом і карбоплатином у поєднанні з бевацизумабом. Медіана ЗВ становила 12,3 місяця в групі, яка отримувала хіміотерапію + бевацизумаб, та 10,3 місяця у групі тільки хіміотерапії (відносний ризик — ВР — смерті 0,79; $p=0,003$). Медіана виживаності без прогресування (ВБП) у двох групах становила 6,2 і 4,5 місяця відповідно (ВР прогресування захворювання 0,66; $p<0,001$). Частота клінічно значущих кровотеч дорівнювала 4,4 і 0,7% в обох групах відповідно ($p<0,001$). При цьому у хворих, які отримували хіміотерапію у поєднанні з бевацизумабом, було зареєстровано 15 летальних випадків, пов'язаних із лікуванням. Автори дійшли висновку про те, що додавання бевацизумабу до паклітакселу та карбоплатину при лікуванні окремих

пацієнтів з НДРЛ мало значну перевагу щодо показників виживаності при одночасному зростанні смертності, пов'язаної з лікуванням (A. Sandler et al., 2006). Тому необхідність підвищення ефективності лікування пацієнтів з поширеним НДРЛ шляхом пошуку нових методів залишалася актуальною.

Е.В. Garon та співавт. (2019) представили 5-річні результати дослідження Ів фази KEYNOTE-001 з вивчення ефективності та безпеки застосування монотерапії пембролізумабом у пацієнтів із занедбаними злоякісними пухлинами, більшість яких складала НДРЛ. При використанні пембролізумабу медіана ЗВ становила 22,3 місяця (95% ДІ 17,1-32,3) у пацієнтів, які раніше не отримували лікування, і 10,5 місяця (95% ДІ 8,6-13,2) у хворих, яким попередньо призначали терапію, при цьому 5-річна ЗВ становила 23,2 та 15,5% відповідно. Отже, застосування пембролізумабу як монотерапії забезпечувало тривалу протиракову дію та високі показники 5-річної ЗВ у пацієнтів з раніше не лікованим або попередньо лікованим НДРЛ.

У наступному клінічному дослідженні ІІІ фази KEYNOTE-024 порівнювали ефективність пембролізумабу з хіміотерапією на основі препарату платини у хворих із нелікованим поширеним НДРЛ та високим рівнем експресії ліганду білка програмованої клітинної смерті (PD-L1) за шкалою пропорції пухлини (TPS) — 50% та більше — без аберацій генів *EGFR/ALK*. Пацієнтів було рандомізовано у групи пембролізумабу або хіміотерапії. Станом на середній період спостереження 25,2 місяця медіана ЗВ дорівнювала 30,0 місяців (95% ДІ 18,3 — не досягнуто) у групі пембролізумабу та 14,2 місяця (95% ДІ 9,8-19,0) у групі хіміотерапії (ВР 0,63; 95% ДІ 0,47-0,86). Вісімдесят два пацієнти, які отримували хіміотерапію, перейшли на прийом пембролізумабу. При цьому, незважаючи на значний перехід пацієнтів з групи хіміотерапії у групу пембролізумабу, відмічалася покращення медіани ЗВ. Побічні ефекти (ПЕ) 3-5 ступеня, пов'язані з лікуванням, спостерігалися рідше при застосуванні пембролізумабу порівняно з хіміотерапією (у 31,2 проти 53,3% випадків відповідно; M. Reck et al., 2019).

Станом на середній період спостереження 59,9 (55,1-68,4) місяця були опубліковані оновлені дані дослідження KEYNOTE-024. Медіана ЗВ пацієнтів із метастатичним НДРЛ й експресією PD-L1 TPS 50% та більше, які отримували пембролізумаб, складала 26,3 місяця, у групі хіміотерапії цей показник становив 13,4 місяця (ВР 0,62; 95% ДІ 0,48-0,81; J.R. Brahmer et al., 2020). При оцінюванні результатів застосування пембролізумабу у пацієнтів, які пройшли 35 циклів терапії, 4-річна ЗВ становила 61,8%, а медіани ЗВ не було досягнуто (G. de Castro Jr. et al., 2023).

У рандомізованому подвійному сліпому дослідженні ІІІ фази KEYNOTE-189, проведеному за участю пацієнтів з метастатичним неплюскоклітинним НДРЛ без мутацій *EGFR* або *ALK*, які раніше не отримували лікування з приводу метастатичного захворювання, порівнювали ефективність застосування хіміотерапії

у поєднанні з пембролізумабом та плацебо у поєднанні з хіміотерапією кожні 3 тижні протягом 4 циклів з подальшим призначенням пембролізумабу або плацебо з пеметрекседом у відповідних групах до завершення 35 циклів лікування. При медіані спостереження 10,5 місяця ВБП складала 8,8 місяця у групі пембролізумабу та 4,9 місяця у групі плацебо (ВР 0,52; 95% ДІ 0,43-0,64, $p<0,001$). Частота об'єктивної відповіді становила 47,6 та 18,9% в обох групах відповідно. Однорічна ЗВ у групі пембролізумабу становила 69,2%, а у групі плацебо — 49,4% (ВР 0,49; 95% ДІ 0,38-0,64; $p<0,01$). Однорічна ЗВ у групі пембролізумабу у пацієнтів з експресією PD-L1 TPS $<1\%$ складала 61,7%, від 1 до 49% — 71,5%, з експресією PD-L1 TPS 50% та більше — 73,0% (L. Gandhi et al., 2018). При медіані спостереження 23,1 місяця у пацієнтів з експресією PD-L1 TPS 1% та більше медіана ВБП у групі пембролізумабу становила 10,4 проти 4,9 місяця у групі плацебо (ВР 0,41; 95% ДІ 0,33-0,53), а медіана ЗВ — 23,3 та 11,3 місяця відповідно (ВР 0,61; 95% ДІ 0,46-0,8; L. Gandhi et al., 2020). При завершальному аналізі медіани ВБП (медіана спостереження 31,0 місяця) було виявлено, що у групі пембролізумабу цей показник становив 9,0 місяця, у групі плацебо — 4,9 місяця (ВР 0,49; 95% ДІ 0,41-0,59), а медіана ЗВ дорівнювала 22,0 та 10,6 місяця відповідно (ВР 0,59; 95% ДІ 0,46-0,69). Остаточний аналіз ЗВ залежно від експресії PD-L1 показав, що медіана ЗВ у хворих з експресією TPS 50% та більше становила 27,7 місяця, від 1% до 49% — 21,8 місяця, а $<1\%$ — 17,2 місяця (D. Rodriguez-Abreu et al., 2020).

У рандомізованому подвійному сліпому дослідженні ІІІ фази KEYNOTE-407 за участю пацієнтів з попередньо не лікованим плюскоклітинним НДРЛ ІV стадії порівнювали ефективність схеми пембролізумабу у поєднанні з карбоплатином і паклітакселом чи наб-паклітакселом та плацебо у поєднанні з карбоплатином і паклітакселом чи наб-паклітакселом (L. Paz-Ares et al., 2018). При медіані спостереження 56,9 місяця медіана ЗВ становила 17,2 місяця у групі пембролізумабу та 11,6 місяця у групі тільки хіміотерапії, а 5-річна ЗВ — 18,4 та 9,7% відповідно (H. Chen et al., 2023).

Результати п'яти досліджень з вивчення застосування пембролізумабу як монотерапії (когорта 1) та у комбінації з хіміотерапією (когорта 2) у другій лінії лікування пацієнтів із прогресуючим або метастатичним НДРЛ, у яких захворювання прогресувало після завершення 35 циклів терапії пембролізумабом, представлені в об'єднаному аналізі даних D. Rodriguez-Abreu та співавт. (2020). Шестимісячна ВБП і ЗВ у групі монотерапії пембролізумабом у другій лінії лікування становили 60,8 та 85,1% відповідно, тоді як у когорті 2 — 54,5 та 85,1% відповідно.

Стандартною першою лінією терапії метастатичного неплюскоклітинного НДРЛ із мутацією *EGFR* є інгібітори тирозинкінази (ТКІ) рецептора епідермального фактора росту (EGFR), проте розвиток резистентності до них є неминучим, а варіанти лікування обмеженими. З метою покращення лікування пацієнтів цієї групи було проведено дослідження KEYNOTE-789. У ньому вивчали ефективність застосування пембролізумабу у поєднанні з пеметрекседом і хіміотерапією на основі препаратів платини у пацієнтів із метастатичним неплюскоклітинним НДРЛ та мутацією *EGFR*, резистентним до ТКІ. У дослідженні взяли участь пацієнти з гістологічно або цитологічно підтвердженим неплюскоклітинним НДРЛ ІV стадії, 0 або 1 балом за шкалою ECOG, документально підтвердженою мутацією в 19-му (ex19del) або 21-му (L858R) екзоні гена *EGFR* та ознаками прогресування після лікування ТКІ. Пацієнти були рандомізовані у співвідношенні 1:1 у групу пембролізумабу або групу плацебо в комбінації з пеметрекседом і карбоплатином або цисплатином протягом 4 циклів

із подальшим призначенням підтримуючої терапії пембролізумабом або плацебо у поєднанні з пеметрекседом (31 цикл). Пацієнтам групи плацебо було дозволено перейти на монотерапію пембролізумабом після прогресування захворювання. Після включення у дослідження пацієнти були стратифіковані відповідно до експресії PD-L1 (<50 проти ≥50%), за регіонами (Східна Азія та не-Східна Азія) та за попереднім лікуванням (прийомом осимертинібу). Остаточні результати було отримано під час другого проміжного аналізу.

У дослідженні III фази KEYNOTE-789 було показано, що лікування пембролізумабом із хіміотерапією подовжувало ВВП і ЗВ, однак не було отримано статистично значущої різниці при порівнянні з плацебо. Під час другого проміжного аналізу при медіані спостереження 42,0 місяця було виявлено, що медіана ЗВ у пацієнтів, які отримували пембролізумаб, складала 15,9 проти 14,7 місяця у групі плацебо у поєднанні з хіміотерапією (ВР 0,84; 95% ДІ 0,69-1,02; $p=0,0362$). ЗВ через 12 місяців становила 61,6% у групі пембролізумабу проти 59,4% у групі плацебо, а через 24 місяці – 30,6 проти 26,4% відповідно. ПЕ ≥3 ступеня, пов'язані з лікуванням, спостерігалися у 43,7% пацієнтів у групі пембролізумабу й хіміотерапії та 38,6% у групі плацебо та хіміотерапії. У дослідженні KEYNOTE-789 у хворих на метастатичний непластичний НДРЛ із мутацією *EGFR*, резистентний до ІТК, додавання пембролізумабу до хіміотерапії порівняно з плацебо у поєднанні з хіміотерапією не призвело до істотного подовження ВВП і ЗВ. ПЕ були контрольованими в обох групах, нових ПЕ не виявлено. Автори також дійшли висновку, що необхідні додаткові дослідження біомаркерів, щоб визначити, у яких пацієнтів із метастатичним непластичним НДРЛ та мутацією *EGFR* з резистентністю до ТКІ будуть спостерігатися переваги імунотерапії (J.C.H. Yang et al., 2023).

З метою оцінювання періопераційного застосування пембролізумабу у поєднанні з хіміотерапією у пацієнтів з ранньою стадією НДРЛ було проведено дослідження KEYNOTE-671. У ньому взяли участь пацієнти з резектабельними II, IIIA або IIIB (N2) стадіями НДРЛ, які були рандомізовані у групи неoad'ювантного прийому пембролізумабу (200 мг) або плацебо 1 раз на 3 тижні. Кожен хворий додатково отримував хіміотерапію впродовж 4 циклів із подальшим проведенням хірургічного втручання та застосуванням пембролізумабу або плацебо в ад'ювантному режимі 1 раз кожні 3 тижні протягом до 13 циклів. Під час попередньо визначеного першого проміжного аналізу після спостереження тривалістю 25,2 місяця виживаність без подій через 24,0 місяця становила 62,4% у групі пембролізумабу та 40,6% у групі плацебо (ВР 0,58; 95% ДІ 0,46-0,72; $p<0,001$). Розрахункова 24-місячна ЗВ становила 80,9% у групі пембролізумабу та 77,6% у групі плацебо ($p=0,02$), що не відповідало критеріям значущості. Значна патологічна відповідь за незалежного висновку патолога у засліпленому режимі становила 30,2% у групі пембролізумабу та 11,0% у групі плацебо, а повна патологічна відповідь – 18,1 і 4,0% відповідно. У 44,9% учасників, які отримували пембролізумаб, та в 37,3% учасників групи плацебо спостерігалися ПЕ 3 ступеня або вище, з них у 1,0 та 0,8% хворих відповідно відмічалися ПЕ 5 ступеня. Отже, у пацієнтів із операбельною ранньою стадією НДРЛ застосування пембролізумабу у поєднанні з хіміотерапією в неoad'ювантному режимі та подальшою резекцією пухлини й прийомом пембролізумабу в ад'ювантному режимі сприяло покращенню виживаності без подій, досягненню значної патологічної і повної патологічної відповіді порівняно з групою неoad'ювантною хіміотерапії з подальшим хірургічним втручанням. ЗВ в цьому аналізі істотно не відрізнялася між групами (H. Wakelee et al., 2023).

Таким чином, сьогодні маємо результати 5-річної виживаності при занедбаному НДРЛ. При застосуванні імунотерапії з хіміотерапією цей показник складає приблизно 20% незалежно від експресії PD-L1 і гістологічної будови пухлини, а у разі високої експресії PD-L1 (TPS понад 50%) при монотерапії пембролізумабом – понад 30%. Тобто 5-річна виживаність зросла удвічі при застосуванні пембролізумабу порівняно з використанням тільки хіміотерапії. Крім того,

сьогодні вивчаються й перспективи застосування імунотерапії пембролізумабом при неметастатичному (у тому числі операбельному) НДРЛ.



Завідувачка патологоанатомічного відділення Медичної лабораторії CSD LAB (м. Київ) Олена Олександрівна Кошик розповіла про проблемні питання молекулярно-генетичної діагностики метастатичного раку легені.

– У діагностиці рецидиву/метастатичного раку легені вагомим місцем належить проведенню біопсії.

Її виконують з метою підтвердження гістологічного типу первинної пухлини або визначення наявності трансформації в дрібноклітинну нейроендокринну карциному чи будь-яку іншу гістологічну форму. За рекомендаціями Національної онкологічної мережі США при прогресуючому чи метастатичному раку легені слід провести біопсію з визначенням гістологічного типу пухлини. При встановленні наявності аденокарциноми, великоклітинної карциноми або НДРЛ, неспецифікованого іншим чином, проведення молекулярного тестування обов'язкове. При цьому у хворих на плоскоклітинну карциному результати тестування не завжди можуть бути корисними. Проведення біопсії при раку легені викликає труднощі, тому почергове виявлення мутацій не рекомендується. У такому випадку варто виконувати панельне тестування для отримання даних про весь спектр можливих мутацій. Дослідження можна проводити на гістологічному матеріалі, який характеризується високою клітинністю, а також на цитологічному матеріалі та плазмі крові (R. Pirker et al., 2010; A. Marchetti et al., 2010). Якщо матеріалу для дослідження недостатньо, можна повторити біопсію або провести визначення циркулюючої пухлинної ДНК.

Одним із сучасних методів виявлення молекулярних змін є секвенування нового покоління (Next-generation sequencing, NGS), яке базується на визначенні нуклеотидної послідовності ДНК або РНК. Методика, яка ґрунтується на визначенні РНК, є більш чутливою в ідентифікації рідких мішеней, особливо при ідентифікації реаранжувань генів, а також дозволяє визначити додаткові класи клінічно значущих варіацій РНК, включаючи аберантні сплайс-варіанти. Проте максимально доцільним сьогодні є проведення одномоментної коекстракції РНК та ДНК і симультанне NGS-дослідження. Методом тестування пухлин, заснованим на NGS, який використовується для визначення чотирьох основних класів змін, що зумовлюють ріст пухлин (заміни основ, вставок і делецій, зміни кількості копій, перебудови та злиття генів), є комплексне геномне профілювання. Цей метод допомагає прогнозувати відповідь і стійкість до таргетної терапії або імунотерапії порівняно з традиційним молекулярним тестуванням. Комплексне геномне профілювання показане всім пацієнтам з метастатичним процесом та обмеженими опціями лікування, хворим, у яких вирішується питання щодо застосування імунотерапії, при пухлинах, коли вибір першої лінії терапії залежить від численних діючих молекулярних маркерів, кількість яких постійно зростає, для отримання повної терапієорієнтованої інформації за один раз, а також для визначення нечастих молекулярних порушень.

Вибір імунотерапії при раку легені ґрунтується на участі PD-1/PD-L1 у патогенезі захворювання. PD-1 – рецептори, які експресуються на поверхні активованих Т-лімфоцитів, а PD-L1 – ліганди, що експресуються на поверхні пухлинних клітин. Зв'язок рецептора PD-1 з його лігандом PD-L1 інгібує активацію Т-цитотоксичних клітин, викликаючи імносупресію та неопластичний ріст. Оцінювати експресію PD-1/PD-L1 можна за різними методиками. Проте якщо у пацієнта експресія PD-L1 становить <1% та не визначається жоден з маркерів молекулярного тестування, слід запідозрити великоклітинну карциному або НДРЛ, неспецифікований іншим чином, при яких немає протипоказань до застосування пембролізумабу.

Таким чином, молекулярно-генетична діагностика метастатичного раку легені має важливе значення у плануванні терапії та прогнозуванні її ефективності для пацієнта.



Лікар-онколог відділення малоінвазивної та ендоскопічної хірургії, інтервенційної радіології ДНП «Національний інститут раку» (м. Київ) Вероніка Володимирівна Пацко висвітлила тему псевдопрогресування з погляду теорії та практики.

– Після впровадження імунотерапії в онкологічну практику тема унікальної моделі реакції пухлини (псевдопрогресування) при застосуванні такого лікування, при якому відповідь на нього супроводжувалася початковим збільшенням загального об'єму пухлини або розвитком нових вогнищ із подальшим зменшенням пухлини (метастазів), стала більш актуальною. Повідомляється, що частота псевдопрогресування досить низька. Частота псевдопрогресування, про яку вказували раніше, становила менше ніж 10% (J.D. Wolchok et al., 2009; F.S. Hodi et al., 2016; P. Queirolo et al., 2017). Проте, за іншими даними, частота атипичної відповіді складає 20% (включно з появою нових вогнищ і збільшенням розмірів пухлини більш ніж на 10%, які згодом зменшувалися). Ці дані свідчать, що частота нетипових моделей може бути вищою, ніж повідомлялося раніше, особливо сьогодні, коли імунотерапевти набувають все ширшого застосування. Крім того, відстрочена відповідь на лікування може спостерігатися навіть через 24 місяці лікування, що потрібно враховувати лікарям-онкологам з метою уникнення помилок при оцінюванні радіологічної відповіді на лікування (R. Thomas et al., 2019). Н.Я. Park та співавт. (2020), проаналізувавши 17 літературних джерел, встановили, що випадки псевдопрогресування зустрічалися з частотою 6%. При цьому підгруповий аналіз показав, що найвища частота таких випадків виявлена у хворих на меланому та рак нирки, а найнижча – у пацієнтів із плоскоклітинною карциномою голови та шиї. Імовірно, вища частота цього феномену спричинена довшим досвідом використання імунотерапевтичних препаратів у лікуванні цих пухлин. Частка випадків псевдопрогресування у хворих на НДРЛ складала 5%.

Виникнення псевдопрогресування зумовило розроблення критеріїв оцінки імунної відповіді iRECIST, які базуються на критеріях RECIST 1.1, для підтвердження або заперечення «непідтвердженого» чи «підтвердженого» прогресування пухлини після початкового збільшення її розміру або появи нових вогнищ. Деякі сучасні біомаркери та методи медичної візуалізації корисні для диференціації псевдопрогресування та істинного прогресування, проте вони все ще є суперечливими для застосування в клінічній практиці. Сьогодні підтвердження псевдопрогресування все ще проводиться переважно шляхом ретроспективної візуалізації, що інколи призводить до передчасного припинення ефективного лікування. Примітно, що біопсія є ефективним діагностичним методом, який використовують для визначення псевдопрогресування. Однак біопсія є інвазивним методом, що потребує відповідних умов (доступність вогнища, задовільний стан пацієнта, потужність лабораторії для визначення відповідних маркерів тощо). Все більшої популярності набуває метод рідинної біопсії з визначенням циркулюючої ДНК пухлини, яка може стати неінвазивним замінником біопсії пухлини та матиме вагомий потенціал у диференціації псевдопрогресування та істинного прогресування в майбутньому. Певну діагностичну цінність може мати визначення неспецифічних маркерів, таких як інтерлейкін-9 або матриксна металопротеїназа-2. Але провідна роль у встановленні псевдопрогресування залишається за клінічною оцінкою стану пацієнта онкологом, аналізом симптомів і перебігу хвороби (W. Jia et al., 2019). Проте необхідні подальші дослідження для розроблення неінвазивних методів у цьому напрямі (Y. Ma et al., 2019).

Отже, диференційна діагностика псевдопрогресування від істинного прогресування у пацієнтів, які отримували імунотерапію, надзвичайно важлива для визначення подальшої доцільності продовження терапії імунотерапевтичними препаратами та використання їх повного потенціалу в лікуванні злоякісних пухлин.

Таким чином, сучасні дані, представлені у рамках науково-практичного заходу, свідчать про значний прогрес у лікуванні пацієнтів із НДРЛ.

Підготувала Ірина Неміш

Я.В. Шпарик, к. мед. н., доцент, завідувач відділення хіміотерапії КНП ЛОР «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр»

Новини з конгресу ESMO-2023



Я.В. Шпарик



Черговий конгрес Європейського товариства медичної онкології (ESMO), який відбувся в Мадриді 20-24 жовтня, зібрав рекордних понад 33 тисячі учасників. За цим показником щорічні конгреси ESMO наближаються до традиційних з'їздів Американського товариства клінічної онкології (ASCO). У Мадриді було представлено 2545 доповідей, 107 з яких відзначені експертами як особливо важливі, через що їх результати оприлюднювалися тільки у день конгресу (так звані LBA – late breaking abstract – пізні критичні тези). Усі тези доповідей опубліковані в *Annals of Oncology*, т. 34, дод. 2, для зручності в посиланнях у тексті вказуватимемо тільки їх номери і номери сторінок. Зупинимось на найважливіших, на нашу думку, результатах з конгресу ESMO-2023. Перевагу віддамо дослідженням, у яких вивчалися зареєстровані в Україні протипухлинні засоби. Крім того, розглянемо дослідження, у яких брали участь українські онкологи, а також ті, що відкривають кардинально нові перспективи лікування злоякісних новоутворень.

Рак верхніх відділів шлунково-кишкового тракту

Найбільші дискусії на конгресі ESMO-2023 стосувалися ролі імунотерапії у лікуванні раку шлунка та шлунково-стравохідного з'єднання (GEJ). Додавання імунотерапії до стандартного лікування демонструє переваги порівняно з плацебо при раку верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Зокрема, раніше, при проміжному аналізі результатів дослідження KEYNOTE-811 (серед учасників – 11 центрів з України), виявлено, що пембролізумаб + стандартна терапія (хіміотерапія – ХТ + трастузумаб) у першій лінії значно покращували виживаність без прогресування (ВБП) порівняно з плацебо та стандартною терапією у всій групі пацієнтів із занедбаним HER2+ раком шлунка і GEJ (медіана ВБП 10,0 проти 8,1 міс; відносний ризик – ВР – 0,72) і ще істотніше – у пацієнтів із комбінованим позитивним показником (CPS) експресії ліганда білка програмованої клітинної смерті 1 (PD-L1) ≥ 1 (10,8 проти 7,2 міс; ВР 0,70) при медіані періоду спостереження 28,4 міс. У травні 2021 р. Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) схвалило застосування цього режиму для усіх пацієнтів без урахування ступеня експресії PD-L1. У третьому проміжному аналізі, результати якого повідомили на конгресі ESMO-2023 (Y.Y. Janjigian et al., 15110; S851-S852), при медіані спостереження 38,5 міс ВБП через 24 міс становила 24 і 15% відповідно. Дослідники зауважили, що додавання пембролізумабу більш ефективно у хворих з експресією PD-L1. Водночас встановлено, що PD-L1 коекспресується у більшості (85%) пацієнтів із HER2+ пухлинами. На основі цього аналізу 7 листопада 2023 р. FDA уточнило показання до застосування пембролізумабу при HER2+ пухлинах шлунка і GEJ, обмеживши їх групою пацієнтів, пухлини у яких експресують PD-L1 (CPS ≥ 1). Одночасно з повідомленням на конгресі ці результати опубліковано в авторитетному журналі *Lancet* (2023 Oct 19; S0140-6736(23)02033-0. Epub ahead of print). Серед співавторів публікації – Юрій Остапенко з ДНП «Національний інститут раку».

На конгресі ESMO-2023 було представлено результати двох досліджень щодо ролі імунотерапії в періопераційному режимі при раку шлунка і GEJ. Дані дослідження KEYNOTE-585 (загалом 1007 пацієнтів) показали підвищення частоти повної патоморфологічної відповіді (pCR; первинна кінцева точка) при застосуванні інгібітора PD-1 пембролізумабу порівняно з плацебо, доданого до неоад'ювантної та ад'ювантної ХТ (у більшості пацієнтів застосовували режим фторурацил + цисплатин і лише у 20% – режим FLOT): 13,0 проти 2,4% (тобто на 10,6% вище). Проте дивно, що покращення pCR, яке спостерігалось в KEYNOTE-585, не сприяло подовженню виживаності, оскільки за результатами досліджень ХТ режими, пов'язані з вищими показниками pCR, як правило, покращують виживаність. Однак відомо, що імунотерапія при раку шлунка ефективніша у пацієнтів із PD-L1+, а в дослідженні KEYNOTE-585 учасники не обиралися за біомаркерами. Для пацієнтів з пухлинами, які експресують високі рівні PD-L1 (CPS ≥ 10), різниця у виживаності без подій (EFS) для тих, хто отримував пембролізумаб, була значущою. Іншим фактором, який слід враховувати, є те, що більшість пацієнтів отримували ХТ на основі

цисплатину, а не стандартний режим FLOT, оксаліплатиновий елемент якого вважається активнішим у комбінації з імунотерапією, ніж цисплатин (K. Shitara et al., LBA74; S1316).

У дослідженні MATTERHORN (948 пацієнтів) вивчали роль у періопераційній терапії інгібітора PD-L1 дурвалумабу в комбінації з режимом FLOT. Зауважимо, що на відміну від KEYNOTE-585 первинною кінцевою точкою дослідження була EFS, а pCR (за центральною оцінкою) та загальна виживаність (ЗВ) – вторинними кінцевими точками. У групі дурвалумабу частота pCR склала 19 проти 7% у групі плацебо (рис. 1). Відбулося чітке зниження стадії при використанні дурвалумабу, оскільки частота стадії pT0 становила 23% у пацієнтів, які отримували імунотерапію, та 11% – комбінацію FLOT із плацебо (Y.Y. Janjigian et al., LBA73; S1315-S1316). Проте, незважаючи на обнадійливі результати, потрібні дані принаймні щодо EFS, перш ніж можна буде припустити будь-який вплив імунотерапії в періопераційному режимі на клінічну практику радикального лікування раку шлунка.

Онкологи і хірурги мріють вилікувати рак стравоходу без хірургічного втручання, оскільки останнє чинить значний негативний вплив на якість здоров'я протягом усього подальшого життя пацієнтів. У рандомізованому дослідженні SANO порівнювали ефективність активного спостереження пацієнтів із повною клінічною відповіддю без залишкової хвороби через 6 і 12 тижнів після неоад'ювантної хіміопроменевої терапії (n=198) та стандартного хірургічного втручання (n=111). У групі активного спостереження хірургічну резекцію пропонували лише пацієнтам, у яких було підозрюване або підтверджене локорегіонарне відновлення злоякісного процесу, але за відсутності віддаленої дисемінації. ЗВ з дня клінічної повної відповіді – первинна кінцева точка – через 2 роки у пацієнтів із раком стравоходу, які проходили активне спостереження, не поступалася такій після хірургічного втручання (ВР 1,14). Крім того, загальна якість життя, пов'язана зі здоров'ям, за опитувальником EORTC QLQ-C30 була значно кращою

через 6 і 9 міс у пацієнтів, які активно спостерігалися, ніж після хірургічного втручання (B.J. van der Wilk et al., LBA75; S1317).

У дослідженні SANO й інших попередніх дослідженнях з цієї проблеми обидва гістологічні типи раку стравоходу оцінювали разом: плоскоклітинний рак, який становить майже 90% випадків у світі та лише 20% у Західній Європі, й аденокарциному, домінуючий тип у Західній Європі, але не глобально. Біологічно ці типи дуже відрізняються: плоскоклітинний рак значно більше піддається впливу хіміопроменевої терапії (ХПТ), ніж аденокарцинома. На жаль, ще недоступні дані дослідження SANO, стратифіковані за гістологічним типом. Експерти вважають, що при плоскоклітинному раку стравоходу ХПТ й активне спостереження можуть бути альтернативою хірургічному втручання. При аденокарциномі, натомість, слід покращувати системне лікування на основі біомаркерів, але оперативне втручання залишиться дуже важливим.

Періопераційний триплетний режим ХТ FLOT є стандартом лікування локалізованих аденокарцином шлунка та GEJ. Запропоновано модифікований FLOT (mFLOT=TFOX: FOLFOX + доцетаксел 50 мг/м² площі поверхні тіла). У дослідженні GASTFOX режим mFLOT (n=254) порівнювали з FOLFOX (n=253) у пацієнтів із занедбаним захворюванням. ВБП була значно довша у пацієнтів, які отримували mFLOT/TFOX, ніж FOLFOX (медіана 7,59 проти 5,98 міс). ЗВ також істотно покращилася (рис. 2). Показники об'єктивної відповіді були на користь mFLOT/TFOX (66,0 проти 56,7%; p=0,038). Таким чином, додавання доцетакселу до FOLFOX у першій лінії лікування занедбаної HER2-негативної аденокарциноми шлунка або GEJ значно підвищувало ВБП, ЗВ і частоту об'єктивної відповіді. На думку дослідників, mFLOT/TFOX можна розглядати як новий варіант терапії для пацієнтів, які підлягають лікуванню триплетом (A. Zaanan et al., LBA77; S1318).

Застосування неоад'ювантної ХТ при раку підшлункової залози залишається складним і суперечливим. Раніше у дослідженні PREOPANC продемонстровано переваги неоад'ювантної ХПТ на основі гемцитабіну щодо ЗВ у пацієнтів із граничною резектабельністю і резектабельним раком підшлункової залози порівняно з хірургічним втручанням без попереднього лікування. Вважали, що неоад'ювантний режим FOLFIRINOX може додатково покращити ЗВ. У дослідженні PREOPANC-2 порівняли ефективність 8 неоад'ювантних циклів такого режиму проти 3 циклів неоад'ювантної ХТ гемцитабіном із гіпофракціонованою променевою терапією (36 Гр у 15 фракціях протягом другого циклу) з подальшою операцією та 4 циклами ад'ювантної ХТ гемцитабіном. З'ясувалося, що результати у групах лікування подібні: медіана ЗВ становила 21,9 проти 21,3 міс (ВР 0,87); показники резекції 77 проти 75% (p=0,7), а частота серйозних побічних ефектів 49 проти 43% (p=0,26; V. Groot Koerkamp et al., LBA83; S1323).

Рак нижніх відділів ШКТ

Відомо, що пухлини, які мають ознаки мікросателітної нестабільності (MSI), добре реагують на імунотерапію. При цьому ефективність імунотерапії не залежить ні від локалізації первинної пухлини, ні від її гістологічного

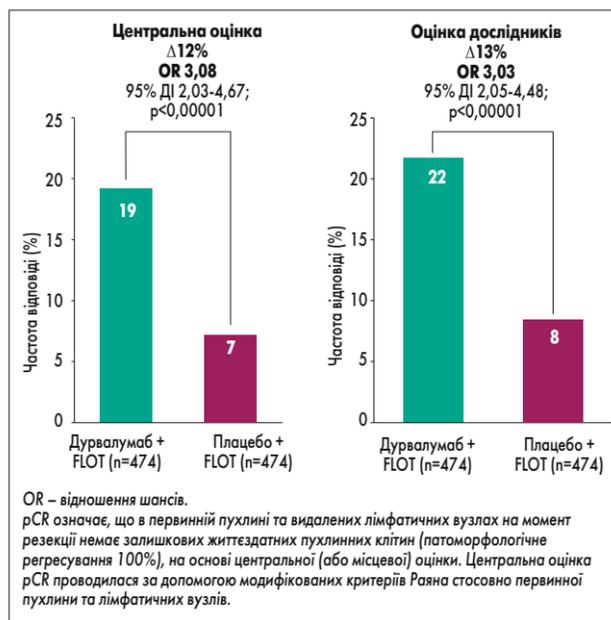


Рис. 1. pCR у дослідженні MATTERHORN

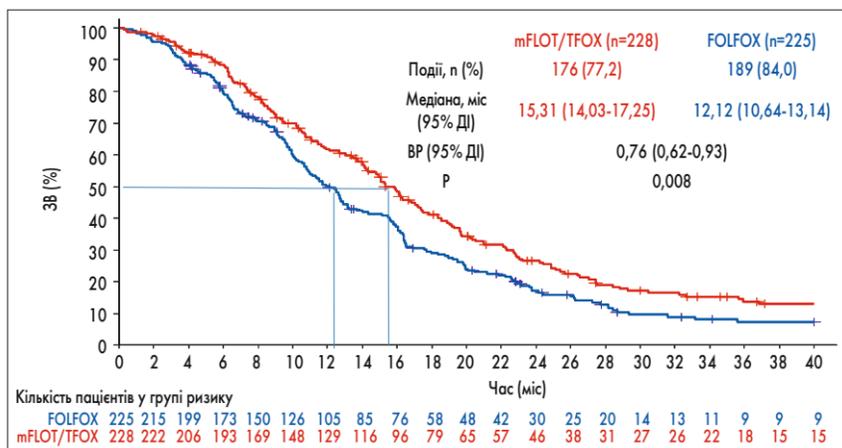


Рис. 2. ЗВ хворих, які отримували mFLOT проти FOLFOX при метастатичному раку шлунка у дослідженні GASTFOX

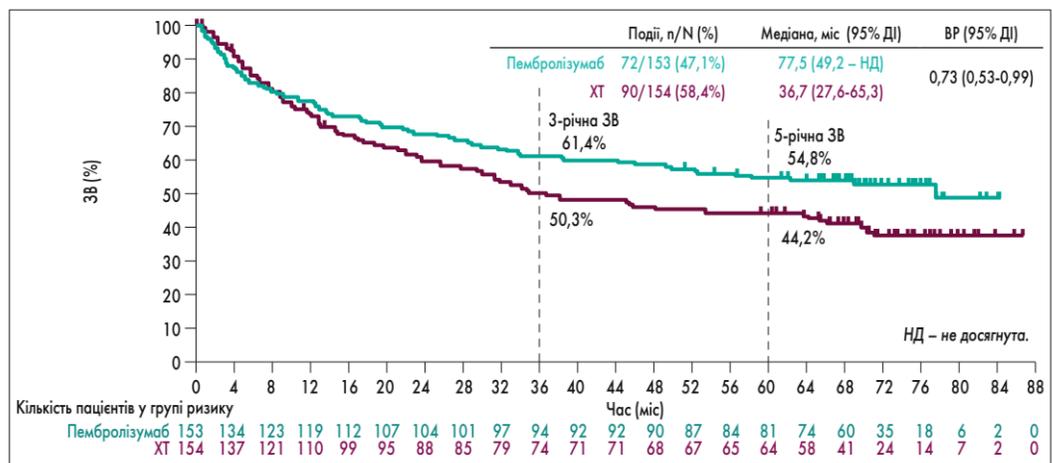


Рис. 3. ЗВ хворих на метастатичний КРР з MSI у дослідженні KEYNOTE-177

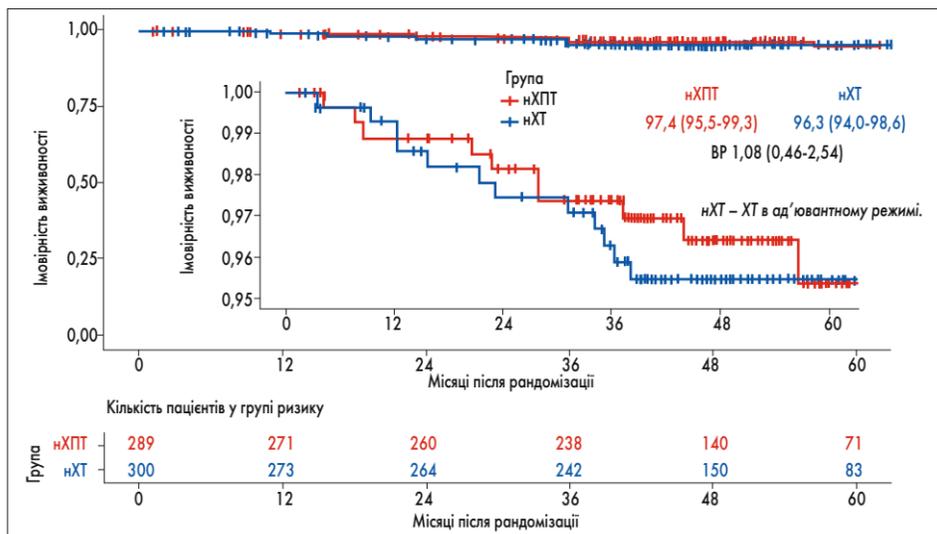


Рис. 4. Виживаність без ознак місцевого і регіонарного прогресування у пацієнтів з раком прямої кишки у дослідженні CONVERT

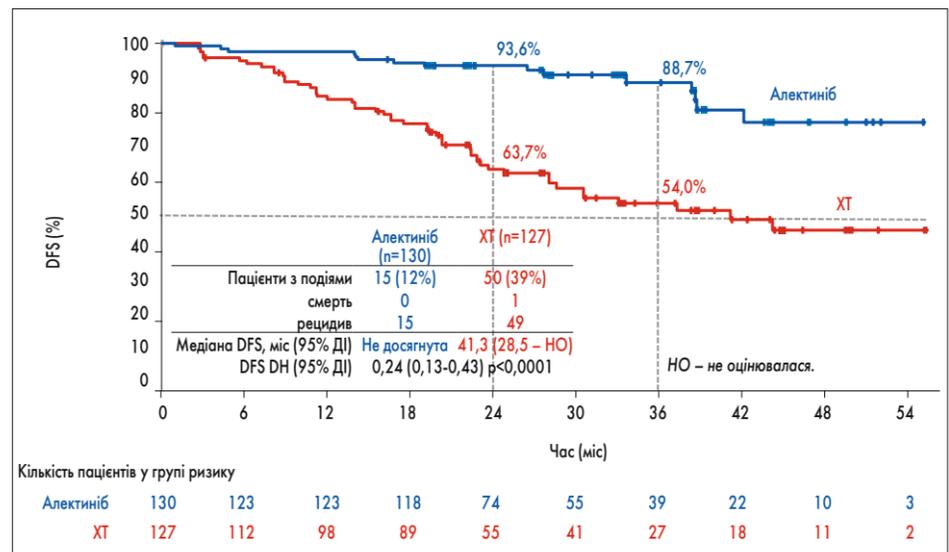


Рис. 5. DFS при ад'ювантній терапії алектинібом у дослідженні ALINA

типу (так звана агностична терапія). Це показання зареєстроване для кількох препаратів, першим серед яких був пембrolізумаб. Приблизно 5% хворих на метастатичний колоректальний рак (КРР) мають характеристики високої MSI. Дослідження KEYNOTE-177 було спрямоване на оцінювання ефективності саме у таких хворих, причому вже в першій лінії лікування. На конгресі ESMO-2023 повідомили 5-річні результати виживаності. Зі 153 хворих, яким було призначено пембrolізумаб, 59 (38,6%) завершили 35 циклів лікування. Натомість 57 (37,0%) пацієнтів у групі ХТ відповідали перехресним критеріям і отримували пембrolізумаб після прогресування захворювання на тлі ХТ першої лінії. З них 21 (36,8%) отримав 35 циклів лікування пембrolізумабом. Ще 39 (25,3%) хворих з групи первинної ХТ отримували інгібітори PD-1/L1 поза протоколом (тобто сумарно понад 60% осіб, які розпочали з ХТ, отримували імунотерапію у наступних лініях лікування). Медіана ЗВ склала 77,5 проти 36,7 міс, а 5-річна ЗВ – 54,8 та 44,2% у групах пембrolізумабу та ХТ відповідно (рис. 3). П'ятирічна ВБП становила 34,0 і 7,6% відповідно (К.-К. Shiu et al., LBA32; S1271-S1272). Таким чином, можна дійти висновку, що хворим на метастатичний КРР пембrolізумаб оптимально призначати вже в першій лінії лікування. Не зрозуміло, чи одночасна ХТ та імунотерапія (як, наприклад, при недрібноклітинному раку легень) поліпшать результати.

Неоад'ювантна ХПТ є вирішальним компонентом лікування місцево-поширеного раку прямої кишки без ураження мезоректальної фасції. Однак невибірково опромінення органів малого таза при всіх місцево-поширених пухлинах прямої кишки не має явних переваг у довгостроковій перспективі, але може супроводжуватися хірургічними ускладненнями та токсичністю. Дослідження CONVERT (663 пацієнти) мало на меті оцінити ефективність неоад'ювантної ХТ режимом CAPOX (4 цикли) порівняно з неоад'ювантною ХПТ (з капецитабіном) у вказаній групі хворих. З'ясувалося, що ХТ і ХПТ в неоад'ювантному режимі однакові за ефективністю щодо безрецидивної виживаності (DFS) і ЗВ (рис. 4), але токсичність неоад'ювантної ХТ значно нижча. Дослідники вважають, що ці висновки проливають світло на потенційну зміну парадигми в лікуванні місцево-поширеного раку прямої кишки без ураження мезоректальної фасції (P.-R. Ding et al., LBA26; S1267-S1268).

Онкологи з Нідерландів мали на меті знайти у дослідженні CAIRO5 оптимальний режим системної індукції для перетворення первинно неоперабельного КРР

з метастазами в печінці на операбельний (можливість резекції R0/R1 та/або абляції). Пацієнти з правобічним КРР та/або з наявністю мутації *RAS/BRAFV600E* отримували FOLFOX/FOLFIRI + бевацизумаб (група А) або FOLFOXIRI + бевацизумаб (група В), а при лівобічних пухлинах і відсутності мутацій генів *RAS/BRAF* – FOLFOX/FOLFIRI + бевацизумаб (група С) чи FOLFOX/FOLFIRI + панітумумаб (група D). Операбельність оцінювала група експертів із хірургів і радіологів на початку дослідження та через кожні 2 місяці після цього. Всього рандомізували 530 хворих. Раніше ця група дослідників кілька разів повідомляла про переваги щодо ВБП і можливості застосування місцевого лікування у групі В порівняно з групою А. Натомість ВБП і прийнятність місцевого лікування не відрізнялися у разі додавання панітумумабу та бевацизумабу до FOLFOX/FOLFIRI (групи С і D).

На конгресі ESMO-2023 вперше повідомили про ЗВ у дослідженні CAIRO5. Середній термін спостереження становив 57 міс. З'ясували, що у пацієнтів із початково неоперабельним КРР та метастазами в печінці ЗВ не відрізнялася у разі застосування FOLFOXIRI + бевацизумаб і FOLFOX/FOLFIRI + бевацизумаб для правобічного КРР та/або з наявністю мутації *RAS/BRAFV600E* (медіана 24,1 проти 23,6 міс; BP 0,92), а також у разі додавання панітумумабу проти бевацизумабу до FOLFOX/FOLFIRI для лівобічних пухлин та відсутності мутацій генів *RAS/BRAF* (медіана 40,4 проти 38,3 міс; BP 1,02). Незважаючи на інтенсивне системне і місцеве лікування, рецидив протягом 6 міс після завершення місцевого лікування стався у 26 (49%) пацієнтів групи А проти 29 (39%) групи В (p=0,28) та у 28 (42%) групи С проти 26 (39%) групи D (p=0,73; C.J.A. Punt et al., LBA27; S1268).

Недрібноклітинний рак легень

Ад'ювантна терапія недрібноклітинного раку легень (НДРЛ) розпочалася з ХТ, яка за даними метааналізів додає приблизно 5% до ЗВ. Упродовж останніх років доведено додаткове поліпшення цього показника при застосуванні імунотерапії (FDA затвердило зокрема атезолізумаб і пембrolізумаб, які зареєстровані в Україні), а також таргетної терапії (осимертиніб) при наявності мутації гена *EGFR*. На конгресі ESMO-2023 вперше повідомлено довгоочікувані результати ад'ювантної таргетної терапії при *ALK+* НДРЛ (дослідження ALINA). За даними проміжного аналізу, ад'ювантна терапія алектинібом мала значні переваги щодо DFS при НДРЛ

II-III стадії (n=231; BP 0,24) та у всій популяції хворих (n=257; BP 0,24). DFS протягом двох років при застосуванні алектинібу після ХТ становила 93,8 проти 63,0% у пацієнтів з II-III стадією та 93,6 проти 63,7% у всій популяції (рис. 5). Таким чином, алектиніб став першим інгібітором ALK, який значно покращив DFS у III фазі дослідження при ранніх стадіях *ALK+* НДРЛ. Незважаючи на представлені позитивні результати, дані про ЗВ все ще не дають можливості зробити остаточні висновки (B.J. Solomon et al., LBA2; S1295-S1296).

Щодо застосування імунотерапії при ранніх стадіях НДРЛ, то останнім часом ведуться дуже активні дискусії, коли саме її розпочати – ще перед операцією (разом з ХТ) чи вже після радикального видалення пухлини й ад'ювантної ХТ. Обидва підходи мають переваги та недоліки (рис. 6). На з'їзді ASCO-2023 вперше повідомлялося за результатами дослідження KEYNOTE-671 про переваги використання пембrolізумабу з ХТ проти лише ХТ у неоад'ювантному режимі щодо можливості досягнення pCR. Значимість цього досягнення підтверджувалася тоді терміновою публікацією на сторінках лідера серед медичних журналів – The New England Journal of Medicine (2023 Aug 10; 389(6): 491-503. Epub 2023 Jun 3).

FDA затвердило 16 жовтня 2023 р. цей метод лікування (разом з продовженням застосування пембrolізумабу в ад'ювантному режимі, сумарна тривалість імунотерапії 1 рік). На конгресі ESMO-2023 вперше повідомили про ЗВ у вказаному дослідженні KEYNOTE-671: медіана не була досягнута у групі пембrolізумабу проти 52,4 міс у групі плацебо, 36-місячна ЗВ – 71,3 проти 64,0% (рис. 7). EFS продовжувала покращуватися в групі пембrolізумабу (BP 0,59) – медіана 47,2 проти 18,3 міс; частота через 36 міс – 54,3 проти 35,4%. Неоад'ювантна терапія пембrolізумабом + ХТ з подальшою резекцією та ад'ювантним застосуванням пембrolізумабу забезпечили статистично значуще та клінічно важливе покращення ЗВ порівняно з неоад'ювантною ХТ і радикальною операцією у пацієнтів з НДРЛ резектабельної II, IIIA або IIIB (N2) стадій (J.D. Spicer et al., LBA56; S1297-S1298). Покращення ЗВ, яке спостерігалось в KEYNOTE-671, за відсутності нових сигналів щодо безпеки встановлює, на думку дослідників (серед яких були онкологи з 9 українських клінік), новий стандарт лікування операбельних стадій НДРЛ – пембrolізумаб у періопераційному режимі.

Продовження на стор. 12.

Я.В. Шпарик, к. мед. н., доцент, завідувач відділення хіміотерапії
КНП ЛОР «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр»

Новини з конгресу ESMO-2023

Продовження. Початок на стор. 10.

Інгібітор тирозинкінази третього покоління осимертиніб успішно застосовується при *EGFR*+ НДРЛ з 2018 року за результатами дослідження FLAURA, в якому активну участь брали й українські онкологи. Нещодавно (N Engl J Med. 2023 Nov 23; 389: 1935-1948) повідомлено результати дослідження FLAURA2, в якому порівнювали ефективність монотерапії осимертинібу та його комбінації з ХТ. Отримали статистично значуще покращення ВБП при застосуванні комбінації осимертинібу з ХТ. На конгресі ESMO-2023 повідомлено результати щодо хворих з ураженням центральної нервової системи (ЦНС; таких було 40% із 557 рандомізованих пацієнтів). З'ясовано, що пацієнти з ураженням ЦНС у групі осимертиніб + ХТ мали клінічно значуще зниження ризику прогресування у ЦНС із високою частотою об'єктивної відповіді з боку метастазів у ЦНС (у тому числі повної відповіді – 59 проти 43%) і тривалої відповіді з контрольованим і прийнятним профілем безпеки. Оцінена ймовірність прогресування у ЦНС через 24 міс становила 9% при застосуванні осимертинібу + ХТ та 23% при монотерапії осимертинібом (D. Planchard et al., LBA68. S1311-S1312).

Відомо, що при занедбаному НДРЛ імунотерапія інгібіторами PD-1/PD-L1 (у тому числі одночасно з ХТ) не застосовується при наявності драйверних мутацій. На з'їзді ASCO-2023 повідомили, що за результатами дослідження KEYNOTE-789 пембролізумаб (разом з ХТ) неефективний при *EGFR*+ НДРЛ (ASCO-2023, LBA9000). Проте підгруповий аналіз дослідження IMpower150, куди включали і пацієнтів з драйверними мутаціями, давав певні сподівання, що імунотерапія (разом з антиангігенними засобами і ХТ) може поліпшити результати лікування у цій складній групі хворих. ATTLAS – це перше рандомізоване дослідження використання атезоліумабу, бевацизумабу та ХТ комбінацією карбоплатину з паклітакселом (АВСР) у пацієнтів з НДРЛ і набутою резистентністю до інгібіторів тирозинкінази (включено 228 хворих з активуючими мутаціями *EGFR* або транслокаціями *ALK*). Досягнута первинна кінцева точка зі значно довшою медіаною ВБП (рис. 8) у пацієнтів, які отримували комбіновану терапію, порівняно з лише ХТ, – 8,5 проти 5,6 міс (BP 0,62; M.-J. Ahn et al., LBA67; S1311).

Рак грудної залози

Інгібітори CDK4/6 в комбінації з інгібіторами ароматази або фулвестрантом вже стали загальноновизнаним стандартом лікування занедбаного раку грудної залози (РГЗ). Упродовж останніх років вивчається їх роль в ад'ювантному режимі. За результатами дослідження eMONARCH (включено 5120 пацієнтів), у якому активну участь брали українські онкологи, 2-річна терапія абемациклібом (препарат не зареєстровано в Україні) разом з інгібіторами ароматази і продовженням згодом стандартної ад'ювантної гормонотерапії принаймні до 5 років зареєстрована FDA у березні 2023 р. Результати цього дослідження постійно оновлюються і доповідаються на різноманітних онкологічних конференціях.

На конгресі ESMO-2023 повідомлено вже 5-річні результати. Зокрема, 5-річна частота рецидиву інвазивної хвороби склала 7,6% у групі гормонотерапії проти 6,7% при її комбінації з абемациклібом. Особливо важливим є те, що і після припинення застосування абемациклібу криві продовжують розходитися, тобто абсолютна різниця показників виживаності збільшується. Те саме стосується виживаності без віддалених метастазів. Проте чи повернується ця різниця у поліпшення ЗВ – поки що не відомо (N. Harbeck et al., LBA17; S1256).

У дослідженні NATALEE (5101 хворих) вивчали значення в ад'ювантній терапії іншого інгібітора CDK4/6 – рибоциклібу (3 тижні з 1 тижнем перерви, але в нижчій, ніж у паліативному режимі, дозі 400 мг, в комбінації з нестероїдними інгібіторами ароматази упродовж 3 років). На конгресі ESMO-2023 повідомлено результати 3-річного спостереження (тобто фактично це період застосування рибоциклібу). Загалом переваги щодо виживаності без розвитку інвазивного рецидиву при застосуванні рибоциклібу були постійними в усіх клінічно значущих підгрупах (зокрема як при II, так і при III стадії), що, своєю чергою, узгоджувалося з показниками в загальній популяції дослідження (A. Bardia et al., LBA23; S1261-S1262). Станом на 14 грудня 2023 р. цей метод ще не схвалений регуляторними органами.

Активно вивчається роль імунотерапії в лікуванні ранніх стадій РГЗ. Зокрема, відносно добре вивченим і вже зареєстрованим FDA є режим періопераційного введення пембролізумабу (неoad'ювантна ХТ + пембролізумаб і ад'ювантний пембролізумаб сумарно 1 рік) при тричі негативному РГЗ за результатами дослідження KEYNOTE-522. Раніше було чітко доведено збільшення частоти рСР, від якої залежить тривале виживання, при застосуванні пембролізумабу. Але висловлювалися сумніви щодо доцільності терапії пембролізумабом після операції. Припускали, що у хворих із рСР показники EFS оптимальні і вже не можуть поліпшуватися, а наявність залишкового процесу свідчить про недостатню ефективність імунотерапії і замість неї після операції слід застосувати іншу терапію (наприклад, олапариб при наявності зародкових мутацій *BRCAl/2* або капєцитабін у решті випадків). Однак за повідомленими на конгресі ESMO-2023 результатами тривалого (понад 5 років) спостереження за хворими, які отримували пембролізумаб, EFS і виживаність без віддалених рецидивів істотно поліпшуються порівняно зі стандартною неoad'ювантною ХТ (як при досягненні рСР, так і у хворих з резидуальним процесом). Результати ЗВ очікуються (P. Schmid et al., LBA18; S1257).

Успішне застосування пембролізумабу в періопераційному режимі при тричі негативному РГЗ обґрунтувало призначення такого лікування і при гормонопозитивному HER2-негативному РГЗ. У дослідженні KEYNOTE-756 такі хворі з пухлинами T1c-2 (≥2 см) cN1-2 або T3-4 cN0-2 отримували спочатку стандартну неoad'ювантну ХТ + пембролізумаб (n=635) чи плацебо (n=643), а після операції – пембролізумаб або плацебо 9 циклів + стандартну гормонотерапію. На конгресі

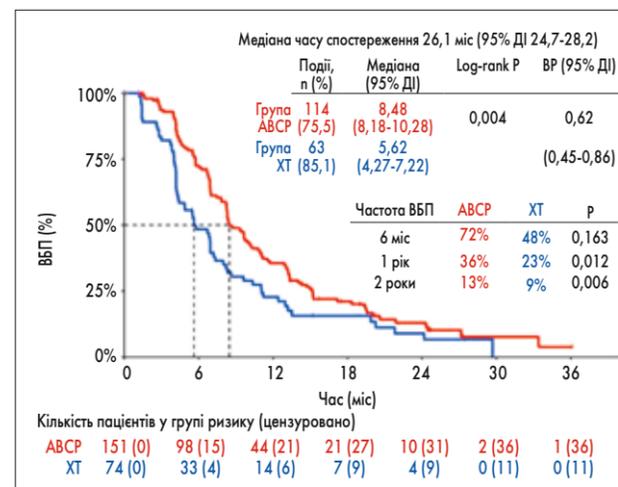


Рис. 8. ВБП при застосуванні атезоліумабу з ХТ у хворих на НДРЛ з драйверними мутаціями у дослідженні ATLAS

ESMO-2023 оприлюднено перші результати цього дослідження. Поки що вони стосуються лише частоти рСР (ypT0/Tis ypN0), яка була значно вищою при застосуванні пембролізумабу – 24,3 проти 15,6%. Дані щодо EFS, а тим більше ЗВ, ще незрілі (F. Cardoso et al., LBA21; S1260-S1261).

Онкогінекологія

У дослідженні INTERLACE вивчали роль індукційної ХТ додатково до стандартної терапії раку шийки матки від IB1/2 до IVA стадії (всього включили 500 хворих). Загалом 77% пацієток мали II стадію захворювання, а більше половини (58%) не мали ураження лімфатичних вузлів. П'ятирічні ВБП і ЗВ склали 73 і 80% при застосуванні індукційної ХТ перед ХПТ порівняно з 64 (BP 0,65) та 72% (BP 0,61) у разі проведення лише ХПТ при місцево-поширеному раку шийки матки відповідно (M. McCormack et al., LBA8; S1276). «Це обнадійливо для захворювання, при якому протягом кількох десятиліть не було покращення довгострокових результатів, окрім тих, що були досягнуті лише за допомогою ХПТ, і при якому наявна висока незадоволена потреба в нових методах лікування», – з коментаря професора Krishnansu S. Tewari зі США.

Іншим підходом до підвищення ефективності ХПТ при раку шийки матки є застосування імунотерапії, зокрема пембролізумабом, ефективність якого підтверджено при метастатичних формах цього захворювання. У дослідженні ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18 хворі отримували 5 циклів пембролізумабу 200 мг або плацебо що 3 тижні + ХПТ, а потім 15 циклів пембролізумабу 400 мг або плацебо що 6 тижнів (тобто сумарна тривалість імунотерапії складала 2 роки; n=529). Режим ХПТ (n=531) включав 5 циклів (з додатковою 6-ю дозою) цисплатину 40 мг/м² щотижнево + дистанційну променевою терапію, а потім брахітерапію. Пацієнтки були рандомізовані для отримання пембролізумабу + ХПТ (n=529) або плацебо + ХПТ (n=531). Під час першого проміжного аналізу (медіана терміну спостереження становила 17,9 міс) у групі пембролізумабу продемонстровано статистично значуще покращення ВБП: 24-місячна ВБП становила 67,8% у групі пембролізумабу проти 57,3% у контрольній групі (BP 0,70; D. Lorusso et al., LBA38; S1279-S1280).

Стандартна терапія поширеного/рецидивуючого раку ендометрія включає комбінацію карбоплатину з паклітакселом, а упродовж останніх років ще й імунотерапію



Рис. 6. Переваги і недоліки імунотерапії в ад'ювантному й неoad'ювантному режимах

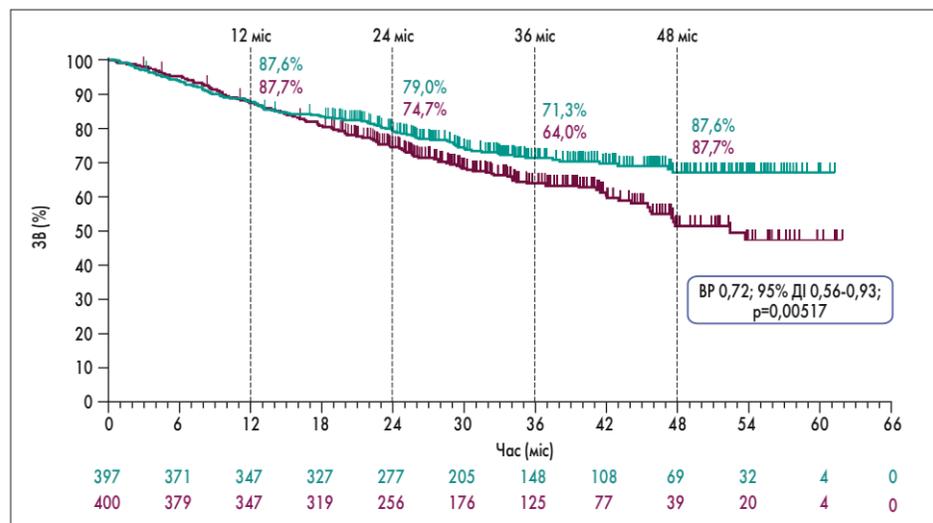


Рис. 7. ЗВ при періопераційній імунотерапії НДРЛ у дослідженні KEYNOTE-671

(зокрема інгібітором PD-1 пембролізумабом). У міжнародному академічному дослідженні AtTEnd оцінювали роль інгібітора PD-L1 атезоліумабу у таких хворих. Рандомізували 551 пацієнтку із занедбаним раком ендометрія або карциносаркомою без попередньої системної ХТ з приводу рецидиву чи метастазів. У когорті з MSI додавання атезоліумабу забезпечувало значне покращення ВБП (ВР 0,36) – у групі атезоліумабу медіана не досягнута проти 6,9 міс у групі плацебо. Перевага щодо ВБП була підтверджена і в загальній групі хворих (ВР 0,74): медіана 10,1 проти 8,9 міс відповідно. Проміжний аналіз ЗВ у загальній групі показав тенденцію до покращення на користь атезоліумабу, незважаючи на те що 45 (24,3%) пацієнтів із групи плацебо отримували імунотерапію як терапію наступної лінії. У пацієнток з MSI перевага щодо ЗВ від додавання атезоліумабу була значною (рис. 9). Друга ВБП і тривалість відповіді в когорті з MSI підтвердили ефективність атезоліумабу (N. Colombo et al., LBA40; S1281-S1282).

У дослідженні NRG GY018 (819 пацієнток із занедбаним раком ендометрія, які отримували першу лінію стандартної ХТ ± пембролізумаб) раніше було виявлено зниження ризику прогресування захворювання або смерті внаслідок застосування імунотерапії на 70 і 46% у пацієнток з MSI і без неї відповідно. На конгресі ESMO-2023 підтверджено отримані раніше результати. Зокрема, тривалість об'єктивної відповіді була значно покращена у разі додавання пембролізумабу – у групі MSI 28,7 проти 6,2 міс (ВР 0,22), а у групі без MSI – 9,2 проти 6,2 міс (ВР 0,47). Крім того, аналізували вплив механізму розвитку MSI (гіперметиловання промотора MLH1, втрата білка MMR через мутацію гена), що могло б бути додатковим біомаркером для прогнозування ефекту імунотерапії. Але жодної різниці у ВБП при аналізі цих показників не виявлено (R.N. Eskander et al., LBA40; S1284).

Інгібітор PARP олапариб є загально визнаним стандартом підтримуючої терапії у хворих на рак яєчника, зокрема при наявності дефіциту гомологічної рекомбінації (HRD). У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні ІІв фази UTOLA

(147 пацієнток) оцінювали ефективність підтримуючої терапії олапарибом у хворих із занедбаним раком ендометрія, які досягли контролю захворювання після першої лінії платиновмісної ХТ, а також аналізували ефективність у деяких молекулярних підгрупах. Медіана ВБП становила 5,6 проти 4,0 міс у групі олапарибу і плацебо відповідно (ВР 0,94). У пацієнток з HRD+ пухлинами (таких виявилось 52%) медіана ВБП була статистично вищою у групі олапарибу: 5,4 проти 3,6 міс (ВР 0,59). Дослідники дійшли висновку, що підтримуюча терапія олапарибом може подовжити ВБП при HRD+ пухлинах ендометрія. Але ці дані мають бути підтверджені у подальших дослідженнях інгібіторів PARP у цій популяції (F. Joly Lobbedez et al., LBA42; S1283-S1284).

Онкоурологія

Успішне застосування пембролізумабу при раку нирки (як занедбаному, так і ранньому), а також при занедбаному раку сечового міхура поставило перед онкоурологами завдання оцінити роль імунотерапії і при раку передміхурової залози. На конгресі ESMO-2023 доповіли результати двох великих досліджень, у яких до стандартного лікування (антидеприваційна терапія + ензалутамід) додавали пембролізумаб. Але ні в дослідженні KEYNOTE-641 (1244 хворих на метастатичний гормонорезистентний рак передміхурової залози; J.N. Graff et al., 1771MO; S957), ні в дослідженні KEYNOTE-991 (1251 хворих на метастатичний гормоночутливий рак передміхурової залози; S.J. Gratzke et al., 1772MO; S957-S958) не вдалося досягнути поліпшення ефективності (рис. 10А, Б), і дослідження достроково припинені. Зауважимо, що така ж невдача спіткала застосування іпілімумабу та/або ніволумабу при гормоночутливому раку передміхурової залози (дослідження PROSTRATEGY; J.A. Arranz Arija et al., 1783P; S969-S970).

Карциноми без встановленого первинного вогнища

Карциноми без встановленого первинного вогнища (cancer of unknown primary – CUP) характеризуються несприятливим прогнозом, незважаючи на застосування стандартної для таких випадків платиновмісної ХТ. Припускають, що геномне профілювання може підказати

додаткові терапевтичні опції (так звана молекулярно-керована терапія – MGT) і таким чином поліпшити прогноз. У дослідженні CUPISCO (всього 436 пацієнтів) порівнювали ефективність і безпеку MGT і стандартної ХТ на основі препаратів платини у хворих із нещодавно діагностованою неплюскоклітинною CUP. Після 3 індукційних циклів ХТ пацієнти без прогресування хвороби були рандомізовані у співвідношенні 3:1 для проведення MGT (на вибір дослідника з 12 схем) або продовження ще ≥3 циклів ХТ. Пацієнти з групи ХТ при прогресуванні захворювання отримували MGT. Медіана ВБП становила 6,1 у разі MGT проти 4,4 міс у разі ХТ (ВР 0,72). Медіана ЗВ дорівнювала 14,7 проти 11,0 міс відповідно (ВР 0,82), хоча дані щодо ЗВ були незрілими на момент відсічення. Дослідники вважають, що раннє геномне профілювання та MGT слід вважати новим стандартом лікування для цих пацієнтів (L. Mileskin et al., LBA42; S1254-S1255).

Зростаюча роль рідинної біопсії

Як показали дані деяких досліджень, представлені на конгресі ESMO-2023, рідинна біопсія продовжує зміцнювати своє значення як інструмента діагностики солідних пухлин і моніторингу відповіді на лікування. Однак велика кількість доступних і прийнятих у клінічних дослідженнях аналізів циркулюючої пухлинної ДНК (ctDNA) все ще є обмежуючим фактором для перевірки найкращих підходів і отримання більш переконливих доказів у цьому напрямі.

У багатоцентровому проспективному дослідженні PEGASUS аналіз ctDNA з використанням комерційно доступного тесту (Guardant Reveal) застосовували для дослідження мінімальної залишкової хвороби після операції та після ад'ювантного лікування у хворих на КРР ІІ стадії або ІІ стадії високого ризику. Метою було доведення, що рідинна біопсія може допомогти керувати післяхірургічним лікуванням цих пацієнтів шляхом зменшення зайвої токсичності та покращення відповіді на ХТ. Ад'ювантна терапія включала 3-місячну ХТ (капецитабін + оксаліплатин; XelOx), якщо ctDNA+, або 6-місячну ХТ капецитабіном, якщо ctDNA-. У постад'ювантному режимі пацієнтів переводили на лікування за схемою FOLFIRI, якщо тривало визначення ctDNA+, знижували інтенсивність ХТ до капецитабіну, якщо ctDNA- після капецитабіну, або посилювали її до XelOx, якщо ctDNA+. Серед 135 включених пацієнтів 35 (26%) мали ctDNA+ після операції. Після 3 міс терапії XelOx 11 (31%) із 35 пацієнтів стали ctDNA-, але у 8 (73%) з 11 з них зрештою стався рецидив або ctDNA+. З 24 пацієнтів, які отримували FOLFIRI після XelOx, 13 (54%) залишалися ctDNA+ (у 6 з них виник рецидив), а в решті 11 (46%) виявлено ctDNA- і відсутність рецидивів на момент аналізу (медіана спостереження 21,2 міс). Загалом наявність ctDNA+ після операції була серйознішою негативною прогностичною ознакою, ніж стадія (S. Lonardi et al., LBA28; S1268-S1269).

Експерти, які коментували це та інші великі дослідження, присвячені цій проблемі, одноставні щодо підвищення значення ctDNA не лише в оцінюванні прогнозу, а й у виборі тактики лікування (зокрема ад'ювантного) солідних пухлин. Але незважаючи на досягнення в цій галузі, залишаються проблеми щодо включення рідинної біопсії у клінічну практику. Потрібні докази високого рівня, бажано з рандомізованих клінічних досліджень, у яких вивчають різні сценарії лікування на основі результатів ctDNA для кожної стадії захворювання низки типів пухлин, а також краще розуміння біологічної основи хибнонегативних результатів. Аналіз економічної ефективності також є вимогою для забезпечення відшкодування витрат на дослідження в системах охорони здоров'я багатьох країн, навіть дуже багатих.

Таким чином, конгрес ESMO-2023 знову підтвердив прогрес у сфері дослідження ефективних методів лікування злоякісних пухлин. Ще раз переконливо доведено недавні досягнення у неоад'ювантній терапії тричі негативного РГЗ, НДРЛ. Відкриваються перспективи неоад'ювантної терапії гормонопозитивного РГЗ, таргетної ад'ювантної терапії ALK+ НДРЛ, оцінки ctDNA для прийняття рішень щодо лікування. Навіть негативні результати (як відсутність ефективності імунотерапії при раку передміхурової залози) також розширюють наші знання щодо можливостей протипухлинного медикаментозного лікування.

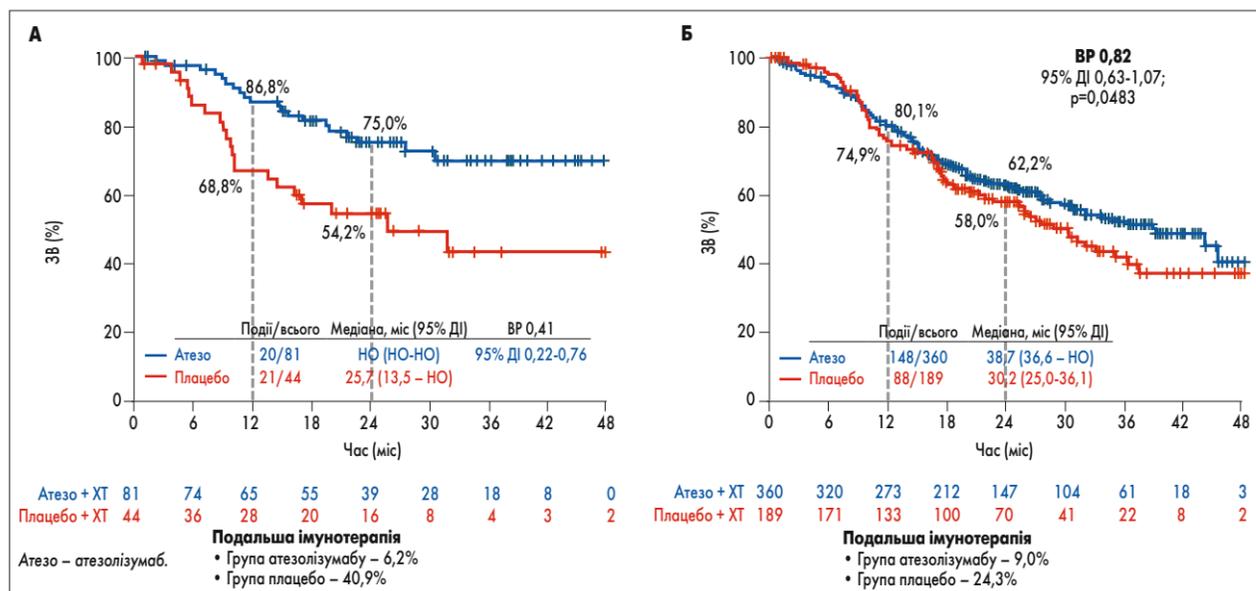


Рис. 9. ЗВ при використанні атезоліумабу у разі занедбаного раку тіла матки у дослідженні AtTEnd: А – у когорті з MSI; Б – у загальній групі

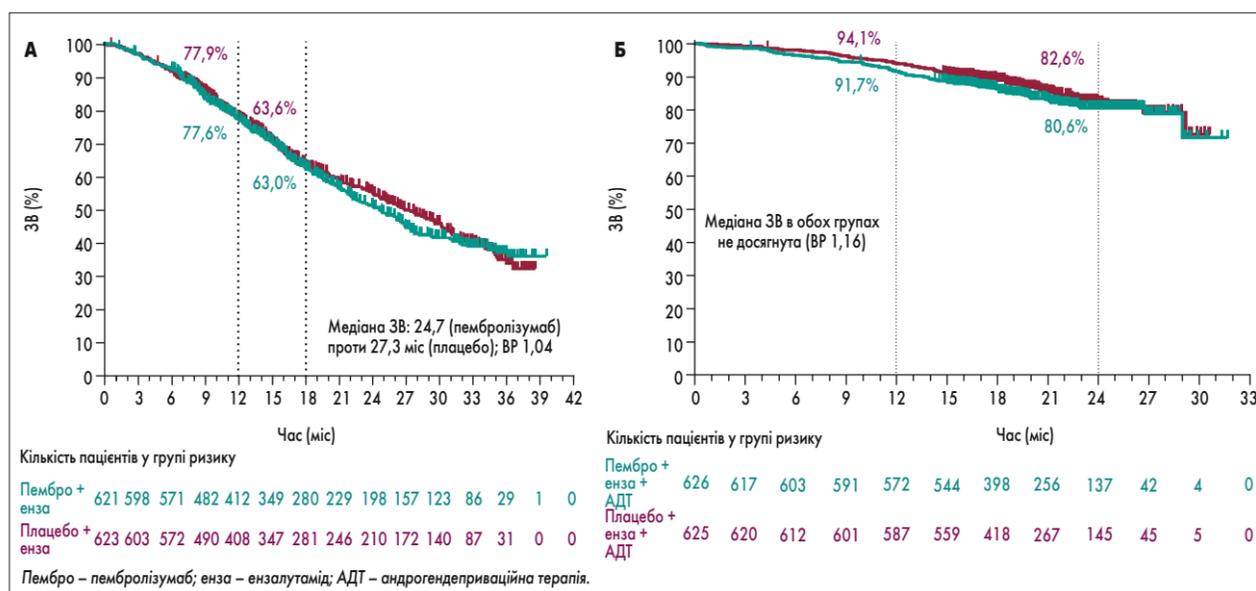


Рис. 10. ЗВ у разі використання пембролізумабу при гормонорезистентному (А) та гормоночутливому (Б) раку передміхурової залози у дослідженнях KEYNOTE-641 і KEYNOTE-991

З М І С Т

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Позиційна заява

- щодо застосування альбуміну
при цирозі печінки 30

PRIME PEDIATRICS 2023:

- актуальні питання дитячої онкології
та надання паліативної допомоги в Україні
К. Бурлак, Р. Моїсеєнко, Т. Вільчинська та ін. 40-41

Едоксабан для лікування

- онкоасоційованої
венозної тромбоемболії
Результати рандомізованого дослідження
Hokusai VTE Cancer 45

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Всеукраїнська кампанія боротьби

- з раком молочної залози 5

II З'їзд цитопатологів України:

- «Можливості морфологічних методів
у верифікації пухлинних і непухлинних захворювань
на сучасному рівні» 35

Коштом UNITED24 відбудовано

- Чернігівський центр сучасної онкології 35

У НІР відкривають

- нейрохірургічне відділення 35

November: факти про рак

- передміхурової залози 51

ОНКОУРОЛОГІЯ

Сучасні підходи до діагностики і лікування

- метастатичного кастраційно-резистентного
раку передміхурової залози
С.І. Приндюк, О.А. Войленко, Я.В. Шпарик та ін. 17-18

ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА

Лабораторія на колесах:

- інтраопераційні дослідження
там, де вони потрібні
І. Михайлюк 22

Health-ua.com
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ



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



Клінічний випадок набуті гемофілії А після панкреатодуоденектомії з приводу дистальної холангіокарциноми

Набута гемофілія А (НГА) – рідкісне захворювання, що виникає внаслідок розвитку інгібіторів проти власного фактора згортання крові VIII (FVIII), які спричиняють порушення коагуляції. В окремих випадках інгібітори можуть виникнути після інвазивних хірургічних втручань. У цьому клінічному випадку йдеться про 68-річного пацієнта, в якого розвинулася НГА після субтотальної панкреатодуоденектомії зі збереженням шлунка з приводу дистальної холангіокарциноми.

Для пацієнтів з НГА характерне подовження активованого часткового тромбoplastинного часу (АЧТЧ) на тлі нормального протромбінового часу (ПТЧ) [1]. У Японії зареєстрована частота НГА становить 0,8-1,83 на 1 млн населення на рік [2, 3]. Останнім часом кількість зареєстрованих випадків НГА зросла [4]. Важливо зазначити, що немає гендерної різниці у частоті виникнення НГА, проте це захворювання частіше виявляють в осіб літнього віку [5].

Клінічно НГА характеризується раптовою появою підшкірних або внутрішньом'язових крововиливів у пацієнтів, які не мають в особистому чи сімейному анамнезі схильності до кровотеч [6]. Фенотип кровотеч при НГА є варіабельним – від загрозливих для життя до легких чи відсутніх кровотеч [5]. Для пацієнтів з НГА також характерний високий рівень ранньої смертності, основними причинами якої є тяжкі кровотечі та тяжкі інфекції [7]. Повідомлялося також про асоціацію НГА з аутоімунними захворюваннями, злоякісними пухлинами, вагітністю, пологами та прийомом певних лікарських засобів [8-10]. За деякими даними, НГА може розвинутися після хірургічних втручань [11, 12]. Наведено клінічний випадок НГА, що виникла після субтотальної панкреатодуоденектомії зі збереженням шлунка при дистальній холангіокарциномі.

Клінічний випадок

У вересні 2019 року 68-річний чоловік звернувся до відділення невідкладної допомоги Токійського столичного медичного центру Тама (Японія) зі скаргами на біль у верхній частині живота. Пацієнт вів малорухливий спосіб життя, мав сидячу роботу і не мав в анамнезі відомих факторів ризику впливу канцерогенів. За даними зібраного анамнезу, пацієнт не мав деменції, гепатиту В або С чи цукрового діабету. При першому візиті було встановлено діагноз панкреатит на тлі жовчнокам'яної хвороби. Наступного дня проведено ендоскопічну ретроградну холангіопанкреатографію зі стентуванням спільної жовчної протоки в гастроентерологічному відділенні. Проте при ендоскопічному видаленні конкременту зі спільної жовчної протоки виявлено стеноз унаслідок неопластичного ураження її дистального відділу, а результати біопсії підтвердили діагноз дистальної холангіокарциноми. У листопаді 2019 року пацієнт був направлений до хірургічного відділення.

Пацієнту було проведено як первинне хірургічне втручання панкреатодуоденальну резекцію зі збереженням шлунка. Інтраопераційну експрес-діагностику виконували за стандартними протоколами, виявлено наявність залишку тканини холедоха, що зумовило необхідність додаткової резекції. Залишок спільної жовчної протоки виявився негативним на наявність раку та мав два отвори: гілку заднього сегменту низького злиття та загальну печінкову протоку, що

утворювали отвір для гепатохолангіоєюноанастомозу. Тривалість оперативного втручання становила 608 хвилин, об'єм інтраопераційної крововтрати – 1055 мл, переливання крові не знадобилось.

Патогістологічне дослідження операційного матеріалу проводили за стандартними методами, виявлено помірно-добре диференційовану тубулярну аденокарциному (pT1N1M0, ІІА стадія). На 3-й післяопераційний день (ПОД) у пацієнта розвинулась післяопераційна інфекція рани, а на 5-й ПОД з рани виділявся кишковий вміст, що зумовило необхідність повторного оперативного втручання для ліквідації неспроможності ентероанастомозу за Брауном. На 6-й ПОД спостерігалася значна кровотеча із шлункового зонда, а при динамічній комп'ютерній томографії виявили кровотечу у петлі клубової кишки. Було проведено ангіографію, проте під час обстеження відбувся спонтанний гемостаз (перша ангіографія). На 8-й ПОД рецидивувала кровотеча у петлі клубової кишки, що зумовило необхідність прямої хірургічної лігатури судин (третє оперативне втручання). На 14-й ПОД стався рецидив кровотечі у петлі клубової кишки, було проведено ангіографію з емболізацією периферичної ділянки другої клубової артерії (друга ангіографія).

Оскільки у пацієнта збереглися геморагічні тенденції, з 2-го ПОД спостерігалася подовження АЧТЧ (44,5 с) на тлі майже нормальних значень цього показника до операції (22,9 с; референтні значення 24,3-36,0 с). При нормальному післяопераційному ПТЧ на 12-й ПОД АЧТЧ досяг 91,5 с. На 14-й ПОД було запідозрено НГА, тому паралельно з визначенням активності факторів згортання крові розпочато введення активованого концентрату протромбінового комплексу (АКПК; **FEIBA**[®]; 100 ОД/кг маси тіла через кожні 12 годин, 4 дози). Також з 15-го ПОД розпочато прийом преднізолону в дозі 1 мг/кг на добу. Проте виникла неспроможність гастроєюноанастомозу з формуванням зовнішньої панкреатичної фістули.

На 18-й ПОД діагноз НГА було підтверджено зниженням активності FVIII (<1%; норма 60-150%), появою інгібітора до FVIII (18 БО/мл; норма – не виявляється) та відсутністю ознак антифосфоліпідного синдрому. Результати інших коагулографічних тестів: активність фактора IX – 73% (норма 70-130%), інгібітора до фактора IX не виявлено (норма – не виявляється); активність фактора XIII – 37% (норма 70-140%), рівень фактора фон Віллебранда – 294% (норма 60-170%); антитіла до кардіоліпіну/β₂-глікопротеїну I – <1,2 ОД/мл (верхня межа норми 3,5 ОД/мл). Причиною зниження активності FVIII вважали крововтрату.

На 21-й ПОД потреба в гемотрансфузіях зникла, спостерігалася гемостаз, що дозволило розпочати ентеральне харчування через зовнішню панкреатичну фістулу із введенням суміші для ентерального харчування на основі глютаміну, клітковини й олігосахаридів. Проте на 22-й ПОД у пацієнта з'явився мелена,

рецидивувала анемія, тому прийнято рішення призупинити ентеральне харчування і призначити АКПК на 2 доби.

На 26-й ПОД повторно виникла мелена, тому знову була проведена терапія АКПК протягом 2 діб. На 29-й ПОД ентеральне харчування через зовнішню панкреатичну фістулу було відновлено із застосуванням вищезазначеної суміші, проте на 31-й ПОД через рецидив мелени харчування знову довелося призупинити та призначити АКПК на 3 доби. У зв'язку зі зниженням активності FVIII у пацієнта протягом 3 діб додатково застосовували ліофілізований концентрат FVIII у дозі 1440 ОД/добу. До 36-го ПОД стан пацієнта стабілізувався, він був переведений з відділення інтенсивної терапії після отримання АКПК протягом 10 діб та 102 одиниць еритроцитів (рис.). Гемостаз було досягнуто на 41-й ПОД, ентеральне харчування відновлено.

На 58-й ПОД рівень інгібіторів до FVIII зріс (54 БО/мл), що зумовило початок комбінованої терапії циклофосамідом (15 мг/кг кожні 3 тижні) та преднізолоном. На 79-й ПОД розпочато лікування ран з використанням негативного тиску. На 98-й ПОД рівень інгібіторів до FVIII знову зріс (35 БО/мл), що призвело до початку комбінованої терапії ритуксимабом (375 мг/м² площі поверхні тіла щотижня) та преднізолоном. На тлі лікування рівень інгібіторів до FVIII та АЧТЧ поступово знижувалися, активність коагуляції FVIII збільшувалася. Згодом дозу преднізолону поступово знижували.

Після 12 курсів ритуксимабу на 219-й ПОД інгібітори до FVIII не визначалися, проте активність FVIII залишалася низькою (20-30% норми). Пацієнт був тимчасово виписаний на 245-й ПОД

із зовнішньою панкреатичною фістулою та продовженням ентерального харчування. Було заплановано оперативне втручання під загальною анестезією для усунення фістули, яке вирішили провести із супровідною замісною терапією FVIII. На 289-й ПОД була виконана четверта операція – висічення та ушивання перфорованої ділянки гастроєюноанастомозу швом Альберта – Лембера. Пацієнт зміг відновити пероральний прийом їжі на 322-й ПОД та був виписаний зі стаціонару на 342-й ПОД. Проте на 765-й ПОД пацієнт помер внаслідок рецидиву метастазування дистальної холангіокарциноми в печінку.

Висновки

Отже, у представленому клінічному випадку застосування АКПК у гострій фазі НГА продемонструвало високу ефективність для зупинення рецидивуючих кровотеч, які не піддавались іншим методам терапії. Препарат вводили 4 рази в дозі 100 МО/кг через кожні 12 годин, що забезпечило стабілізацію гемостазу після 10 днів лікування у поєднанні із трансфузією еритроцитів. Незважаючи на епізоди рецидивуючих кровотеч у ранній післяопераційний період, своєчасне застосування АКПК дозволило успішно купірувати геморагічний синдром та уникнути розвитку тяжких геморагічних ускладнень на тлі НГА. Отримані дані узгоджуються із сучасними рекомендаціями щодо ефективності та безпеки застосування АКПК для лікування гострої кровотечі при набутій гемофілії.

Список літератури знаходиться в редакції.

Реферативний огляд Takahashi M., Morita Y., Hayashi T. et al. A case of acquired hemophilia A after pancreaticoduodenectomy for distal cholangiocarcinoma. Biomed Rep. 2023 Aug 1; 19(3): 61. DOI: 10.3892/br.2023.

Підготувала **Анна Хиць**

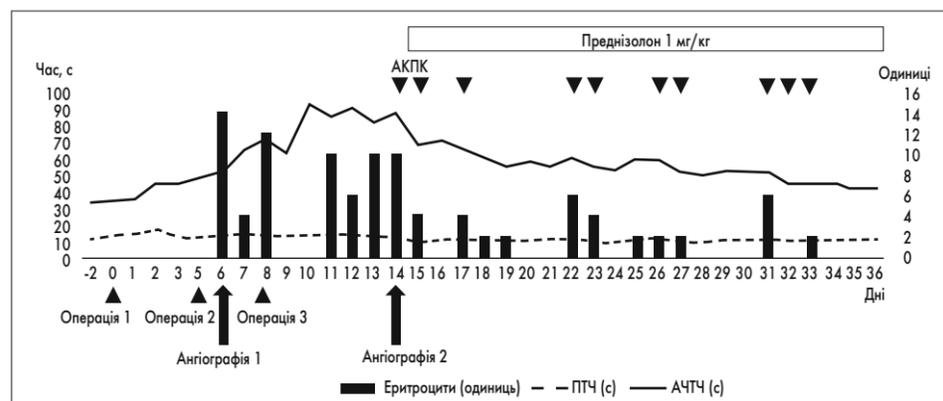


Рис. Курс лікування у відділенні інтенсивної терапії

ПТЧ був стабільно в межах норми до і після операції, але АЧТЧ почав подовжуватися після операції і досяг 91,5 с на 12-й ПОД. НГА була запідозрена на 14-й ПОД і призначено АКПК. Введення кортикостероїдів розпочато на 15-й ПОД. Під час перебування у відділенні інтенсивної терапії АКПК вводили протягом 10 днів, загалом було введено 102 одиниць еритроцитів.



**ВПІЗНАЙТЕ СИМПТОМИ —
ВРЯТУЙТЕ ЖИТТЯ!¹⁻⁴**

Набута гемофілія А

БІЛЬШЕ ІНФОРМАЦІЇ НА САЙТІ:



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.

САРПОНІ/УКР/0004
Листопад 2023

Містить рекламу. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників для публікації у виданнях, що призначені для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.
© ТОВ «Такеда Україна» 2023. Всі права захищені. «ТАКЕДА» та **Takeda** є зареєстрованими торговельними марками компанії «Takeda Pharmaceutical Company Limited».
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-office@takeda.com





Сучасні підходи до діагностики і лікування метастатичного

кастраційно-резистентного раку передміхурової залози



Рак передміхурової залози (РПЗ) у світі є другим за поширеністю видом злоякісних новоутворень у чоловіків (H. Sung et al., 2021). За даними Національного канцер-реєстру за 2020-2021 рр., РПЗ є третім за поширеністю у чоловіків. Станом на 2020 р. зареєстровано 6432 нових випадки захворювання та 3072 летальних випадки, спричинених прогресуванням РПЗ. Це свідчить про актуальність проблеми РПЗ, яка широко обговорювалася у рамках науково-практичної конференції MOVEMBER-2023: «Новітні технології в лікуванні пухлин та захворювань сечостатевої системи», що пройшла у гібридному форматі 10-11 листопада у м. Київ.



Сателітний симпозиум, присвячений метастатичному кастраційно-резистентному РПЗ (мКРРПЗ) розпочався з доповіді хірурга-уролога, онколога, завідувача Центру сучасної урології Лікарні ізраїльської онкології LISOD (м. Київ), кандидата медичних наук Сергія Івановича Приндюка, який висвітлює еволюцію терапії РПЗ.

— Історично першим варіантом лікування РПЗ була гормональна терапія, у контексті якої важливе значення належить антиандрогенним лікарським засобам. Перше покоління антиандрогенних препаратів за даними Європейської асоціації урологів (EAU) виключено з рекомендацій щодо лікування метастатичного РПЗ. Сьогодні активно впроваджуються нові гормональні препарати (НГП), розроблені для лікування мКРРПЗ, які у поєднанні з андрогендеприваційною терапією показані до застосування у пацієнтів з ранньою стадією метастатичного гормоночутливого РПЗ. Однак зберігається потреба у покращенні стандартів надання медичної допомоги хворим на мКРРПЗ, оскільки майже у 40% пацієнтів з РПЗ розвивається метастатична хвороба (A. Sciarra et al., 2014). У рекомендаціях EAU зазначається про препарати, які можуть використовуватися у системній терапії хворих на мКРРПЗ, проте окремим пунктом виділено й нові агенти — інгібітори полі(АДФ-рибозо) полімерази (інгібітори PARP), застосування яких відкрило нові можливості у лікуванні мКРРПЗ.



Провідний науковий співробітник науково-дослідного відділення пластичної та реконструктивної онкоурології ДНП «Національний інститут раку» (м. Київ), доктор медичних наук Олег Анатолійович Войленко розповів про сучасні підходи до діагностики та лікування мКРРПЗ.

— мКРРПЗ є термінальною стадією РПЗ, яка асоціюється з високою смертністю. Мутації можуть стимулювати розвиток агресивного РПЗ, тому тестування на їх наявність показане пацієнтам з метастатичним РПЗ, пацієнтам з РПЗ групи високого ризику та членам їх родин з РПЗ до 60 років, чоловікам з кількома членами сім'ї з діагнозом РПЗ у віці до 60 років, чоловікам з сімейною історією гермінальних мутацій або сімейною історією множинних видів раку на одній сімейній лінії.

Вибір методів лікування мКРРПЗ є багатофакторним і залежить від попереднього лікування метастатичного гормоночутливого РПЗ чи мКРРПЗ, відомих генетичних змін та статусу мікросателітної нестабільності, відомих гістологічних варіантів і дефіциту відновлення ДНК, загального стану пацієнта та наявності супутніх захворювань. У лікуванні хворих на мКРРПЗ важлива увага належить спостереженню, яке включає проведення фізикального огляду, визначення рівня простатоспецифічного антигену (ПСА) через кожні 3 місяці, проведення рентген-радіологічного обстеження через кожні 3-6 місяців, особливо при підвищенні рівня ПСА, та контроль гематологічних показників, показників функції нирок і печінки, рівня тестостерону, лужної фосфатази перед початком кожного циклу лікування.

Таким чином, лікування хворих на мКРРПЗ є багатофакторним, однак при його призначенні слід проводити належний контроль за ефективністю терапії та розвитком побічних ефектів.



Лікар-генетик клініки Verum (м. Київ) Дмитро Олександрович Шапочка виступив з доповіддю «Біологія пухлини: практичні аспекти у роботі лікаря-уролога».

— Одним із найважливіших молекулярних і генетичних механізмів, залучених у процес канцерогенезу, є андроген-сигнальний шлях і система репарації дволанцюгових розривів ДНК шляхом гомологічної рекомбінації (HRR). У клінічній практиці звичним є послідовне використання різних класів лікарських засобів у режимі монотерапії. Однак сучасною перспективною стратегією є застосування у пацієнтів з РПЗ комбінованої терапії, в основі якої лежить посилення протипухлинного ефекту НГП іншим лікарським засобом. Прикладом поєднаного використання лікарських препаратів є призначення інгібіторів андрогенових рецепторів (АР) та інгібіторів PARP. Це пов'язано з тим, що інактивація АР призводить до дефіциту HRR, який є необхідною умовою для подальшого застосування інгібіторів PARP (вони у поєднанні викликають накопичення одно- та дволанцюгових розривів ДНК, що призводить до геномної нестабільності та загибелі пухлини). Застосування олапарибу й абіратерону характеризується синергічним ефектом, що призводить до покращення результатів першої лінії терапії у пацієнтів з мКРРПЗ, незалежно від мутаційного статусу в генах HRR (J. Mateo et al., 2015; M.J. Schiewe et al., 2012; W.R. Pokinghorn et al., 2013; M. Asim et al., 2017). Тобто поєднання інгібіторів PARP і НГП є обґрунтованим з погляду їх синергічного терапевтичного ефекту при РПЗ.



Завідувач відділення хімотерапії КНП ЛОР «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр», кандидат медичних наук, доцент Ярослав Васильович Шпарик висвітлює зміну парадигми лікування мКРРПЗ на основі отриманих результатів вивчення клінічної ефективності та безпеки застосування комбінації олапарибу й абіратерону у дослідженні PROpel.

— РПЗ займає важливе місце у структурі онкологічних захворювань, однак не є однією з найбільш агресивних форм раку. РПЗ найчастіше діагностується у чоловіків віком від 65 до 74 років, проте існує тенденція до зростання захворюваності у молодшому віці. Біохімічний рецидив призводить до прогресування РПЗ і розвитку мКРРПЗ, при якому, за даними Американського товариства клінічної онкології, 5-річна виживаність пацієнтів складає близько 30%. Це не свідчить про сприятливий прогноз для цієї групи пацієнтів при подальшому прогресуванні захворювання. Незважаючи на наявні варіанти системної терапії, існує постійна потреба у визначенні нових підходів до покращення результатів лікування пацієнтів з мКРРПЗ, що пов'язано з їх низькою виживаністю. За даними, нещодавно оприлюдненими на конгресі Європейського товариства медичної онкології (ESMO), призначення імунотерапії у пацієнтах з мКРРПЗ не супроводжувалося успіхом, тоді як використання імунотерапії сьогодні сприяє подовженню виживаності у пацієнтів з меланою шкіри, раком легень й іншими онкологічними захворюваннями. Медіана загальної виживаності (ЗВ) пацієнтів

при застосуванні терапії, яка продовжує життя (наприклад, абіратерону, ензалутаміду, доцетакселу та ін.), у клінічних дослідженнях складає приблизно 3 роки, проте у клінічній практиці є коротшою — приблизно 2 роки (D.J. George et al., 2020; C.I. Ryan et al., 2015). D.J. George та співавт. (2020) зазначили, що тільки половина з усіх пацієнтів, які розпочали першу лінію терапії, згодом зможуть отримати другу лінію, з них близько 16% хворих — третю лінію лікування.

Дані дослідження PROpel розширюють можливості застосування олапарибу при мКРРПЗ. Комбінований ефект олапарибу й НГП характеризується тим, що пригнічення PARP посилює активність НГП шляхом АР-залежної транскрипції, тоді як НГП індукують дефіцит HRR і підвищують сприйнятливості до інгібування PARP. Така взаємодія олапарибу та НГП характеризується їх вираженою протипухлинною активністю при мКРРПЗ з позитивним і негативним статусом мутацій у генах HRR. У дослідженні PROpel олапариб та абіратерон застосовували у повній дозі, призначеній для монотерапії, що максимізувало потенційну користь для пацієнтів з мКРРПЗ, незалежно від статусу мутацій у генах HRR (M.J. Schiewe et al., 2012; J.F. Goodwin et al., 2013; M. Asim et al., 2017; L. Li et al., 2017; N. Ciarke et al., 2022). Комбінований протипухлинний ефект інгібіторів PARP та НГП пов'язаний з тим, що олапариб, пригнічуючи активність АР-залежних генів, підвищує протипухлинну активність абіратерону, тоді як останній викликає дефіцит HRR та підвищує чутливість до олапарибу. Комбінований ефект препаратів є дозозалежним, оскільки при підвищенні дози олапарибу наростає геномна нестабільність пухлини, що було показано на стадії доклінічних досліджень (N. Shore et al., 2021).

Користь комбінованої терапії олапарибом та абіратероном у першій лінії у пацієнтів з мКРРПЗ незалежно від статусу мутації в генах HRR вивчали у дослідженні PROpel. До нього залучали осіб віком від 18 років, які мали гістологічно чи цитологічно підтверджену аденокарциному передміхурової залози з принаймні одним задокументованим метастатичним ураженням за результатами комп'ютерної чи магнітно-резонансної томографії та функціональним статусом 0-1 за шкалою ECOG. До участі у дослідженні допускалися пацієнти, які раніше отримували доцетаксел при мКРРПЗ та інші НГП (за винятком абіратерону) у разі припинення їх прийому більше ніж за 12 місяців до рандомізації.

Хворих було розподілено у співвідношенні 1:1 у групи для отримання абіратерону у дозі 1000 мг 1 раз на день у комбінації з олапарибом у дозі 300 мг 2 рази на день та преднізоном/преднізолоном у дозі 5 мг 2 рази на день або плацебо у комбінації з абіратероном та преднізоном/преднізолоном. Лікування досліджуванним препаратом продовжувалося до прогресування захворювання, підтвердженого на основі оцінки дослідника з використанням критеріїв оцінки відповіді при солідних пухлинах версії 1.1 для уражень м'яких тканин і критеріїв Робочої групи з раку простати-3 для уражень кісток, появи неприйнятної токсичності препаратів або відкликання пацієнтом згоди на участь у дослідженні. Після об'єктивного прогресування захворювання подальше лікування здійснювалося на розсуд дослідника. Перехід від плацебо до прийому олапарибу з абіратероном не допускався.

PROpel було єдиним клінічним дослідженням, до якого включали пацієнтів з наявними симптомами хвороби, що максимально наближувало популяцію учасників до популяції пацієнтів у клінічній практиці. Початкові характеристики пацієнтів були добре збалансовані між групами. На основі тестування наявності мутацій у генах HRR 28,4 та 69,3% пацієнтів були включені у підгрупи за наявністю або відсутністю мутації в генах HRR відповідно. У 2,3% пацієнтів статус мутацій у генах HRR був невідомим.

Продовження на стор. 18.

Сучасні підходи до діагностики і лікування метастатичного кастраційно-резистентного раку передміхурової залози

Продовження. Початок на стор. 17.

Медіана радіологічної виживаності без прогресування (рВБП) за оцінкою дослідника була на понад 8 місяців довшою у групі абіратерону й олапарибу, ніж у хворих, які отримували абіратерон та плацебо, – 24,8 та 16,6 місяця відповідно (відношення ризиків – ВР – 0,66; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,54-0,81; $p < 0,001$). Переваги застосування комбінації олапарибу й абіратерону у подовженні медіани виживаності без прогресування більше ніж на 11 місяців порівняно з монотерапією абіратероном були отримані при оцінюванні даних незалежним комітетом у засліпленому режимі. Медіана ЗВ у групі олапарибу й абіратерону склала 42,1 місяця, що раніше не було досягнуто у жодному клінічному дослідженні мКРППЗ III фази, порівняно з 34,7 місяця у групі плацебо з абіратероном (ВР 0,81; 95% ДІ 0,67-1,00; $p = 0,054$). Частота об'єктивної відповіді становила 58,4% у групі абіратерону й олапарибу проти 48,1% у групі абіратерону та плацебо (відношення шансів – ВШ – 1,60; 95% ДІ 1,02-2,53). При застосуванні комбінації олапарибу й абіратерону спостерігалось зростання підтвердженої за рівнем ПСА частоти відповіді на 10% (79,3 проти 69,2%) порівняно з комбінацією плацебо та абіратерону. Медіана часу до прогресування за рівнем ПСА не була досягнута при отриманні абіратерону й олапарибу та становила 12 місяців у групі абіратерону та плацебо (ВР 0,55; 95% ДІ 0,45-0,68; N.W. Clarke et al., 2022).

У групі олапарибу й абіратерону пацієнти не відзначали клінічно значущої різниці щодо таких аспектів самопочуття, як фізичний, соціальний/сімейний, емоційний і функціональний, порівняно з групою монотерапії абіратероном (F. Saad et al., 2022). Найчастішими побічними ефектами (ПЕ) у групі олапарибу й абіратерону були анемія, втома або астения та нудота. Проте всі ПЕ були контрольованими та мали легкий і помірний ступінь тяжкості, при цьому близько 83% пацієнтів продовжували прийом олапарибу й отримували від цього клінічну користь (N.W. Clarke et al., 2023).

Рекомендована початкова доза олапарибу становить 2 таблетки по 150 мг 2 рази на добу незалежно від вживання їжі. При призначенні препарату варто наголошувати, що не слід приймати більше ніж 4 таблетки на добу, запивати препарат з грейпфрутовим чи апельсиновим соком. Якщо хворий пропустив прийом необхідної дози лікарського засобу, наступну дозу приймають згідно з графіком. У хворих із нирковою недостатністю середнього ступеня тяжкості призначати лікарський засіб варто у дозі 200 мг 2 рази на добу, при цьому у пацієнтів з нирковою та печінковою недостатністю легкого ступеня немає потреби коригувати дозу препарату. Перед початком прийому олапарибу рекомендовано провести загальний аналіз крові, визначити рівень сечовини/електролітів і показники функції печінки. Не варто розпочинати прийом олапарибу після розвитку гематологічної токсичності у пацієнта після застосування попередньої протипухлинної терапії до відновлення його загального стану.

Отже, на основі даних дослідження PROpel було схвалено нову опцію першої лінії терапії мКРППЗ незалежно від статусу мутацій у генах *HRR* – олапариб у поєднанні з абіратероном. При їх застосуванні відмічалися зростання медіани рВБП і ЗВ та очікуваний профіль безпеки.



Професор кафедри урології, нефрології та андрології імені проф. А.Г. Подреза Харківського національного медичного університету, доктор медичних наук Дмитро Володимирович Щукін представив дані дослідження PROfound щодо можливостей лікування мКРППЗ у другій та наступних лініях.

– Сьогодні кількість пацієнтів, які отримують лікування, що продовжує життя при мКРППЗ, істотно знижується з кожною лінією. Мутації в генах репарації ДНК можуть призвести до геномної нестабільності та стимулювати ріст

пухлини. При цьому найчастіше спостерігаються дволанцюгові розриви ДНК, репарація яких відбувається шляхом гомологічної рекомбінації (R. Roy et al., 2012). Приблизно у 28% пацієнтів з РПЗ наявні гермінальні або соматичні мутації генів, що беруть участь у репарації ДНК шляхом *HRR*. Переважно спостерігаються мутації генів *BRCA*, при цьому мутації гена *BRCA2* виявляють у 9 разів частіше, ніж *BRCA1*. Частота гермінальних мутацій *HRR* може бути вищою у пацієнтів деяких етнічних груп та осіб з обтяженим сімейним анамнезом (J. de Bono et al., 2020). Наявність мутацій у генах *BRCA* є предиктором агресивного перебігу захворювання, оскільки носії мутацій цього гена мають більший розмір пухлини та вищу суму балів за шкалою Глісона, ніж хворі без мутацій (E. Castro et al., 2015). За даними Національної онкологічної мережі США (NCCN, 2022), пацієнтам з місцево-поширеним або метастатичним РПЗ необхідно проводити тестування на наявність таких мутацій у генах *HRR*, як *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *PALB2*, *FANCA*, *RAD51D*, *CHEK2* та *CDK12*.

Сьогодні на фармацевтичному ринку України зареєстрованими препаратами класу інгібіторів *PARP* є олапариб (рекомендований до застосування при раку яєчника, молочної, підшлункової та передміхурової залози) та талазопариб (можна призначати тільки при раку молочної залози).

Ефективність і безпеку застосування олапарибу порівняно з НГП у пацієнтів з мКРППЗ та мутаціями в генах *HRR* оцінювали у дослідженні PROfound. У ньому взяли участь чоловіки віком ≥ 18 років із підтвердженим мКРППЗ, у яких відмічалось прогресування захворювання на тлі попередньої терапії НГП (наприклад, ензалутамідом чи абіратероном, що застосовувалися для лікування мКРППЗ). Іншим критерієм відбору у дослідження стали результати генетичного тестування, які свідчили про наявність мутацій у генах *HRR*. У дослідження також допускалися пацієнти, які раніше отримували лікування таксанами.

Пацієнтів було рандомізовано у співвідношенні 2:1 у групі для отримання стандартної дози олапарибу (300 мг 2 рази на день), або ензалутаміду (160 мг 1 раз на день), або абіратерону (1000 мг 1 раз на добу) у комбінації з преднізоном (5 мг 2 рази на добу). У дослідженні також було виділено 2 когорти пацієнтів: когорта А включала хворих із принаймні однією зміною в *BRCA1*, *BRCA2* або *ATM*, а в когорту В входили пацієнти з принаймні однією зміною в будь-якому з інших 12 заздалегідь визначених генів. Перехід на прийом олапарибу був дозволений після прогресування захворювання на основі даних методів візуалізації.

При оцінюванні початкових характеристик пацієнтів мутації найчастіше виявляли в генах *BRCA2* (у 8,7% випадків), *ATM* (у 5,9%) та *CDK12* (у 6,3% випадків). У результаті було показано, що медіана рВБП була більш ніж удвічі довшою у хворих, що приймали олапариб (7,4 місяця), порівняно з особами, яким повторно призначали НГП (3,6 місяця; ВР 0,34; 95% ДІ 0,25-0,47; $p < 0,001$). Для пацієнтів із мутаціями *BRCA* рВБП становила 9,8 місяця у групі олапарибу та 3,0 місяця в контрольній групі (ВР 0,22; 95% ДІ 0,15-0,32). Це свідчить про зниження ризику радіологічного прогресування або смерті на 78% порівняно з лікуванням за вибором лікаря (J. de Bono et al., 2020). Медіана ЗВ в когорті А становила 19,1 місяця у групі олапарибу та 14,7 місяця у групі повторного отримання НГП (ВР 0,69; 95% ДІ 0,50-0,97; $p = 0,02$), що підтверджує зниження ризику смерті у учасників, які приймали олапариб (M. Hussain et al., 2020). Для пацієнтів із мутаціями *BRCA1/2* застосування олапарибу супроводжувалося збільшенням медіани ЗВ на 5,7 місяця порівняно з групою повторного лікування НГП (медіана ЗВ становила 20,1 проти 14,4 місяця відповідно; ВР 0,63; 95% ДІ 0,42-0,95). Це свідчить про зниження ризику смерті на 37% порівняно з лікуванням за вибором лікаря (J. de Bono et al., 2019).

При оцінюванні результатів дослідження потрібно враховувати, що близько 2/3 пацієнтів, які отримували терапію за вибором лікаря, перейшли на прийом олапарибу. Це потенційно могло вплинути на остаточний результат дослідження (R. Evans et al., 2021).

Частота об'єктивної відповіді у групі олапарибу становила 33% проти 2% у групі повторного лікування НГП (ВШ 20,86; 95% ДІ 4,18-379,18; $p < 0,001$). Таким чином, при застосуванні олапарибу у значно більшій кількості пацієнтів було досягнуто об'єктивної відповіді (J. de Bono et al., 2019).

У когортах А та В застосування олапарибу супроводжувалося доброю переносимістю. Найчастішими ПЕ, пов'язаними з прийомом олапарибу, були анемія та нудота. Скарги пацієнтів на втому спостерігалися однаково часто у групах олапарибу та терапії за вибором лікаря (ензалутамід/абіратерон; M. Hussain et al., 2015). Пацієнти у групі олапарибу отримували лікування майже вдвічі довше, ніж учасники контрольної групи: медіана тривалості лікування складала 7,4 та 3,9 місяця відповідно. Тобто монотерапія олапарибом є варіантом лікування пацієнтів з мКРППЗ, які є носіями мутації *BRCA* та в яких спостерігалось прогресування захворювання на тлі застосування НГП. Отже, у разі виявлення метастазів або прогресування захворювання на фоні прийому НГП слід проводити тестування всіх пацієнтів із РПЗ на наявність мутацій *BRCA* шляхом аналізу пухлинної тканини. Це допоможе визначити прогноз, встановити наявність потенційних сімейних ризиків і розробити критерії призначення монотерапії олапарибом (J. de Bono et al., 2020). Сучасні рекомендації NCCN (2023), спільні настанови EAU, Європейського товариства урогенітальної радіології (ESUR), Європейського товариства ядерної медицини (EANM), Європейського товариства променевої терапії та онкології (ESTRO), Міжнародного товариства урологічної патології (ISUP), Міжнародного товариства геріатричної онкології (SIOG) та національна клінічна настанова щодо ведення пацієнтів з РПЗ підтверджують доцільність застосування олапарибу у пацієнтів з мутаціями в генах *HRR*.

Отже, у дослідженні PROfound було показано ефективність застосування олапарибу у другій лінії терапії у пацієнтів з мКРППЗ та мутаціями в генах *HRR*, які попередньо отримували НГП. Олапариб є інгібітором *PARP*, який покращує ЗВ при мКРППЗ з мутаціями в генах *HRR* порівняно з призначенням НГП, що свідчить про важливість тестування у цієї групи пацієнтів.



Молекулярний генетик Медичної лабораторії CSD LAB (м. Київ) Денис Сергійович Козаков у своїй доповіді зробив акцент на ролі молекулярних досліджень у профілактиці та менеджменті пацієнтів з РПЗ.

– Молекулярні дослідження мутацій у генах системи *HRR* є незамінними у клінічній практиці, зокрема з метою профілактики та при веденні пацієнтів з РПЗ. На ранній стадії РПЗ проведення тестування може мати обмежений вплив на вибір подальшої тактики. У настановах NCCN, ESMO тощо зазначається, що дослідження генетичного матеріалу на наявність мутацій у генах системи *HRR* на пухлинних зразках є пріоритетними у пацієнтів з мКРППЗ. Проведення цього дослідження потребує відповідної обробки та зберігання генетичного матеріалу. Ключовим елементом оптимальної селекції й обробки зразків біопсії є мультидисциплінарний підхід команди спеціалістів при проведенні молекулярного дослідження на зразку пухлинної тканини. Якщо біоптати недоступні для тестування, як альтернатива може розглядатися визначення наявності мутацій генів *HRR* за циркулюючою пухлинною ДНК у плазмі крові. Отже, проведення молекулярних досліджень мутацій у генах системи *HRR* є важливим кроком ефективного менеджменту пацієнтів з мКРППЗ.

Таким чином, результати клінічних досліджень свідчать про ефективність застосування олапарибу й абіратерону у першій лінії терапії у хворих на мКРППЗ без необхідності визначення мутацій у генах системи *HRR* та у другій лінії терапії після призначення НГП пацієнтам із наявністю мутацій у генах *HRR*.

Підготувала Ірина Неміш



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



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 НАН 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 фізіотерапії 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 НАН України
- В.Ф. Чехун**, д. мед. н., професор, академік НАН України, радник при дирекції Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН 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**

Адреса для листів:

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

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

Газету віддруковано: ТОВ «ГЕЛОНА ГРУП»
вул. Фізкультури, буд. 30-В, м. Київ, 03150.
Підписано до друку грудень 2023 р.
Замовлення № 2301223.
Загальний наклад **10 200** прим.
Юридично підтверджений наклад.

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

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

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

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

Ельтромбопаг у терапії тромбоцитопеній різного генезу

Тромбоцитопенії – патологічні стани, що характеризуються зниженням вмісту тромбоцитів у периферичній крові нижче від референтного діапазону $150-160 \times 10^9/\text{л}$. Ця проблема набуває особливого значення в гематології й онкології, оскільки тромбоцитопенії реєструють у значній частині пацієнтів зі злоякісними лімфо- та мієлопроліферативними захворюваннями. У рамках круглого столу для гематологів «Ельтромбопаг-Віста – нові можливості в лікуванні тромбоцитопеній різного генезу» було розглянуто актуальні питання ефективності та безпеки застосування ельтромбопагу при тромбоцитопеніях у пацієнтів з гематологічними й онкологічними захворюваннями.



Із доповіддю «Тромбоцитопенії в практиці гематолога» виступила завідувачка клініки хіміотерапії та онкогематології ДНП «Національний інститут раку» (м. Київ), доктор медичних наук, професор Ірина Анатоліївна Крячок. Вона акцентувала увагу на різноманітні типи тромбоцитопеній та обмеженні терапевтичних опцій для їх корекції.

– Існує широкий спектр тромбоцитопеній, що різняться за етіологією та патогенезом. Зокрема, розрізняють спадкові та набуті форми, первинні та вторинні, гострі та хронічні тромбоцитопенії. Відповідно до патогенезу тромбоцитопенії поділяють на такі, що виникають внаслідок зниженої продукції тромбоцитів, прискореного їх руйнування або секвестрації в селезінці. До першої групи належать, наприклад, апластична анемія, мієлодиспластичний синдром (МДС) та окремі форми лейкозів, до другої – імунна тромбоцитопенія пурпура (ІТП), тромбоцитна тромбоцитопенічна пурпура та синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання, до третьої – цироз печінки, інфекційний мононуклеоз тощо (M. Izak, 2014).

Лікування тромбоцитопеній значною мірою залежить від встановлення її причини. Проте у численних випадках етіологія залишається нез'ясованою, що обмежує терапевтичні можливості. Загальноприйняті підходи до лікування включають усунення причинного фактора (відміна препарату, що викликав тромбоцитопенію, лікування інфекції тощо); трансфузії тромбоцитів за наявності геморагічного синдрому; застосування кортикостероїдів, внутрішньовенне введення імуноглобулінів, анти-CD20 антитіл (ритуксимаб), імуносупресорів або виконання спленектомії та призначення агоністів рецепторів тромбопоетину (ТПО), зокрема роміплостиму й ельтромбопагу.

Особливі труднощі в лікуванні виникають при тромбоцитопеніях, зумовлених протипухлинною хіміотерапією. На сьогодні відсутні чіткі рекомендації щодо їх подолання. Найчастіше застосовують зниження доз препаратів, що призводить до субоптимального лікування, або трансфузії тромбоконцентратів. Перспективним напрямом видається застосування агоністів рецепторів ТПО, зокрема ельтромбопагу. У клінічних дослідженнях показана їх здатність зменшувати частоту і тривалість тяжкої тромбоцитопенії, потребу у трансфузіях і редукції доз хіміопрепаратів. Водночас необхідні подальші дослідження для остаточного з'ясування ролі цього класу препаратів.



Керівник Центру гематології, хіміотерапії гемобластозів та трансплантації кісткового мозку Клінічної лікарні «Феофанія» ДУС, професор кафедри внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор Сергій Вікторович Клименко у своїй доповіді розглянув актуальні питання забезпечення пацієнтів з ІТП препаратами другої лінії лікування.

– ІТП – аутоімунне захворювання, що характеризується тимчасовим або постійним зниженням кількості тромбоцитів і, залежно від ступеня тромбоцитопенії, підвищенням ризиком кровотечі. Станом на 2021 р. в Україні зареєстровано 3128 дорослих пацієнтів з ІТП, щорічна захворюваність складає 176 випадків. В Україні наразі відсутня державна програма лікування хворих на ІТП препаратами другої лінії. Пацієнти з ІТП не отримують ліки в рамках програми забезпечення онкохворих чи пацієнтів з орфанними захворюваннями (Збірник ДУ НАМН

України, 2021). Відсутність належного фінансування лікування ІТП ставить під загрозу життя та здоров'я тисяч українців, адже неконтрольована ІТП із вкрай низькою кількістю тромбоцитів значно підвищує ризик смертельних кровотеч.



Провідний науковий співробітник відділення гематології ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України» (м. Львів), кандидат медичних наук Лесь Миронович Лукавецький розповів про ефективність ельтромбопагу в лікуванні тромбоцитопеній.

– Ельтромбопаг належить до класу лікарських засобів, відомих як агоністи рецепторів ТПО. Останній є гормоном, що виробляється печінкою і нирками та забезпечує стимулювання утворення тромбоцитів у кістковому мозку. Ельтромбопаг – агоніст юкстамембранного домену рецепторів ТПО, який активує клітинні сигнальні шляхи JAK/STAT, AKT, MAPK, що аналогічно до ефекту ТПО. За своєю структурою ельтромбопаг відрізняється від ендогенного ТПО, що дозволяє йому за допомогою унікального механізму дії неконкурентно зв'язуватися з рецептором через трансмембранний домен та ініціювати клітинний сигнальний каскад. У результаті цієї ініціації відбувається проліферація та диференціація мегакаріоцитів і, як наслідок, збільшення продукції тромбоцитів (T. Kuhne, 2010).

Оскільки ельтромбопаг і ТПО мають різні сайти зв'язування, вони демонструють синергічний ефект. Тобто препарат не конкурує за місце зв'язування, а додатково стимулює шлях активації рецептора в іншому місці (D.J. Kuter, 2013). Завдяки такому механізму дії ельтромбопаг ефективний при різних тромбоцитопенічних станах, при яких порушується утворення та функціонування тромбоцитів. Наприклад, при ІТП у дорослих ельтромбопаг сприяв збільшенню кількості тромбоцитів і зниженню частоти та тяжкості кровотеч. Було відзначено також зниження потреби у супровідній терапії та покращення якості життя пацієнтів (G. Cheng, 2011). При гепатитасоційованій тромбоцитопенії він допомагає подолати пригнічення тромбопоезу, спричинене ураженням печінки (J.G. McHutchison, 2007; A. Zekry, 2008). Так само ельтромбопаг ефективний і при «хіміотерапевтичній» тромбоцитопенії, бо стимулює гемопоез, а також запобігає апоптозу мегакаріоцитів на ранніх і пізніх стадіях розвитку. Це може відігравати важливу захисну роль продукції тромбоцитів у пацієнтів, які отримують променеви та хіміотерапію.

Отже, механізм синергічної дії ельтромбопагу корелює з патогенезом більшості тромбоцитопеній. Завдяки цьому препарат має широкий спектр застосування при тромбоцитопеніях різної етіології.



Клінічним досвідом застосування ельтромбопагу при тромбоцитопенії, індукованій гострою мієлоїдною лейкоїєю (ГМЛ), поділилася завідувачка гематологічного відділення № 1 КНП «Київська міська клінічна лікарня № 9» Уляна Ігорівна Мельник.

Клінічний випадок 1

Пацієнтка, 50 років, госпіталізована з діагнозом ГМЛ М2 підтипу, індукований, група високого ризику, первинно-резистентна форма. Стан після 1 курсу поліхіміотерапії (ПХТ) за схемою 7+3, 3 курсів ПХТ за схемою азациитидин + венетоклакс.

Анамнез: рак яєчника з 2011 року, два рецидиви після хіміотерапії та оперативного лікування.

У жовтні 2022 року почали знижуватися показники гемоглобіну, тромбоцитів. Пацієнтка звернулася до Інституту гематології (м. Київ). За даними мультиспіральної комп'ютерної томографії (КТ) органів грудної, черевної порожнини, заочеревинного простору та органів малого таза з внутрішньовенним контрастуванням від 21 лютого 2023 року: стан після комбінованого лікування раку яєчника. На момент проведення дослідження достовірні ознаки продовження/прогресування захворювання не візуалізувалися.

Встановлено діагноз ГМЛ, індукований. Розпочато індукційну терапію за схемою 7+3. За даними дослідження мінімальної залишкової хвороби (MRD) від 22.06.2023 кістково-мозкова ремісія не досягнута. Виявлено мієлоїдні бластні клітини з аберантним фенотипом. Призначено 3 курси ПХТ за схемою азациитидин + венетоклакс.

Для корекції тромбоцитопенії у травні 2023 р. розпочато терапію ельтромбопагом у дозі 100 мг на добу перорально. Препарат добре переносився, дозу не змінювали. На тлі лікування ельтромбопагом відзначалося поступове підвищення рівня тромбоцитів. Вдалося зменшити потребу в трансфузіях тромбоцитів більше ніж у 2,5 разу, а також підтримувати рівень тромбоцитів $>30 \times 10^9/\text{л}$, що дозволило впливати на ризик розвитку геморагічних ускладнень на фоні специфічного лікування. З побічних ефектів спостерігалися прояви, асоційовані з прогресуванням лейкозії. Загострення специфічно пов'язаних з ельтромбопагом побічних реакцій не було.

У представленому клінічному випадку продемонстрована висока ефективність ельтромбопагу для корекції опорної тромбоцитопенії 4 ступеня у пацієнтки з ГМЛ. Введення цього препарату дозволило нормалізувати рівень тромбоцитів, зменшити потребу в трансфузіях та провести адекватну програмну терапію.

Для пацієнтів з МДС або ГМЛ та тромбоцитопенією, які не можуть отримувати модифікуючу терапію, наявні кілька варіантів лікування. Переливання тромбоцитів забезпечує тимчасову користь, але обмежене алоїмунізацією. Ельтромбопаг, пероральний агоніст рецепторів ТПО, є ефективним засобом для лікування тромбоцитопенії різної етіології.

У дослідженні U. Platzbecker та співавт. (2015) продемонстровано, що введення ельтромбопагу в дозах до 300 мг на добу характеризувалося прийнятним профілем безпеки у пацієнтів із прогресуючим МДС або ГМЛ. M. Mittelman та співавт. (2018) оцінювали ефективність ельтромбопагу для лікування тромбоцитопенії (4 ступеня) у дорослих пацієнтів із прогресуючим МДС або ГМЛ. Відповідно до отриманих даних, нових проблем з безпекою ельтромбопагу не виявлено. Ельтромбопаг може бути варіантом лікування тромбоцитопенії в осіб із ГМЛ або МДС, які не отримують модифікуючу терапію.



Про застосування агоністів рецепторів ТПО при тромбоцитопенії на тлі хронічної мієлолейкемії на прикладі клінічного випадку повідомив лікар-гематолог гематологічного відділення КНП «Міська клінічна лікарня № 4» Дніпровської міської ради Максим Дмитрович Кушнір.

Клінічний випадок 2

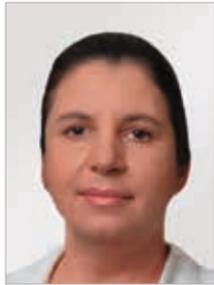
Пацієнт, 1962 р.н., з жовтня 2021 скаржився на втрату маси тіла (10 кг за 2 місяці). При обстеженні виявлено гепатоспленомегалію, лейкоцитоз $37 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитопенію $58 \times 10^9/\text{л}$, асцит. Встановлено діагноз хронічна мієлолейкемія Ph(-), хронічна фаза; гепатоспленомегалія; асцит; вторинна тромбоцитопенія; вторинний мієлофіброз. Призначена терапія іматинібом у дозі 100 мг на добу. Протягом 8 місяців спостерігалась позитивна динаміка.

Через 8 місяців відбулося прогресування хвороби з розвитком тяжкої тромбоцитопенії ($20 \times 10^9/\text{л}$) та геморагічного синдрому. До іматинібому додано гідроксисечовину в дозі 1000 мг на добу. У зв'язку з абсцесом передньої стінки черевної порожнини лікування припинено.

Пацієнт повторно звернувся через 3 місяці з погіршенням стану та прогресуванням основного захворювання. Було призначено лікування гідроксисечовиною 2500 мг та метилпреднізолоном 32 мг на добу. На тлі терапії зменшилися

розміри печінки та селезінки, асцит. Проте спостерігалось прогресування тромбоцитопенії, яка ускладнилася геморагічним синдромом: носовими кровоточами та гематомами на шкірі. У загальному аналізі крові: лейкоцити – $1,59 \times 10^9$ /л, еритроцити – $2,73 \times 10^9$ /л, гемоглобін – 90 г/л, тромбоцити – 15×10^9 /л.

Було прийнято рішення знизити дозу гідроксисечовини до 1500 мг та додати до терапії ельтромбопаг у дозі 50 мг на добу. На фоні прийому ельтромбопагу протягом 3 місяців рівень тромбоцитів нормалізувався до 235×10^9 /л. Через 2 місяці після відміни препарату знову спостерігалось зниження рівня тромбоцитів до 22×10^9 /л. Тому прийом ельтромбопагу було відновлено, лікування триває.



На завершення круглого столу онкогематолог, завідувачка відділення онкогематології Лікарні ізраїльської онкології LISOD (м. Київ) Анжела Олександрівна Товстоган представила доповідь «Тромбоцитопенія в онкології. Погляд гематолога».

– Найпоширенішою причиною тромбоцитопенії у пацієнтів із негематологічними злоякісними пухлинами є терапія цитостатиками, що пригнічує клітини-попередники тромбоцитів у кістковому мозку. Найчастіше розвиваються саме індуковані хімотерапією тромбоцитопенії. Ризик розвитку тромбоцитопенії залежить від типу та дози цитостатичних препаратів (найбільш мієлотоксичні – похідні платини, таксани, антрацикліни), віку пацієнта, кількості попередніх курсів хімотерапії. Іншими менш поширеними причинами можуть бути променева терапія, метастатичне ураження кісткового мозку клітинами пухлини (мієлокарциноз), імунні порушення (ІТП), інфекції (цитомегаловірус) і прийом інших лікарських засобів.

Хімотерапевтичні препарати викликають пригнічення мегакаріоцитопоезу декількома шляхами. По-перше, вони чинять пряму цитотоксичну дію на клітини-попередники мегакаріоцитів і зрілі мегакаріоцити в кістковому мозку. Це призводить до зниження продукції тромбоцитів. По-друге, відбувається пошкодження ендотелію кістковомозкових судин із розвитком мікротромбозу та ішемії гемопоетичної тканини. По-третє, знижується тривалість життя циркулюючих тромбоцитів. У нормі вона становить 8-10 днів. У разі багатьох ліній хімотерапії кількість тромбоцитів після лікування знижується на 7-й день, досягаючи піку зниження на 14-й день. Враховуючи, що частота розвитку тромбоцитопеній на фоні терапії цитостатиками досить поширена, актуально є презентація двох клінічних випадків ефективності застосування ельтромбопагу при онкологічній патології.

Клінічний випадок 4

Пацієнт, 72 роки, з аденокарциною передміхурової залози. На консультації виявлена вторинна тромбоцитопенія

3 ступеня (46 г/л), анемія та лейкопенія. Рекомендовано розпочати лікування ельтромбопагом у дозі 50 мг на добу з подальшою корекцією. Через 2 тижні відзначено підвищення рівня тромбоцитів до 83 г/л на тлі прийому ельтромбопагу 50 мг/добу. Пізніше зафіксовано підвищення до 111 г/л. Для збереження цільового рівня тромбоцитів перед променевою терапією призначено мінімальну підтримуючу дозу ельтромбопагу 25 мг/добу, рівень тромбоцитів у пацієнта становив 132 г/л.

Клінічний випадок 5

Пацієнтка, 60 років, з протоковою карциною молочної залози та множинними метастазами в кістках. Виявлена вторинна тромбоцитопенія 4 ступеня (21 г/л), анемія. Виконано трепанобіопсію кісткового мозку, верифіковано метастатичне ураження. Розпочато терапію ельтромбопагом 50 мг/добу. Відзначена позитивна динаміка з підвищенням рівня тромбоцитів до 58 г/л. Геморагічний синдром регресував. Лікування ельтромбопагом у дозі 75 мг/добу триває, рівень тромбоцитів становить 61 г/л.

Таким чином, тромбоцитопенії різного генезу є поширеною проблемою в клінічній практиці, зокрема в онкології та гематології. Традиційним методом корекції тромбоцитопеній були трансфузії тромбоконцентрату. Проте цей підхід має істотні недоліки: ризик ускладнень, сенсibilізації, дефіцит донорських тромбоцитів і висока вартість. Альтернативою є застосування агоністів рецепторів ТПО, зокрема ельтромбопагу. Ельтромбопаг стимулює проліферацію мегакаріоцитів і тромбоцитопоез шляхом активації рецепторів ТПО. За результатами клінічних досліджень ельтромбопаг ефективно підвищує рівень тромбоцитів і зменшує потребу в гемотрансфузіях при різних формах тромбоцитопеній. В Україні зареєстрований і доступний препарат Ельтромбопаг-Віста (виробник – «Сінтон», Іспанія). Дослідження свідчать про хорошу переносимість і безпеку ельтромбопагу. Отже, ельтромбопаг є ефективним методом патогенетичного лікування тромбоцитопеній, альтернативним до трансфузійної терапії.

Підготувала Анна Сочнева



Лікар-гематолог Центру гематології, хімотерапії гемобластозів та трансплантації кісткового мозку КЛ «Феофанія» ДУС (м. Київ) Максим Валерійович Деньга представив клінічний випадок ефективності агоністів рецепторів ТПО при ІТП.

Клінічний випадок 3

Пацієнтка, 73 роки. 01.09.2015 виявлено тромбоцитопенію (15 г/л), встановлено діагноз ІТП, гостра форма.

Перша лінія терапії (09.2015) – кортикостероїди (преднізолон) у стандартній дозі 1 мг/кг маси тіла зі зниженням. Досягнута часткова відповідь: 15.10.2015 рівень тромбоцитів становив 92 г/л. У березні 2016, після відміни преднізолону, рівень тромбоцитів знизився до 37 г/л.

У липні 2021 стався рецидив захворювання, проведено повторну терапію високими дозами кортикостероїдів та імуноглобуліном внутрішньовенно. Досягнута часткова відповідь.

У червні 2022 рівень тромбоцитів знову знизився до 14 г/л. Виконано 4 введення ритуксимабу в дозі 375 мг/м² площі поверхні тіла без ефекту, встановлено рефрактерність. 21.07.2022 розпочато терапію ельтромбопагом в стандартній дозі 50 мг/добу. Досягнута стійка відповідь: на 28.12.2022 рівень тромбоцитів становив 90 г/л.

ВІСТА
НОВІ МОЖЛИВОСТІ,
ЩО ВІДКРИВАЮТЬ ПЕРСПЕКТИВИ



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 (діопатичною) тромбоцитопенією (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 набутим аліастичною анемією важкого ступеня (ТАА), які не піддавалися попередній імуносупресивній терапії або важко піддавалися попередньому лікуванню та не підходять для трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин. Протипоказання. Печерчливість 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 полівалентні катіони (наприклад, залізо, кальцій, магній, алюміній, селен і цинк).

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Сінтон Іспанія, 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.

Лабораторія на колесах: інтраопераційні дослідження там, де вони потрібні

Власна патоморфологічна лабораторія – необхідність для всіх клінік ендоскопічного, хірургічного й онкологічного профілю. Одним із видів діяльності такої лабораторії є проведення інтраопераційних досліджень. Ці дослідження виконують для визначення тактики подальшого оперативного втручання під час операції. Тому створення лабораторії на колесах, що може надавати результати патоморфологічного дослідження в будь-якому місці та ще під час операційного втручання, стало логічним рішенням для Медичної лабораторії CSD LAB, найбільшої патоморфологічної лабораторії України та Східної Європи. Ідею унікального для України рішення, а саме – інтраопераційної мобільної лабораторії, яку між собою її творці називають СІТОВус (від лат. *CITO* – швидко та англ. *Bus* – автобус), подав завідувач гістологічного відділу Медичної лабораторії CSD LAB Іван Михайльо. Саме він обґрунтував актуальність і реалізував проєкт мобільної інтраопераційної лабораторії, що вже кілька років допомагає лікарям та пацієнтам у лікуванні.



І. Михайльо

? Розкажіть, будь ласка, як виникла ідея створення інтраопераційної мобільної лабораторії.

– За роки професійної діяльності мені доводилося працювати над оснащенням лабораторій. Тому ця ідея для мене була близькою. Адже коли клініка розташована відносно недалеко від лабораторії – проблем нема, швидко доставку біологічного матеріалу можна легко організувати. Проте за межами столиці, навіть у містах-мільйонниках, проблема відсутності інтраопераційних досліджень є гострою.

Крім цього, є деякі види операцій, що потребують кількох уточнюючих досліджень, і в такому випадку навіть 20–30-хвилинна доставка є занадто довгою для пацієнта, що весь цей час перебуває під наркозом. Саме тому і виникла ідея створити лабораторію, що буде виїжджати до клінік на час операції.

? Як ідея трансформувалася у мобільну лабораторію?

– В одній з розмов з Олександром Дудіним, керуючим партнером CSD LAB, я описав проблематику і подав ідею створення інтраопераційної мобільної лабораторії. За деякий час керівник надіслав мені відео, на якому показана робота мобільної лабораторії у США. Це була вантажівка з великою кількістю обладнання. Нам такий формат не підходив через розміри автомобіля. А інших варіантів ми просто не знайшли, тому що інтраопераційної мобільної лабораторії просто не існує (у Європі – точно). Але ми не зупинились і вирішили створити свою інтраопераційну мобільну лабораторію, причому пілотний проєкт включив одразу дві лабораторії!



амортизаційних систем під обладнання, оснащення системами живлення та автономними акумуляторами високої ємності. Гостро також постало питання кондиціонування й обігріву. Незважаючи на всі обмеження, нам вдалося створити всередині кузова повноцінне робоче місце для патолога та лаборанта. Воно оснащено всім необхідним, включаючи мокру точку, меблі, холодильник, мобільний доступ до інтернету та багато інших речей, необхідних у роботі.

Звісно, з початком роботи ми зіткнулися з деякими технічними проблемами. Наприклад, потужності кондиціонера не було достатньо при автономній роботі в сильну спеку, а після розрядки акумуляторів більш як наполовину базовому зарядному пристрою не вистачало потужності зарядити його повторно. Проте це все технічні питання, які ми швидко вирішували.

? Скільки коштує переобладнання звичайного автомобіля в медичну лабораторію?

– Переобладнання й оснащення коштувало приблизно стільки, як ремонт у невеличкій квартирі, не рахуючи вартості самого лабораторного обладнання.

? Чи відрізняється обладнання в інтраопераційній мобільній лабораторії від звичайної стаціонарної?

– Ні, тому що жодна компанія в світі не випускає «мобільних версій» свого обладнання. Наразі мобільна лабораторія оснащена станцією для вирівнювання тканин, криостатом для їх заморожування, мікроскопом і сканером гістологічних скелечей. Останній дозволяє лікарю-патологу при необхідності в режимі реального часу отримати миттєву телеконсультацію від колег, що перебувають у стаціонарній лабораторії. Нам довелося не просто вирішувати проблему розміщення дорогих і габаритних приладів усередині кузова автомобіля, а ще й забезпечити їх безпеку та безперебійну роботу під час переміщень по дорогах.



Першим етапом був вибір моделі авто. Необхідно було знайти компактний ззовні автомобіль із просторим салоном. Після вибору автомобіля почався етап проєктування внутрішнього простору та його адаптації під медичні потреби: утеплення й звукоізоляція, встановлення

? Чи поступається якість дослідження в інтраопераційній мобільній лабораторії аналогічній роботі у стаціонарній лабораторії?

– Звісно ні, адже ми використовуємо те саме обладнання і реактиви, а робочі місця патолога й лаборанта повністю відповідають робочим місцям у стаціонарній лабораторії. По суті, СІТОВус – це окремий лабораторний кабінет, що може дозволити собі будь-яка клініка.

? Чи є послуга інтраопераційної мобільної лабораторії доступною?

– Так, вартість оренди становить 1800 гривень за 6 годин роботи. При цьому вартість самих досліджень у нас однакова як для стаціонарної, так і для інтраопераційної мобільної лабораторії. Таким чином, вигідніше орендувати інтраопераційну мобільну лабораторію, що приїде до клініки на визначену дату і час із професійним обладнанням та персоналом, ніж оснащувати власний кабінет і шукати спеціалістів. Наразі більшість клінік, із якими ми співпрацюємо, організовують операційні дні й орендують мобільну лабораторію одразу на декілька операцій.



? Хто може орендувати інтраопераційну мобільну лабораторію?

– Орендувати мобільну лабораторію може будь-яка медична клініка, з якою у нас є договір про співпрацю. Додатково ми узгоджуємо формат і графік роботи. Тож якщо у клініки або лікаря є необхідність у послугах мобільної лабораторії, потрібно звернутися на гарячу лінію Медичної лабораторії CSD LAB й отримати детальну інформацію (прим. ред.: телефон гарячої лінії CSD LAB 0-800-33-00-75).

? Скільки мобільних лабораторій зараз працює?

– Наразі в нас працює дві мобільних лабораторії: в Києві та Дніпрі. Поява мобільної лабораторії в Дніпрі дала можливість лікарям виконувати повноцінні органозбережні операції пацієнтам з онкологічною патологією.

? Чи плануєте збільшення кількості мобільних лабораторій?

– Так, проте повномасштабне вторгнення дещо скоригувало темпи. Як тільки ситуація в країні стабілізується, одним із наших головних завдань буде донесення інформації про можливість мобільних лабораторій та їх значимість для збереження здоров'я українців медичним закладам і лікарям.

? Як повномасштабна війна вплинула на роботу мобільних лабораторій?

– На початку повномасштабного вторгнення нам довелося використовувати машину як звичайну вантажівку для перевезення обладнання. Тоді ми оперативно створили лабораторію у Львові, і наші спеціалісти продовжували роботу. Проте вже за місяць інтраопераційні мобільні лабораторії повернулися до звичайної роботи.

? Який досвід отримали за час роботи мобільних лабораторій?

– Наскільки я знаю, нічого подібного в Україні ще не створювалось. Умістити професійну патоморфологічну лабораторію в формат мікроавтобуса – це був виклик, з яким ми впоралися. Ми шукали подібні рішення в Європі, але їх просто нема. Тому ми з гордістю можемо говорити, що наше рішення унікальне. Ми повністю відтворили роботу патоморфологічної лабораторії при інтраопераційних дослідженнях у клініках, що не мають власних лабораторій. Це дало обом сторонам можливість розширити перелік важливих медичних послуг, які можна надавати пацієнтам для забезпечення правильної діагностики та персоналізованого лікування.

? Яким бачите подальший розвиток мобільних лабораторій?

– Враховуючи сучасні можливості передачі даних, ми технологічно готові до того, щоб один патолог обслуговував роботу одразу декількох СІТОВус-ів. Наприклад, достатньо того, щоб у мобільній лабораторії був тільки лаборант, який виїжджає на замовлення, готує біоматеріал для дослідження, а патолог бачить його на екрані монітора в своєму робочому кабінеті, обслуговуючи одразу декілька мобільних лабораторій. Це міг би бути подальший етап розвитку, умовно, скажімо до СІТОВус 2.0. Проте це плани на майбутнє. На сьогодні ж кожен наш СІТОВус виїжджає на роботу в повному складі – з професійним лаборантом і патологом «на борту», щоб встановлювати швидкі та точні діагнози, рятуючи здоров'я українців.

Злоякісна меланома шкіри

Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги

Щорічна захворюваність на злоякісну меланому шкіри (МШ) коливається в межах від 3-5 на 100 тисяч населення (країни Середземномор'я) до 12-35 на 100 тисяч (північні країни), тоді як в Австралії та Новій Зеландії може сягати 50 на 100 тисяч населення. Захворюваність на меланому постійно зростає впродовж останніх 40 років з тенденцією до стабілізації смертності, окрім чоловіків похилого віку. В уніфікованому клінічному протоколі зосереджено увагу на основних етапах надання медичної допомоги пацієнтам з МШ. Визначальними завданнями при розробленні протоколу було забезпечення якості, ефективності та рівних можливостей доступу до медичної допомоги пацієнтів з МШ, створення єдиних принципів щодо здійснення профілактики, діагностики, лікування та реабілітації хворих, а також обґрунтування кадрового забезпечення та ресурсного оснащення закладу охорони здоров'я.

I. Загальна частина

Пік захворюваності на МШ припадає на 65 років, хоча захворювання може виникнути у будь-якому віці. Також спостерігається зростання показника відношення смертності до захворюваності у східноєвропейських країнах порівняно з країнами Західної Європи. Це свідчить про необхідність покращення заходів з профілактики та раннього виявлення меланоми у країнах Східної Європи, зокрема в Україні.

За даними Національного канцер-реєстру України, у 2020 році діагностовано 2422 нових випадки МШ, померло 844 хворих; стандартизований показник захворюваності (світовий стандарт) склав 4,2 на 100 тисяч населення, стандартизований показник смертності (світовий стандарт) – 1,3 на 100 тисяч населення. З числа вперше виявлених I стадію захворювання мали 33,9%, II стадію – 43,4%, III стадію – 6,9%, IV стадію – 5,3% хворих; у 10,4% пацієнтів стадію не було встановлено.

МШ може бути запідозрена на основі характерних візуальних ознак і даних анамнезу. Ключове завдання лікарів, які надають первинну та спеціалізовану (неонкологічну) медичну допомогу, – забезпечити якнайшвидше направлення пацієнтів з підозрою на МШ до відповідного закладу охорони здоров'я (ЗОЗ) для підтвердження або спростування діагнозу та надання спеціалізованої медичної допомоги.

Діагноз меланома шкіри встановлюється у ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу, на основі результатів гістологічного дослідження видаленої пухлини. Поширеність захворювання оцінюють за допомогою додаткових методів дослідження (біопсії сторожового лімфатичного вузла – БСЛВ, ультразвукового дослідження – УЗД, магнітно-резонансної томографії – МРТ, комп'ютерної томографії – КТ, позитронно-емісійної комп'ютерної томографії – ПЕТ-КТ), які дозволяють встановити стадію захворювання та призначити відповідне лікування.

Лікарі загальної практики – сімейні лікарі відіграють важливу роль в організації раннього виявлення МШ, інформування населення щодо МШ та заохоченні до участі у профілактичних обстеженнях, сприянні виконанню усіх рекомендацій спеціалістів під час протипухлинного лікування, забезпеченні належної паліативної допомоги.

II. Основна частина

2.1. Первинна медична допомога

2.1.1. Профілактика

Положення протоколу. Проведення заходів щодо первинної та вторинної профілактики злоякісної МШ відіграє ключову роль у запобіганні та ранньому виявленні МШ.

Первинна профілактика МШ включає уникнення канцерогенної дії зовнішніх і внутрішніх факторів, ведення здорового способу життя, підвищення стійкості організму до шкідливих факторів навколишнього середовища. Вторинна профілактика МШ передбачає раннє виявлення МШ та направлення пацієнта до ЗОЗ, що надає спеціалізовану медичну допомогу, для призначення оптимального лікування.

Обґрунтування. Ультрафіолетове випромінювання (УФВ) визначено основним канцерогеном, що спричиняє розвиток злоякісної МШ. УФВ асоціюється з вираженим пошкодженням ДНК і високим рівнем мутацій. Первинна профілактика спрямована на зменшення впливу відомих факторів ризику, зокрема УФВ (уникнення засмаги, відмова від користування соляриями, носіння одягу з довгими рукавами, капелюхів із широкими

полями та сонцезахисних окулярів, регулярне використання сонцезахисних кремів широкого спектра (UVA/UVB) із SPF 15 або вище). Внутрішнім фактором ризику вважається наявність хронічних захворювань і станів, які посилюють шкідливий вплив УФВ. Вторинна профілактика може бути досягнута за допомогою двох методів: самообстеження пацієнтів та огляду медичними працівниками. Популяційний скринінг МШ не рекомендується, оскільки не показав своєї ефективності.

Дії лікаря

Обов'язкові

1. Надавати інформацію пацієнтам щодо факторів ризику виникнення МШ, що пов'язані зі способом життя і навколишнім середовищем, та рекомендації щодо необхідності уникнення впливу факторів ризику розвитку МШ і щодо методів захисту від впливу УФВ.

2. Надавати інформацію пацієнтам, особливо з наявністю факторів ризику, щодо необхідності самообстеження (спостереження за змінами форми й розміру родимих плям) та оглядати поверхню шкіри таких пацієнтів під час планових візитів.

3. Направляти пацієнтів з підозрою на МШ до ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу, з метою подальшого обстеження та верифікації діагнозу.

Бажані

Інформувати пацієнтів, члени родини яких мають в анамнезі первинну множинну меланому або рак підшлункової залози, нирки та/або молочної залози; астрцитому; увеальну меланому та/або мезотеліому, щодо доцільності проведення генетичного консультування.

2.1.2. Діагностика

Положення протоколу. Діагностичні заходи спрямовуються на раннє виявлення ознак МШ та направлення пацієнта до ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу, з метою встановлення діагнозу і призначення спеціального протипухлинного лікування.

Обґрунтування. Запідозрити МШ може лікар будь-якої спеціалізації, який у разі виявлення підозрілих щодо меланоми пігментних новоутворень шкіри має направити пацієнта до ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу. Діагноз МШ підтверджується або спростовується на підставі гістологічного висновку за матеріалами морфологічного дослідження біопсії пухлинного утворення.

Запідозрити МШ можна за наявністю підозрілих пігментних утворень шкіри, що мають одну з ознак згідно з правилом ABCDE: А – асиметрія, В – нерівність країв, С – гетерогенність забарвлення, D – діаметр пухлини більше 6 мм, Е – динаміка чи еволюція кольору, форми або розміру. Динаміка (або еволюція) – дуже важливий критерій, який може допомогти в діагностиці безпігментних меланом, що швидко ростуть.

Згідно з концепцією «гідкого каченяти» МШ можна діагностувати, спираючись на її візуальну відмінність від інших пігментних невусів на шкірі людини, які зазвичай схожі один на інший.

Дії лікаря

Обов'язкові

1. Збір скарг та анамнестичних даних, спрямованих на виявлення МШ, у тому числі особистого та сімейного анамнезу. Фізикальне обстеження включає повний огляд шкірних покривів і пальпацію регіонарних лімфатичних вузлів (ЛВ).

2. У разі підозри на МШ пацієнт має бути направлений до ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу.

2.1.3. Лікування

Положення протоколу. Спеціальне протипухлинне лікування пацієнтів з МШ здійснюється виключно у ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу.

Обґрунтування. Доведено, що своєчасно розпочате протипухлинне лікування пацієнтів з МШ на ранніх стадіях (0, IA) у 98-99% випадків сприяє їх повному одужанню. В інших випадках проведення спеціального протипухлинного лікування забезпечує досягнення тривалої ремісії, покращення загальної виживаності та якості життя пацієнтів.

Дії лікаря

Обов'язкові

1. Не призначати пацієнту місцеву терапію на ділянку ураженої шкіри та фізіотерапевтичні процедури на ділянці регіонарних ЛВ у разі їх збільшення до верифікації процесу. Під час обстеження та спеціального лікування сприяти виконанню пацієнтом усіх рекомендацій фахівців (лікарів-онкологів, хірургів-онкологів) щодо дотримання загального плану лікування, системної терапії та спостереження.

2. Надавати інформацію пацієнтам на основі даних, наведених в Інформації для пацієнта з меланою шкіри (панель 1).

2.1.4. Подальше спостереження

Положення протоколу. Пацієнт після спеціального лікування перебуває на обліку у лікаря загальної практики – сімейного лікаря, лікаря-онколога, який веде необхідну медичну документацію та сприяє дотриманню пацієнтом рекомендацій спеціалістів, у тому числі виконанню плану спостереження.

Пацієнту після спеціального протипухлинного лікування під час спостереження надається симптоматичне лікування, спрямоване на усунення патологічних симптомів з боку органів і систем, лікування інших захворювань і підтримку якості життя. За необхідності пацієнта направляють у заклади, що надають спеціалізовану медичну допомогу.

Пацієнту з прогресуючим захворюванням після завершення спеціального протипухлинного лікування надається адекватне знеболювання, інша паліативна медична допомога, симптоматичне лікування згідно з чинними галузевими стандартами у сфері охорони здоров'я.

Обґрунтування. Доведено, що своєчасне виявлення рецидиву збільшує загальну виживаність пацієнтів з МШ. Деякі форми психотерапії приносять користь пацієнтам з МШ, оскільки справляють позитивний вплив на якість їхнього життя.

Дії лікаря

Обов'язкові

1. Забезпечення записів у Медичній карті амбулаторного хворого (форма № 025/о) та контроль дотримання плану спостереження.

2. Надання інформації пацієнтам, які перенесли спеціальне протипухлинне лікування, або особі, котра доглядає за пацієнтом, щодо можливих віддалених побічних ефектів лікування, необхідності проведення періодичних обстежень у зв'язку з високою небезпекою виникнення рецидиву або іншої пухлини.

3. Надання рекомендацій щодо способу життя, режиму харчування та фізичних навантажень.

4. Сприяння дотриманню пацієнтом планових обстежень.

Бажані

Навчання навичок комунікації з хворими на злоякісні новоутворення під час курсів підвищення кваліфікації на базі закладів спеціалізованої допомоги, розроблених на основі рекомендацій психологів.

2.2. Спеціалізована медична допомога (неонкологічна)

2.2.1. Діагностика

Положення протоколу. МШ може бути запідозрена лікарем будь-якої лікарської спеціальності на основі характерних клінічних проявів.

Продовження на стор. 24.

Панель 1

Інформація для пацієнта з меланою шкіри

Доведено, що надмірне сонячне опромінення збільшує ризик розвитку меланоми шкіри, особливо в осіб з обтяженим особистим анамнезом. До факторів ризику виникнення меланоми шкіри належать:

- фактори особистого анамнезу: множинні сонячні опіки впродовж життя, наявність в анамнезі передракових станів (актинічного кератозу) та немеланомного раку шкіри, імуносупресивних станів (трансплантація внутрішніх органів і гемопоетичних клітин, ВІЛ/СНІД), рідкісні генодерматози (пігментна ксеродерма);
- фактори зовнішнього середовища (вплив природного та штучного ультрафіолетового випромінювання, зокрема використання соляріїв; періодична інтенсивна інсоляція зумовлює ризик виникнення меланоми кінцівок і тулуба, а хронічна інсоляція – меланоми шкіри голови, шиї та акральної меланоми);
- генетична схильність, меланома шкіри в сімейному анамнезі (особливо множинна); рак підшлункової залози, нирки та/або молочної залози; астроцитома; увеальна меланома та/або мезотеліома;
- чоловіча стать;
- вік старше 50 років;
- схильність за фенотипом (наявність атипичних/диспластичних невусів, наявність більше 100 пігментних невусів, I та II фототипи шкіри (дуже світла та світла шкіра з ластовинням в осіб із рудим та світлим волоссям) за Фіцпатріком).

Пік захворюваності на меланому шкіри припадає на 65 років, хоча захворювання може виникнути у будь-якому віці.

Якщо у вас наявний хоча б один із факторів ризику, необхідно регулярно самостійно оглядати свою шкіру, а помітивши навіть незначні зміни – негайно звернутися до лікаря.

Симптоми, з якими необхідно негайно звернутися до лікаря-онколога:

- зміна кольору, форми або розміру давньої родимої плями;
- будь-яка родима пляма, що має три або більше кольорів і стає несиметричною;
- родима пляма, що кровоточить або свербить;
- будь-яке нове стійке ураження шкіри, особливо якщо воно розростається, пігментоване або на вигляд має судинну структуру, також випадки невизначеного діагнозу;
- нова пігментована лінія на нігтях, особливо якщо вона пов'язана із ураженням нігтя;
- ураження, яке розростається під нігтем.

Своєчасно розпочате протипухлинне лікування пацієнтів з меланою шкіри на початкових стадіях (Tis, T1a) у 98-99% випадків сприяє повному одужанню пацієнтів. Своєчасне проведення спеціального протипухлинного лікування забезпечує досягнення тривалої ремісії, покращення загальної виживаності та якості життя пацієнтів.

Діагноз меланома шкіри встановлюють виключно у закладах охорони здоров'я, де надається спеціалізована медична допомога, після повного видалення пухлини шкіри та її гістологічного дослідження.

Залежно від параметрів пухлини можуть бути запропоновані додаткові обстеження: загальноклінічне обстеження, ультразвукове дослідження лімфатичних вузлів або комп'ютерна томографія внутрішніх органів та магнітно-резонансна томографія головного мозку за підозри щодо наявності метастазів.

Підтвердження діагнозу меланоми шкіри є основним параметром, на якому базується тактика наступного обстеження та лікування.

Спеціальне протипухлинне лікування пацієнтів з меланою шкіри здійснюється виключно у закладах спеціалізованої медичної допомоги та включає хірургічне видалення, медикаментозну терапію протипухлинними препаратами, променеви терапію та їх поєднання.

Тривалість лікування зумовлена видом терапії та її ефективністю. Для оцінки ефективності терапії під час лікування періодично виконують комп'ютерну томографію внутрішніх органів та магнітно-резонансну томографію головного мозку.

Після закінчення спеціального лікування пацієнтам з меланою пропонується щонайменше 5-річне спостереження та надаються рекомендації щодо необхідності самообстеження (огляд невусів, пальпацію післяопераційного рубця/рубців і периферичних лімфатичних вузлів), а також необхідність планових оглядів у онколога, обсяг яких залежить від стадії захворювання та проведеної терапії.

Вчасне виявлення рецидиву та ранній початок лікування сприяє досягненню тривалої ремісії.

Злоякісна меланома шкіри

Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги

Продовження. Початок на стор. 23.

Пацієнти проходять обстеження за направленням лікаря загальної практики – сімейного лікаря або при самозверненні.

Пацієнтів, у яких за результатами обстеження запідозрено МШ, направляють до ЗОЗ, що надає спеціалізовану медичну (онкологічну) допомогу за місцем реєстрації або іншого – за бажанням пацієнта, для подальшого обстеження та проведення спеціального лікування.

Обґрунтування. Діагноз МШ підтверджується або спростовується на основі дерматоскопії та має підтверджуватися результатами патогістологічного дослідження злоякісного новоутворення.

Дії лікаря

Обов'язкові

1. Збір анамнестичних даних; фізикальний огляд; лабораторні дослідження: загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові та сечі.

2. Інструментальні дослідження: дерматоскопія; електрокардіографія; рентгенографія органів грудної клітки в 2 проекціях; УЗД лімфатичних вузлів шиї, аксиллярних, пахвинних ЛВ, органів черевної порожнини (печінки, селезінки) та малого таза.

3. Консультація фахівців за необхідності.

Бажані

Обстеження на сифіліс, гепатити В та С, вірус імунодефіциту людини (ВІЛ).

2.2.2. Лікування

Положення протоколу. Спеціальне протипухлинне лікування пацієнтів з МШ здійснюється виключно у ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу.

Обґрунтування. Доведено, що своєчасне спеціальне протипухлинне лікування сприяє одужанню хворих на МШ, досягненню тривалої ремісії, покращенню загальної виживаності та якості життя.

Дії лікаря

Обов'язкові

1. Не призначати пацієнтам з підозрою на МШ фізіотерапевтичні процедури на ділянки ураження шкіри та збільшених ЛВ до верифікації процесу.

2. При зверненні пацієнта, який отримує спеціальне лікування, сприяти виконанню ним призначень онколога та інших фахівців, а також проводити огляд з метою виявлення ускладнень спеціального лікування.

2.3. Спеціалізована медична допомога (онкологічна)

2.3.1. Діагностика

Положення протоколу. Діагноз МШ встановлюється у ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну (онкологічну) допомогу, після верифікації шляхом виконання ексцизійної (в рідкісних випадках – інцизійної) біопсії та гістологічного дослідження видаленої пухлини шкіри, що підтверджується гістологічним висновком.

З метою оцінки поширеності захворювання виконується БСЛВ, а також необхідні інструментальні дослідження (УЗД, МРТ, КТ, інші дослідження); на підставі даних обстеження визначається поширення патологічного процесу та встановлюється стадія захворювання.

Перед початком лікування пацієнт має бути обстежений з метою виявлення протипоказань до спеціальної протипухлинної терапії.

Обґрунтування. За допомогою БСЛВ виявляють клінічно приховані метастази у ЛВ (мікрометастази); УЗД призначається при збільшених регіонарних ЛВ для визначення макростазів, а за підозри на метастазування у внутрішні органи виконують МРТ головного мозку із внутрішньовенним (в/в) контрастуванням і КТ органів грудної клітки, черевної порожнини й таза із в/в контрастуванням; опціонально – МРТ головного мозку з в/в контрастуванням та ПЕТ-КТ.

Товщина пухлини шкіри за Breslow, що встановлюється шляхом гістологічного дослідження після ексцизійної біопсії пухлини шкіри, є основним параметром, на якому

базується діагностично-лікувальна тактика ведення пацієнтів.

Гістологічні параметри пухлини шкіри (товщина за Breslow, наявність/відсутність звиразкування) разом з поширенням захворювання на ЛВ і внутрішні органи зумовлюють стадію захворювання.

Дії лікаря

Обов'язкові

1. Детальний збір скарг та анамнестичних даних, включаючи тривалість та симптоми захворювання, їх розвиток; терапію, яка проводилась від початку захворювання; перенесені хвороби, хірургічні втручання, попереднє протипухлинне лікування.

2. Фізикальне обстеження включає огляд органів і систем, повний огляд шкірних покривів з пальпацією й оцінюванням розміру регіонарних ЛВ.

3. Оцінювання загального функціонального стану пацієнта за індексом Карновського або шкалою ECOG (табл. 1).

4. Лабораторні дослідження: загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові (вміст білка, креатиніну, сечовини, білірубіну, аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, глюкози), для виявлення віддалених метастазів – лактатдегідрогенази (ЛДГ).

5. Інструментальні дослідження: дерматоскопія новоутворень шкіри – за необхідності; ексцизійна (інцизійна) біопсія пухлини шкіри з подальшим патогістологічним дослідженням матеріалу; УЗД регіонарних ЛВ – за підозри на метастазування; МРТ головного мозку з в/в контрастуванням і КТ органів грудної клітки, черевної порожнини й таза з в/в контрастуванням – за підозри на метастазування у внутрішні органи; остеосцинтиграфія – за підозри на метастази в кістках; за необхідності – ехокардіографія, електрокардіографія, консультації інших фахівців.

Бажані

1. ПЕТ-КТ за підозри на метастазування у внутрішні органи.

2. Імуногістохімічне (ІГХ) дослідження матеріалу біопсії з метою диференційної діагностики.

Таблиця 1. Оцінка загального стану пацієнта за індексом Карновського або шкалою ECOG

Індекс Карновського	Активність, %	Шкала ECOG-BOOЗ	Оцінка
Стан нормальний, скарг немає	100	Нормальна активність	0
Здатен до нормальної діяльності, незначні симптоми або ознаки захворювання	90	Є симптоми захворювання, але ближче до нормального стану	1
Нормальна активність із зусиллями	80		
Обслуговує себе самостійно, не здатен до нормальної діяльності або активної роботи	70	Більше 50% денного часу проводить не в ліжку, але іноді потребує відпочинку	2
Часом потребує допомоги, але здатен самостійно задовольняти більшу частину своїх потреб	60		
Потребує значної допомоги та медичного обслуговування	50	Потребує перебування в ліжку більше 50% денного часу	3
Інвалід, потребує спеціальної допомоги, в тому числі медичної	40		
Тяжка інвалідність, показана госпіталізація, але смерть не передбачається	30		
Тяжкий пацієнт, необхідні активне лікування та госпіталізація	20	Не здатен себе обслуговувати, прикутий до ліжка	4
Смерть	0		

2.3.2. Лікування

Положення протоколу. Лікування МШ передбачає застосування хірургічних методів, променевої терапії, лікування антинеопластичними препаратами в різних комбінаціях.

Призначення лікування пацієнтам з МШ здійснюється на підставі визначення стадії захворювання, локалізації пухлини, віку, наявності супутньої патології та загального стану пацієнта.

План лікування пацієнта з МШ складає консиліум фахівців у складі лікарів онколога, хірурга-онколога, променевого терапевта, погоджується з пацієнтом та, за згодою, членами сім'ї/особами, які здійснюють догляд.

Пацієнти з МШ потребують госпіталізації для проведення спеціального протипухлинного лікування за відсутності протипоказань, а також виконання деяких інвазивних діагностичних процедур.

Обґрунтування. Доведено, що основним методом лікування при злоякісній МШ є хірургічний. Але спеціальне протипухлинне лікування пацієнтів з МШ може включати у різному поєднанні хірургічне лікування та лікування терапевтичного профілю – системну терапію у складі таргетної терапії, імунотерапії, хіміотерапії, паліативної терапії, а також променевої терапії (ПТ).

Дії лікаря

Обов'язкові

1. Перед початком лікування пацієнт з МШ має бути ознайомлений із переліком можливих втручань, обґрунтуванням їх застосування й очікуваними ризиками та підписати Інформовану добровільну згоду пацієнта на проведення діагностики, лікування та на проведення операції та знеболення (форма № 003-6/о).

2. Вибір протипухлинного лікування пацієнта з МШ залежно від стадії захворювання, локалізації пухлини, віку, загального стану, наявності супутньої патології здійснюється відповідно до пунктів розділу 3.2. Лікування та таблиці 2.

3. Моніторинг стану пацієнта, виявлення побічних ефектів спеціального протипухлинного лікування, симптоматична терапія супутньої патології здійснюється відповідно до чинних галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я.

4. Виписування пацієнта планується відповідно до таких критеріїв: завершення запланованого обсягу/етапу лікування, відсутність ускладнень терапії, що потребують перебування в стаціонарі, неможливість продовження спеціальної терапії у зв'язку з розвитком протипоказань.

5. Пацієнту, який переніс спеціальне лікування, надається інформація щодо можливих віддалених побічних ефектів лікування, необхідності проведення періодичних обстежень відповідно до Плану спостереження, а також рекомендації щодо способу життя, режиму харчування та фізичних навантажень.

Таблиця 2. Схеми системної терапії МШ		
Втручання	Доза	Тривалість застосування
Ад'ювантна терапія при ІІВ-ІІС стадії		
Імунотерапія		
Пембролізумаб	По 200 мг в/в 1 раз на 3 тижні	12 міс
Ад'ювантна терапія при ІІІ стадії		
Імунотерапія		
Пембролізумаб	По 200 мг в/в 1 раз на 3 тижні або 400 мг 1 раз на 6 тижнів	12 міс
Таргетна терапія*		
Дабрафеніб Траметиніб	По 150 мг 2 рази на день 2 мг 1 раз на день перорально	12 міс
Системна терапія при ІV стадії		
Імунотерапія		
Пембролізумаб	По 200 мг в/в 1 раз на 3 тижні або 400 мг 1 раз на 6 тижнів	
Таргетна терапія*		
Дабрафеніб Траметиніб	По 150 мг 2 рази на день 2 мг 1 раз на день перорально	До прогресування захворювання або появи непереносної токсичності
Вемурафеніб Кобіметиніб	По 960 мг 2 рази на день безперервно 60 мг 1 раз на день у 1-21-й дні 28-денного курсу перорально	До прогресування захворювання або появи непереносної токсичності
Хіміотерапія		
Дакарбазин	1000 мг/м ² площі поверхні тіла в/в у 1-й день 21-денного курсу	До прогресування захворювання або появи непереносної токсичності, але не більше 6 курсів
Темозоломід	По 200 мг/м ² перорально в 1-5-й дні 25-денного курсу	До прогресування захворювання або появи непереносної токсичності, але не більше 6 курсів
Карбоплатин Паклітаксел	AUC 6 175 мг/м ² в/в у 1-й день 21-денного курсу	До прогресування захворювання або появи непереносної токсичності, але не більше 6 курсів

*За наявності BRAF-мутації.

2.3.3. Подальше спостереження

Положення протоколу. У зв'язку з високою небезпекою подальшого прогресування захворювання пацієнти з МШ підлягають спостереженню з плановими оглядами у ЗОЗ, що надає спеціалізовану медичну допомогу, у якому вони отримували лікування, або за місцем реєстрації впродовж щонайменше 5 років.

План спостереження визначається стадією захворювання та проведенням лікуванням.

Обґрунтування. Виконання оглядів та обстежень відповідно до погодженого плану спостереження сприяє ранньому виявленню місцевого рецидиву пухлини, метастазів у регіонарні ЛВ та внутрішні органи та/або іншої пухлини.

Дії лікаря

Обов'язкові

1. Забезпечення ведення Реєстраційної карти хворого на злоякісне новоутворення (форма № 030-6/о) та відображення в ній результатів проведених обстежень. Після спеціального лікування спостереження пацієнтів з МШ здійснюється відповідно до плану. Пацієнтам, які перенесли спеціальне лікування, надається інформація щодо можливих віддалених побічних ефектів лікування, необхідності проведення періодичних обстежень у зв'язку з високою небезпекою виникнення рецидиву або іншої пухлини, а також рекомендації щодо способу життя, режиму харчування та фізичних навантажень.

2. Пацієнти з МШ мають бути навчені навичкам само-спостереження (візуальний огляд і пальпація післяопераційного рубця, ЛВ, самостійний огляд усієї поверхні шкіри).

ІІІ. Опис етапів медичної допомоги

3.1. Діагностика

Фактори ризику виникнення МШ:

- фактори особистого анамнезу (множинні сонячні опіки впродовж життя), наявність в анамнезі передракових станів (актинічного кератозу) та немеланомного раку шкіри, імуносупресивних станів (трансплантація внутрішніх органів і гемопоетичних клітин, ВІЛ/СНІД), рідкісні генодерматози (пігментна ксеродерма);
- фактори зовнішнього середовища (вплив природного та штучного УФВ, зокрема використання соляріїв; періодична інтенсивна інсоляція викликає ризик виникнення меланоми кінцівок і тулуба, а хронічна інсоляція – ризик меланоми шкіри голови, шиї та акральної меланоми);
- генетична схильність: наявність мутацій зародкової лінії або поліморфізмів, що сприяють меланомі, наприклад, *CDKN2a*, *CDK4*, *MC1R*, *VAP1* (особливо для увеальної меланоми), *TERT*, *MITF*, *PTEN* та потенційні інші гени, меланома шкіри в сімейному анамнезі (особливо множинна); рак підшлункової залози, нирки та/або молочної залози; астроцитом; увеальна меланома та/або мезотеліома;
- чоловіча стать;
- вік старше 50 років;
- схильність за фенотипом (наявність атипових/диспластичних невусів, наявність більше 100 пігментних невусів, I та II фототипи шкіри (дуже світла та світла шкіра з ластовинням в осіб із рудим та світлим волоссям) за Фіцпатріком).

Зовнішні ознаки, за якими може бути запідозрена МШ:

1) правило ABCDE:

A – асиметрія;

B – нерівність країв;

C – гетерогенність забарвлення;

D – діаметр пухлини більше 6 мм;

E – динаміка чи еволюція кольору, форми або розміру; динаміка (або еволюція) – дуже важливий критерій, який може допомогти в діагностиці безпігментних меланом, що швидко ростуть;

2) концепція «гидкого каченяти»: МШ можна діагностувати, спираючись на її візуальну відмінність від інших пігментних невусів на шкірі людини, які зазвичай схожі один на інший.

Фізикальний огляд пацієнтів з МШ:

- виконується огляд усієї поверхні шкіри з особливою увагою до будь-яких пігментних утворень, підозрілих на сателіти пухлини, транзиторні метастази (ТМ);
- пальпація регіонарних ЛВ;
- оцінюється загальний стан пацієнта за індексом Карновського або шкалою ECOG (табл. 1).

Дерматоскопія. Специфічними дерматоскопічними ознаками є: меланоми – атипова пігментна сітка, атипові коричнево-чорні точки/глобули, відростки та пігментація з множинними асиметрично розподіленими кольорами, біло-синя вуаль і поліморфні судини; злоякісної лентиго-меланоми на обличчі – патерн з кільцево-зернистим малюнком, гіперпігментовані фолікулярні отвори, ромбоподібні структури та атипова псевдосітка; акральної меланоми – патерн паралельних гребенів та нерівномірної дифузної пігментації.

Автоматизована дерматоскопічна система повного картування тіла покращує діагностичну точність у пацієнтів із множинними атиповими невусами під час їх динамічного спостереження.

Підозра на наявність безпігментної меланоми виникає, коли ураження не має жодного з добре відомих дерматоскопічних ознак меланоцитарних або немеланоцитарних уражень та наявні поліморфні судини. У таких випадках рекомендоване термінове видалення будь-якого підозрілого ураження шкіри.

Ексцизійна повношарова біопсія. З метою верифікації діагнозу виконується повне видалення пухлини хірургічним шляхом з підлеглою підшкірною жировою клітковиною з відступом від краю пухлини 2-3 мм. Такий вид біопсії дозволяє виконати повноцінне гістологічне дослідження з точним встановленням товщини пухлини за Breslow та вивчити краї резекції.

Інцизійна біопсія виконується, коли ексцизійна біопсія технічно неможлива, наприклад, при злоякісній лентиго-меланомі, акральній меланомі або меланомі слизових оболонок. У таких випадках попередньо проводиться дерматоскопія для визначення найбільш підозрілої ділянки.

Патоморфологічний висновок результатів біопсії має містити таку інформацію:

- анатомічну локалізацію пухлини – назву процедури оперативного втручання;
- гістологічний тип: поверхнево-поширена меланома, злоякісна лентиго-меланома, акральна меланома, вузлова меланома та інші (обов'язковий параметр);
- дані щодо наявності звиразкування на поверхні (обов'язковий параметр);
- товщину пухлини за Breslow з похибкою 0,1 мм (обов'язковий параметр);
- анатомічний рівень інвазії за Clark;
- показник мітотичної активності;
- вираженість інфільтрації імунними клітинами;
- дані щодо регресування, лімфоваскулярної та периневральної інвазії;
- відомості щодо наявності сателітних і мікросателітних метастазів;
- дані щодо асоціації з невусом;
- статус хірургічних країв резекції.

При дослідженні матеріалу лімфодисекції слід зазначити такі дані:

- хірургічну процедуру (БСЛВ, повна регіонарна лімфодисекція тощо);
- анатомічну локалізацію видалених ЛВ;
- кількість досліджених ЛВ (специфікуючи кількість вивчених сторожових ЛВ);
- кількість уражених ЛВ;
- кількість метастатичних депозитів у ЛВ;
- локалізацію метастазу (метастазів) у ЛВ;
- розмір найбільшого метастатичного депозиту;
- екстранодальне поширення пухлини;
- наявність чи відсутність конгломератів ЛВ.

За наявності матеріалу віддалених метастазів дані щодо метастатичного ураження також можуть бути включені до висновку.

3.1.1. Додаткові дослідження

Пацієнти з меланомою низького ризику (pTis, pT1a) не потребують додаткових досліджень і виконання БСЛВ. Для інших категорій Т (pT1b-pT4b) рекомендовано проведення УЗД регіонарних ЛВ.

У разі підозри на метастатичне ураження регіонарних ЛВ діагноз підтверджується шляхом виконання тонкогілкової біопсії та цитологічного дослідження.

При первинних МШ з товщиною пухлини за Breslow понад 1 мм та без клінічних або ультразвукових ознак ураження регіонарних ЛВ біопсія сторожових ЛВ є найважливішим прогностичним фактором.

Пацієнтам з ураженням регіонарних ЛВ та підозрою на метастазування у внутрішні органи для оцінювання

Продовження на стор. 26.

Злоякісна меланома шкіри

Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги

Продовження. Початок на стор. 23.

поширеності захворювання виконується МРТ головного мозку із в/в контрастуванням і КТ органів грудної клітки, черевної порожнини й таза з в/в контрастуванням; як альтернатива – МРТ головного мозку із в/в контрастуванням та ПЕТ-КТ (за можливості). Рішення щодо проведення зазначених інструментальних досліджень у пацієнтів з наявністю мікрометастазів у сторожових ЛВ (N1a або N2a) приймається індивідуально.

У разі первинно-локалізованої МШ дуже високого ризику (ІС стадія) може бути розглянуте призначення інструментальних досліджень.

Пацієнтам з ТМ через високий ризик як локорегіонарного, так і системного метастатичного поширення для оцінювання поширеності захворювання бажано за можливості призначити ПЕТ-КТ.

За наявності віддалених метастазів дослідження рівня ЛДГ у сироватці крові важливе для визначення прогнозу та є одним з критеріїв вибору системної терапії.

Визначення BRAF-статусу:

- проводиться у разі використання таргетної терапії BRAF- та MEK-інгібіторами при меланомі III та IV стадії;
- рекомендоване після резекції МШ ІВ-ІС стадії високого ризику.

Якщо при МШ наявний ген *BRAF* «дикого» типу (WT) в локусі V600 (*BRAF* клас I), необхідно провести секвенування локусів інших відомих мінорних мутацій *BRAF* (*BRAF* клас II та III) для підтвердження «дикого» типу гена та визначення статусу мутацій у генах *NRAS* та *c-kit*.

Стадіювання МШ має відповідати 8-й редакції класифікації TNM (tumour, node, metastasis) Американського об'єднаного комітету з раку (AJCC).

3.2. Лікування

Основні схеми системної терапії МШ та її тривалість представлені у таблиці 2.

3.2.1. Первинна локалізована МШ

Хірургічне лікування. Широке хірургічне видалення післябіопсійного рубця (пухлини шкіри, якщо виконувалась інцизійна біопсія) рекомендується проводити впродовж 4–6 тижнів після встановлення діагнозу з такими відступами:

- для меланоми *in situ* (pTisN0M0) – 0,5 см;
- при товщині пухлини шкіри за Breslow <2 мм (pT1a-pT2NxM0) – 1 см;
- при товщині пухлини шкіри за Breslow >2 мм (pT3a-pT4bNxM0) – 2 см.

Модифікації з меншими краями резекції можуть бути прийнятними для збереження функції при акральних меланомах і меланомах обличчя та можуть проводитись за допомогою техніки *slow-Mohs*.

Широке висічення МШ спрямоване на покращення локального контролю шляхом видалення невизначених мікросателітів і зниження вірогідності поширення пухлини у регіонарні ЛВ і внутрішні органи.

За наявності резектабельної первинної МШ з ураженням ЛВ слід виконувати широке висічення первинної пухлини шкіри з чистими краями резекції, проте з первинним закриттям рани для уникнення реконструкції, коли це можливо, оптимально – з відступом 1 см.

У разі IV стадії захворювання за відсутності симптомів або потреби у діагностиці немає необхідності видаляти первинну пухлину. Якщо є показання до видалення первинного ураження, то головною метою є досягнення чистих країв резекції без додаткових відступів.

Променева терапія. ПТ як самостійний метод лікування розглядається в таких (рідкісних) паліативних випадках: злоякісне лентіго (ПТ може мати лікувальний характер та є опцією для запобігання хірургічному втручанню з неприйнятним ефектом); неможливість виконання операції через тяжкі супутні захворювання або дуже похилий вік пацієнта.

Ад'ювантна терапія. Пацієнтам з локалізованою ІВ-ІС (T3b-T4bN0M0) стадією МШ як ад'ювантна терапія

пропонується імунотерапія пембролізумабом впродовж 12 міс.

Схема лікування наведена у таблиці 2.

Таргетна терапія BRAF- та MEK-інгібіторами при МШ ІВ-ІС стадії як ад'ювантна терапія не рекомендована.

Показання до ад'ювантної ПТ після видалення первинної МШ:

- неадекватні краї резекції злоякісного лентіго (резекція R1 – мікроскопічна пухлина в краях);
- резекція об'ємної пухлини.

3.2.2. Локорегіонарна МШ

Лікування метастазів меланоми представлено у таблиці 3.

Локалізація метастазів, їх кількість	Лікувальна тактика ^а
Декілька транзитних метастазів (pTxN2cM0)	Хірургічне видалення ПТ
Численні транзитні метастази (>5, pTxN2cM0)	Системна терапія ^б Хіміоперфузія кінцівки ^б
Локорегіонарні лімфатичні вузли (pTxN1a, 2a, N3a)	Розглянути можливість ад'ювантного лікування
Локорегіонарні лімфатичні вузли (pTxN1bN2b, N2c, 3)	Повне хірургічне видалення з ад'ювантним лікуванням Променева лікування у разі неповної резекції
Солітарні метастази центральної нервової системи (pTxNxM3)	СРХ ^б Системна терапія Нейрохірургічне видалення
Солітарний метастаз у легенях, печінці, нирці чи іншому органі (pTxNxM1)	Системна терапія ^б Хірургічне видалення СРХ
Численні метастази (pTxNxM1a-1c)	Системна терапія ^б
Метастази у кістках із больовим синдромом (pTxNxM1a-1c)	Променева терапія Кістково-модулюючі засоби

СРХ – стереотаксична радіохірургія.

^а Методи лікування представлені в кращій послідовності.

^б Ці методи лікування слід застосовувати у спеціалізованих центрах.

Біопсія сторожового лімфатичного вузла. БСЛВ рекомендована для уточнення стадії МШ категорії pT1b (пухлин товщиною >0,8 мм або товщиною <0,8 мм зі звиразкуванням) та не рекомендується при МШ категорії pT1a.

БСЛВ проводиться одночасно з широким висіченням післябіопсійного рубця або первинної пухлини (у разі виконання інцизійної біопсії) у межах безпечних країв для уникнення модифікацій лімфовідтоку.

Для виявлення сторожових ЛВ використовують радіонуклідний метод із введенням технецію або спеціального барвника – індоціаніну зеленого.

Для виявлення мікрометастазів проводиться ІГХ-дослідження сторожових ЛВ. Зрізи досліджуваних ЛВ у парафінових блоках не мають перевищувати 2–3 мм з подальшим проведенням серійних зрізів щонайменше на 3 рівнях. При виконанні серійних зрізів слід здійснювати зрізи як для фарбування гематоксиліном та еозином, так і для проведення ІГХ-дослідження. Слід використовувати щонайменше 3 меланоцитоспецифічних антитіл для підвищення вірогідності виявлення метастазу (SOX10 (SRY-box 10), S100, HMB-45, Melan A, тирозиназа, MITF (microphthalmia-associated transcription factor) тощо).

Висновок дослідження БСЛВ має містити таку інформацію:

- локалізацію досліджених сторожових ЛВ;
- кількість досліджених ЛВ;
- кількість уражених сторожових ЛВ (обов'язковий параметр);
- кількість метастазів у ЛВ;
- локалізацію метастазу (метастазів);

- розмір найбільшого метастатичного депозиту;
- статус екстранодального поширення – формування конгломератів ЛВ тощо.

У складних випадках рекомендується перегляд і порівняння гістологічних препаратів первинної пухлини з результатами БСЛВ.

Повна регіонарна лімфодисекція (ПЛД) для пацієнтів з позитивними сторожовими ЛВ не рекомендована.

Виконання ПЛД показане за наявності метастазів у ЛВ, що клінічно визначаються (макрометастазів), – видалення окремих уражених пухлиною ЛВ є недостатнім. Перед проведенням хірургічного втручання необхідне детальне обстеження, яке включає МРТ головного мозку з в/в контрастуванням і КТ органів грудної клітки, черевної порожнини й таза із в/в введенням контрастної речовини (за можливості – МРТ головного мозку із в/в контрастуванням і ПЕТ-КТ) для виключення наявності віддалених метастазів.

Особливості виконання ПЛД залежно від зони ураження:

- за наявності макрометастазів у пахвинній ділянці та за відсутності ознак ураження здухвинних ЛВ на КТ або ПЕТ-КТ (за можливості) достатньо провести пахвинну лімфодисекцію;
- якщо на КТ або ПЕТ-КТ є ознаки ураження здухвинних ЛВ, необхідно виконати пахвинно-здухвинну лімфодисекцію;
- при ураженні аксиллярних ЛВ здійснюють аксиллярну лімфодисекцію із включенням ЛВ I–III рівнів;
- у разі ураження шийних ЛВ рекомендується виконання модифікованої радикальної лімфодисекції;
- паратидектомію слід проводити лише за наявності ознак ураження привушної слинної залози.

Сателітні та транзитні метастази. Пацієнти з резектабельними солітарними, сателітними або транзитними метастазами можуть бути кандидатами на хірургічне лікування.

При нерезектабельних сателітних, транзитних метастазах або неоперабельних первинних пухлинах кінцівок без додаткових метастазів можна використовувати ізольовану перфузію кінцівки з використанням мелфалану.

Ад'ювантна ПТ після ПЛД підвищує локальний контроль, її можна застосовувати у специфічних випадках, наприклад, при меланомі голови та шиї.

Показання до призначення ад'ювантної ПТ після виконання ПЛД:

- метастатичне ураження 4 і більше ЛВ;
- екстракапсулярне поширення пухлини;
- розмір ураженого ЛВ >3 см.

Ад'ювантна системна терапія. Пацієнтам з метастатичним ураженням регіонарних ЛВ як ад'ювантна терапія може бути запропонована імунотерапія пембролізумабом або за наявності *BRAF*-мутації – таргетна терапія BRAF- та MEK-інгібіторами впродовж 12 міс.

У пацієнта з меланою та *BRAF*-мутацією необхідно приймати індивідуалізоване рішення щодо застосування дабрафенібу/траметинібу проти PD-1-блокаторів, враховуючи профілі токсичності.

Комбінація BRAF- та MEK-інгібіторів дабрафенібу/траметинібу призначається як ад'ювантна терапія меланоми III стадії. Комбінація вемурафенібу/кобіметинібу призначається лише для лікування IV стадії меланоми з *BRAF*-мутацією.

Пацієнти з повністю видаленими сателітними та транзитними метастазами без ознак метастатичного ураження ЛВ належать до групи високого ризику рецидиву та смерті від меланоми, подібного до ризику рецидиву та смерті для інших категорій раку III стадії, при якій показана ад'ювантна терапія. Тому ад'ювантна терапія може бути розглянута і для цієї категорії хворих.

3.2.3. Нерезектабельна/метастатична МШ

Лікування метастазів меланоми подане у таблиці 3.

Хірургічне лікування. Хірургічне видалення чи стереотаксичне опромінення локорегіонарного рецидиву або поодинокого віддаленого метастазу слід розглядати у придатних пацієнтів, переважно у поєднанні з ад'ювантною системною терапією.

Системне лікування нерезектабельної МШ III та IV стадій. Як першу лінію системного лікування при нерезектабельній МШ III/IV стадії призначають:

- імунотерапію – PD-1-блокатор (пембролізумаб);
- за наявності *BRAF*-мутації V600 – таргетну терапію (комбінація вемурафенібу та кобіметинібу або дабрафенібу та траметинібу).

Комбінація BRAF- та MEK-інгібіторів має переваги перед монотерапією BRAF-інгібіторами щодо рівня відповіді, виживаності без прогресування та загальної виживаності. Тому терапію BRAF-інгібіторами у монорежимі слід використовувати лише за наявності абсолютних протипоказань до призначення MEK-інгібіторів.

Прогностичними та предиктивними маркерами як для таргетної, так і для імунотерапії є загальний стан за ECOG, рівень ЛДГ і кількість уражених метастазами органів.

Хіміотерапія (ХТ) – дакарбазин чи темозоломід або інші лікарські засоби залишаються альтернативною паліативною терапією чи терапією переходу.

Перша лінія терапії. Незалежно від статусу BRAF, PD-1-блокатори є стандартом першої лінії лікування для усіх пацієнтів з меланою, за винятком таких випадків у пацієнтів з BRAF-мутацією V600:

- високий рівень ЛДГ;
- високе пухлинне навантаження;
- агресивний перебіг хвороби, що залишить недостатньо часу для розвитку ефективної протипухлинної імунної відповіді.

При меланомі з NRAS-мутацією також рекомендоване призначення імунотерапії у першій лінії.

Якщо прогресування захворювання відбулось на фоні ад'ювантної терапії таргетними чи імунотерапевтичними засобами або впродовж перших 6 міс після її закінчення, слід надавати перевагу альтернативним препаратам.

При прогресуванні захворювання більше ніж через 6 міс після закінчення ад'ювантного лікування можна розпочати терапію препаратом, який використовувався в ад'ювантному режимі, або лікарським засобом альтернативного класу.

Друга лінія терапії. Вибір другої лінії терапії залежить від стратегії, використаної у першій лінії, та мутаційного статусу захворювання. Для захворювання з геном BRAF «дикого» типу варіанти другої лінії дуже обмежені, тому з пацієнтом може бути обговорено включення до клінічних досліджень та/або персоналізований підхід, у тому числі ХТ дакарбазиним або темозоломідом.

При МШ з BRAF-мутацією у другій лінії пропонується комбінована таргетна терапія BRAF- та MEK-інгібіторами, якщо вони не були використані в першій лінії лікування.

Пацієнтам, у яких прогресування захворювання відбулося на фоні таргетної терапії першої лінії та імунотерапії в другій лінії, може бути повторно призначена таргетна терапія.

Підходи до вибору тактики лікування у пацієнтів з нерезектабельною МШ III та IV стадії представлені на рисунку.

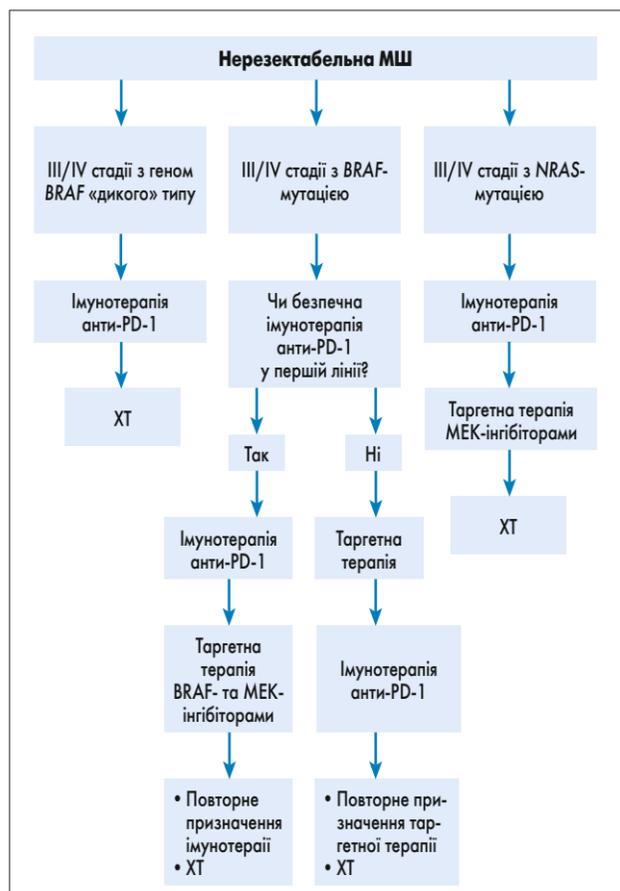


Рис. Системне лікування нерезектабельної МШ III та IV стадії

Критерії припинення системної терапії при нерезектабельній МШ III та IV стадії. Не рекомендовано припинити таргетну терапію з наступним спостереженням при досягненні повної, часткової відповіді або стабілізації захворювання.

Критерії припинення імунотерапії метастатичної меланоми:

- досягнення повної відповіді: імунотерапія тривалістю не менше 6 міс і повна відповідь, двічі поспіль підтверджена методами візуалізації (перевага надається ПЕТ-КТ за можливості проведення);
- досягнення часткової відповіді та стабілізації: після 2 років терапії, може обговорюватися після як мінімум 6 міс імунотерапії та повної патоморфологічної/метаболическої відповіді.

Необхідно пам'ятати, що при застосуванні імунотерапії у 7% хворих можуть спостерігатися явища атипичного прогресування або псевдопрогресування.

Метастази меланоми в головному мозку. Поширення метастазів меланоми у головний мозок свідчить про несприятливий прогноз для пацієнтів. Такі хворі потребують мультидисциплінарної допомоги у спеціалізованих центрах.

Системна терапія (таргетна й імунотерапія) можуть бути розглянуті та застосовані разом з нейрохірургією та СРХ. Сеанси СРХ можна поєднувати з системною таргетною або імунотерапією, необхідний контроль захворювання за допомогою МРТ, щоб за потреби додати СРХ. СРХ є терапією першого вибору для пацієнтів з невеликою кількістю безсимптомних метастазів (<5-10), не об'ємним ураженням (<3 см). В інших випадках спочатку призначають системну терапію, застосовуючи СРХ для лікування резистентних пухлинних вогнищ. Для пацієнтів, у яких системне лікування було неефективним, СРХ можна розглядати як рятувальну терапію, якщо загальна кількість прогресуючих пухлинних вогнищ становить <5-10, а їх максимальний розмір <3 см.

Необхідно уникати повного опромінення головного мозку, якщо це можливо, через недостатню ефективність та тривалу токсичність цього методу.

У пацієнтів з метастазами у головному мозку, у яких локальна терапія виявилася неефективною або які мають неврологічні симптоми, що потребують введення кортикостероїдів, або з лептоменінгеальними захворюваннями імунотерапія часто є неефективною. Таким пацієнтам призначають повне опромінення головного мозку (навіть у разі лептоменінгеальної або значно поширеної хвороби) та системну терапію BRAF- та MEK-інгібіторами за наявності BRAF-мутації чи темозоломід у разі наявності гена BRAF «дикого» типу.

За необхідності протисудомна терапія може бути призначена одночасно з імунотерапією, проте це призводить до підвищення концентрації та відповідно токсичності таргетних препаратів (крім леветиретамаму).

Якщо у пацієнта є необхідність постійно приймати кортикостероїди (>10 мг преднізолону або еквівалент) на початку системного лікування, тоді слід надати перевагу таргетній терапії перед імунотерапією.

За необхідності одночасного призначення таргетної терапії та повного опромінення головного мозку рекомендовано перервати лікування BRAF- та MEK-інгібіторами; під час проведення СРХ пацієнт може продовжувати прийом таргетних препаратів.

Після повної резекції метастазів у головному мозку або СРХ не рекомендується повного опромінення головного мозку, водночас може бути розглянуте питання щодо проведення СРХ після повної резекції метастазів у головному мозку.

Особливості лікування метастазів меланоми представлені у таблиці 3.

3.3. Подальше спостереження

Пацієнтам, які перенесли спеціальне лікування, надається інформація щодо можливих віддалених побічних ефектів лікування, необхідності проведення періодичних обстежень у зв'язку з високою небезпекою виникнення рецидиву або іншої пухлини, а також рекомендації щодо способу життя, режиму харчування та фізичних навантажень.

Пацієнти з меланою повинні бути поінформовані щодо:

- необхідності уникнення сонячних опіків, тривалого незахищеного сонячного чи штучного УФВ, необхідності використання сонцезахисних засобів;
- необхідності самоспостереження, що включає огляд невисів, пальпацію післяопераційного рубця/рубців

і периферичних ЛВ, а також необхідності планових оглядів у онколога.

Пацієнти з меланою перебувають під спостереженням щонайменше впродовж 5 років.

На 1-му році спостереження планові огляди та відповідні обстеження проводять 1 раз на 3 міс, на 2-3-му році – 1 раз на 6 міс, на 4-5-му році – 1 раз на рік.

Перелік обстежень визначається стадією захворювання та наявністю додаткових факторів ризику (наприклад, синдрому множинних невисів, сімейного й особистого анамнезу меланоми).

Перелік обстежень, що виконуються під час спостереження пацієнтів з МШ. Фізикальний огляд пацієнта включає:

- оцінку скарг і симптомів;
- огляд і пальпацію післяопераційного рубця/рубців;
- пальпацію периферичних ЛВ;
- загальний клініко-дерматоскопічний огляд шкіри.

Пацієнти з 0 та IA стадіями захворювання не потребують будь-яких додаткових інструментальних методів дослідження.

Пацієнтам з IB-IC стадією захворювання призначається УЗД периферичних ЛВ.

Пацієнтам з IC стадією високого ризику за необхідності призначається КТ органів грудної клітки, черевної порожнини й таза із в/в контрастуванням або за можливості ПЕТ-КТ.

Пацієнтам з III-IV стадією призначають МРТ головного мозку з в/в контрастуванням і КТ органів грудної клітки, черевної порожнини й таза із в/в введенням контрастної речовини або за можливості – МРТ головного мозку з в/в контрастуванням та ПЕТ-КТ під час кожного планового візиту до онколога.

Крім того, за потреби може бути призначено дослідження крові на ЛДГ і S-100 протеїн.

IV. Ресурсне забезпечення виконання протоколу

На момент затвердження даного уніфікованого клінічного протоколу засоби матеріально-технічного забезпечення дозволені до застосування в Україні. При розробленні та застосуванні внутрішніх документів ЗОЗ необхідно перевірити реєстрацію в Україні засобів матеріально-технічного забезпечення, які включаються до внутрішніх документів ЗОЗ, та відповідність призначення лікарських засобів Інструкції для медичного застосування лікарського засобу, затвердженій МОЗ України. Державний реєстр лікарських засобів України міститься за посиланням: <http://www.drlz.com.ua/ibp>.

V. Індикатори якості медичної допомоги

Перелік індикаторів якості медичної допомоги

1. Наявність у лікаря загальної практики – сімейного лікаря клінічного маршруту пацієнта з МШ.
2. Наявність у лікаря, який надає спеціалізовану медичну допомогу, клінічного маршруту пацієнта з МШ.
3. Частка пацієнтів, для яких отримано інформацію щодо медичного стану впродовж звітного періоду.
4. Частка випадків МШ, виявлених протягом звітного періоду, для яких діагноз підтверджено гістологічно.
5. Виживаність пацієнтів з МШ.

Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги розроблений на основі адаптованої клінічної настанови «Меланома шкіри», яка ґрунтується на принципах доказової медицини з урахуванням сучасних міжнародних рекомендацій. Ознайомитися з текстом клінічної настанови «Меланома шкіри» можна за посиланням: https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi.

Робочу групу з розробки галузевих стандартів медичної допомоги за темою «Злоякісна меланома шкіри», до якої увійшли представники різних медичних спеціальностей (онкологи, хірурги-онкологи, лікарі-патологоанатоми, дерматологи), створено наказом Міністерства охорони здоров'я України від 18 серпня 2020 року № 1908 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 16 лютого 2021 року № 265).

Текст адаптовано та уніфіковано відповідно до стандартів тематичного випуску Медичної газети «Здоров'я України».

Повний текст уніфікованого протоколу на сайті <https://moz.gov.ua>.

«Гнатишаківські читання 2023»: мультидисциплінарний підхід в комбінованому лікуванні раку шлунка та підшлункової залози»



Рак шлунка (РШ) посідає 5-те місце у світі за поширеністю серед злоякісних пухлин. Останнім часом спостерігається зміна частоти уражень різних анатомічних ділянок шлунка: зменшується захворюваність на рак дистального відділу, але зростає захворюваність на рак кардії та шлунково-стравохідного з'єднання, особливо у молодих пацієнтів. Незважаючи на те що рак підшлункової залози становить лише 3,1% від усіх злоякісних пухлин, він є 4-ю за частотою причиною смерті від раку. Результати клінічних досліджень останніх 10 років дали змогу змінити стратегії лікування. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Гнатишаківські читання 2023»: мультидисциплінарний підхід в комбінованому лікуванні раку шлунка та підшлункової залози», що відбулася 7 жовтня у Львові, стала одним із заходів, спрямованих на покращення результатів діагностики та лікування значених видів патології.



Відкрила читання доповіддю «Анатолій Іванович Гнатишак — засновник пост-модернової школи онкології» завідувачка кафедри онкології та медичної радіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, доктор медичних наук, професор **Наталія Антонівна Володько**.

— Дослідники Львівської наукової школи онкології шукають її витoki в науковому спадку професора Гаврила Парфентійовича Ковтуновича, постать якого заслуговує окремої конференції. Він народився на Чернігівщині, пройшов складний шлях від фельдшера, студента Київського медичного інституту до вихованця Київської хірургічної школи. Абдомінальна хірургія та хірургія гепатобіліарної зони завжди були предметом його великої цікавості, і врешті 5 глав монографії професора М.М. Петрова (керівника його докторської дисертації) були написані Г.П. Ковтуновичем. У 1945 році він розпочав свою діяльність у Львівському державному медичному інституті, де створив кафедру пропедевтичної хірургії. Львівський період життя і діяльності Г.П. Ковтуновича виявився найбільш плідним. Вчений започаткував свою онкологічну школу, підготував велику групу талановитих хірургів, серед яких був і Анатолій Іванович Гнатишак.

Саме професор А.І. Гнатишак став спадкоємцем і очолив кафедру хірургії в 1960 році та вже через 6 років створив першу в СРСР кафедру онкології. Вчений виконав низку оригінальних наукових досліджень в онкології, поєднав клінічну базу з науковими дослідженнями, створюючи потужну наукову школу. У полі зору професора А.І. Гнатишака була не лише медицина, на тлі активної громадянської позиції його цікавили філософські витoki медицини, психологія, психоаналіз, мистецтво, етика як загальна наука та, зокрема, питання деонтології й лікарської етики.

Приймаючи рішення про створення нової кафедри, Анатолій Іванович базувався на положеннях, що онкологія і хірургія не тотожні речі. Онкологія — це мультидисциплінарна галузь, яка об'єднує широкі напрями медицини: радіологію, хіміотерапію та фундаментальні науки. Такі погляди привели вченого до ідеї індивідуалізації лікування онкологічних хворих, розвитку якої є сучасна концепція персоналізованої терапії.

Підхід А.І. Гнатишака був значно ширшим: він ставив питання про першопричину явищ, про рушійну силу Всесвіту, що привело його до захоплення філософією, теологією, а з іншого боку — фундаментальною наукою генетикою. У 1996 році А.І. Гнатишак писав: «Будучи онкологом, я все життя займався генетикою, хоча не мав права вивчати питання генетики лише з точки зору онкології, тому прагнув пізнати її ширше і глибше. Способи ліквідації генетичних порушень можна зарахувати до найсміливіших намагань людини втрутитися у «свята свя-тих» творіння Природи».

Способи, якими людина намагається репарувати хворий геном, вчений поділяв на три групи:

- використання природних механізмів репарації, закладених у самому геномі;
- використання живих компонентів та інших організмів;
- конструкція штучного гена людини.

У поглядах вченого переплелися наука, філософія та теологія. Аналізуючи з математичною точністю можливість еволюції людського геному і зіставляючи їх із часом існування планети Земля, вчений приходив до висновку, що виникнення життя — не результат випадкових мутацій, а цілеспрямований творчий процес. У молекулі ДНК п'ять хімічних сполук здатні забезпечити всю морфологію та функції живих організмів, включаючи людину з її головним мозком, який дозволяє думати, досліджувати природні і надприродні процеси.

Паралельно Анатолій Іванович займав активну громадянську позицію. Його слова тісно переплітаються з реаліями сьогодення: «Це одна із великих трагедій людства, що некомпетентні і патологічно амбітні його псевдолідери намагаються дати оцінку тим проблемам, зрозуміти суть яких за рівнем своїх знань і масштабами мислення вони неспроможні. Менш або більш усвідомлений комплекс неповноцінності штовхає таких людей

до руйнівного впливу на розвиток цивілізації взагалі. Хто цього не розуміє, той не може з'ясувати причини морального й інтелектуального падіння суспільства...» (А.І. Гнатишак, 1996).

Духовний спадок вченого був спрямований на розвиток постмодернової школи онкології, основними особливостями якої є:

- створення широкої мережі спеціалістів-одномумців;
- широкий погляд на проблему (науковий, практичний, філософський, культурологічний);
- навчальні інвестиції в майбутнє.

Оскільки така школа була створена у Львові, ми називаємо її львівською, хоча до неї належать спеціалісти, які живуть і працюють за межами Львова й України. Ми, кафедра й онкоцентр як одне ціле, намагаємося плекати традицію Львівської наукової школи онкології.



Доповідь «Профілактика та скринінг раку шлунка» представив завідувач кафедри онкології, онкохірургії та променевої діагностики **Запорізького державного медико-фармакологічного університету, доктор медичних наук, професор Олексій Олексійович Ковальов**.

— Оскільки нещодавно була присуджена Нобелівська премія з фізіології та медицини, розпочну доповідь із цитати Альфреда Нобеля: «Занепокоєння — найгірша отрута для шлунка». Через подібні погляди все ХХ століття виразку та гастрит лікували неврологи. У 1926 році Нобелівську премію за найбільший внесок в експериментальну медицину отримав Йоханнес Андреас Фібігер, який дійшов висновку, що РШ — це інфекційна хвороба, яку спричиняє особливий вид круглих черв'яків *Spiroptera carcinoma*. Згодом ця теорія була визнана хибною, і присудження премії оголосили «однією з найбільших помилок, допущених Каролінським інститутом». Побоюючись передчасних і недоствірних результатів, Нобелівський комітет не присуджував премію за дослідження в галузі раку протягом 40 років.

Однак РШ все ж таки інфекційна хвороба. У 1899 році професор Краківського (Ягеллонського) університету Валерій Яворський, досліджуючи промивні води шлунка, виявив у них бактерії спіральної форми, які назвав *Vibrio rugula*. Вчений припустив, що ці бактерії можуть відповідати за розвиток виразки шлунка, й опублікував про своє відкриття статтю польською мовою в «Довіднику з шлункових захворювань». Публікація тривалий час залишалась непоміченою, оскільки превалювала думка, що бактерії не можуть жити в кислому середовищі.

Але спіралеподібна *Vibrio rugula* була бактерією *Helicobacter pylori*, яка мігрувала з Африки близько 60 000 років тому. Вона передається людині з зараженою водою та їжею. В 2005 році лауреатами Нобелівської премії стали Баррі Маршалл і Робін Воррен, які довели: цей мікроорганізм є специфічним патогеном, а не опортуністичною інфекцією, що супроводжує запалення. Дослідження виконано уже в післягеномну еру, а канцерогенез РШ за участю *Helicobacter pylori* був описаний колумбійським професором Пелайо Корреа та отримав назву «каскад Корреа». У 2012 році на форумі Американського товариства клінічної онкології П. Корреа вперше представив доповідь «Рак шлунка як інфекційна хвороба».

Helicobacter pylori впливає на слизову оболонку шлунка через індукцію запалення або безпосередньо на епітеліальні клітини, індуюючи синтез білка CagA (через цитотоксинасоційований ген А). Цей бактеріальний білок відіграє активну роль у гастро-канцерогенезі через онкогенні мутації в клітинах слизової оболонки шлунка на тлі атрофічного гастриту, викликаного CagA позитивними штамами *Helicobacter pylori*. На ранній стадії гастриту бактерії за рахунок прямого та непрямого впливу прискорюють атрофічні процеси у слизовій оболонці, а на пізній стадії розвиваються кишкова метаплазія, карцинома *in situ* та інвазивний рак, зумовлені онкогенними мутаціями. Міжнародна агенція з вивчення раку класифікувала бактерію *Helicobacter pylori* як канцероген групи 1А для людини.

Існує ще один біологічний канцероген — вірус Епштейна — Барр (ВЕБ), який виявляють у 5% хворих на аденокарциному

шлунка проксимальних локалізацій. Захворювання частіше розвивається у чоловіків; характерні лімфоїдні інфільтрати в пухлині та відносно сприятливий прогноз.

Питання впливу біологічних канцерогенів є дуже актуальними сьогодні в Україні під час війни, тому що відбувається масове переміщення населення та порушення санітарно-гігієнічних норм. Це призводить до зростання ризику поширення вірусів і бактерій, а саме — *Helicobacter pylori* (РШ), вірусу папіломи людини (рак шийки матки), ВЕБ (рак шлунка, носоглотки та неходжкінські лімфоми). Слід зауважити, що під час війни також збільшується потенційний вплив так званих фізичних канцерогенів: токсичного пилу з умістом азбесту, що потрапляє в повітря при руйнуванні будівель, диму, пилу, дрібних твердих наночастинок, які належать до канцерогенів класу 1А.

За епідеміологічними даними більше половини всіх хворих на РШ проживають у країнах Східної Азії — Японії, Китаї, Кореї, де захворюваність майже в 10 разів перевищує показники США та Євросоюзу. Основними етіологічними чинниками РШ є *Helicobacter pylori*, ВЕБ, вірус гепатиту В, атрофічний гастрит та ахлоргідрія, вживання алкогольних напоїв, куріння, харчові канцерогени, вплив шкідливого виробництва на вугільних і нікелевих шахтах, азбестових рудниках, підприємствах із виробництва гуми та лісоматеріалів. Перенесені операції на шлунку, генетичну схильність та групу крові II(A) також можна вважати факторами підвищеного ризику розвитку РШ.

Стадія атрофічного гастриту, що виявляють майже у 500 млн людей у світі, є критичною точкою каскаду Корреа. У його основі лежить інфекційний механізм, асоційований з *Helicobacter pylori*, та аутоімунний. Захворювання протягом тривалого часу може мати безсимптомний перебіг або супроводжуватися болем в епігастрії, печією, метеоризмом, відрижкою. Слід зазначити, що атрофічний гастрит також є основною причиною дефіциту вітаміну В₁₂, який може призвести до периферичної нейропатії, хвороби Альцгеймера, депресії та деменції. У пацієнтів з атрофічним гастритом наявний підвищений ризик зараження COVID-19 і навіть смерті від коронавірусної хвороби порівняно з загальною популяцією. У масштабних дослідженнях показано тісний зв'язок між атрофічним гастритом, *Helicobacter pylori* та РШ. Частота захворювання залежить від зони ураження ділянок шлунка, наприклад, тотальне ураження слизової оболонки шлунка збільшує ризик розвитку раку у 90 разів.

Однак не лише біологічні та фізичні канцерогени спричиняють підвищення ризику розвитку РШ. Становлять загрозу харчові канцерогени, серед яких є ацетальдегід (АА), що синтезується мікробами ротової порожнини після вживання алкогольних напоїв, потрапляє в шлунково-кишковий тракт (ШКТ) із тютюновим димом, алкоголем і різними продуктами харчування. При атрофічному гастриті мікробіота ротової порожнини активно розмножується в слизовій оболонці шлунка та синтезує АА зі спирту та цукру. Це призводить до накопичення канцерогену у верхніх і нижніх відділах ШКТ, наслідком чого можуть бути порушення репарації ДНК, зміни хромосом, утворення аддуктів, які викликають пошкодження в онкогенах і генах-супресорах. Злоякісні пухлини, пов'язані з АА, розвиваються в тих анатомічних ділянках, які зазнають його найбільшого впливу: слизовій оболонці ротової порожнини, стравоходу, шлунка, верхніх дихальних шляхів. Ризик підвищується у разі наявності генетичних факторів, що впливають на метаболізм алкоголю й алдегідів, куріння, частого вживання алкогольних напоїв, неналежної гігієни ротової порожнини.

Отже, первинна профілактика РШ — це боротьба з АА. Незважаючи на те що АА активно використовується у харчовій промисловості, необхідні запобіжні заходи, що полягають у визначенні концентрації цієї речовини в продуктах харчування, зміні технології їх виробництва та тим самим усуненні (або значному зниженні) впливу АА на організм людини. На ринку багатьох країн Європи є промислові алкогольні напої та харчові продукти з концентрацією АА нижчою за межу мутагенної безпеки або повністю безканцерогенні.

Відносно скринінгу РШ слід зазначити, що гастроскопія з біопсією не є ефективним методом діагностики атрофічного гастриту, а патологічний діагноз захворювання легкого ступеня, як правило, суб'єктивний. Скринінг РШ за допомогою функціонально-діагностичного тесту «Гастропанель» дозволяє у краплі

крові, взятої з пальця, виявити антитіла до гелікобактерної інфекції, визначити рівень пепсиногенів I, II та гастрину-17. Цей тест є частиною діагностики та стратегії лікування інфекції *Helicobacter pylori* й атрофічного гастриту. Біомаркери тесту дозволяють замінити 80% непотрібних ендоскопій для діагностики та скринінгу передпухлинних захворювань шлунка. Після ерадикації *Helicobacter pylori* захворювання, що пов'язані з цією інфекцією, мають тенденцію до зниження.

Генетичний тест на спадковий РШ, асоційований з мутаціями гена *CDH1*, впроваджений і успішно виконується в Україні. При виявленні патологічної мутації потрібно робити профілактичну гастректомію. Заходи з профілактики спадкового РШ включають генетичне консультування та тестування на наявність мутації *CDH1* у молодих пацієнтів з персеподібноклітинним дифузним РШ, якщо родичі хворіли на РШ. За наявності мутації *CDH1* може розглядатись профілактична гастректомія у молодому віці, а після процедури рекомендоване спостереження.

Таким чином, слід наполягати на аналізі вмісту АА в алкогільних напоях і харчових продуктах, рекомендувати зміни технологій, що забезпечують зниження вмісту канцерогенів у продуктах харчування (первинна профілактика РШ). Найкращою стратегією профілактики РШ є ерадикація *Helicobacter pylori*. Однак слід враховувати, що навіть успішна антибіотикотерапія не дає змоги виликати атрофічний гастрит.

Перспективним напрямом може бути імунізація проти *Helicobacter pylori*, роботи над створенням вакцин уже проводяться. Слід також продовжити пошук інших бактерій шлункового мікробіому, що можуть відігравати важливу роль у розвитку атрофічного гастриту та РШ.



Про сучасні досягнення системної терапії в лікуванні пухлин верхніх відділів ШКТ розповіла керівниця відділення дослідження та розвитку лікування раку, доцент кафедри медицини Університету Вісконсину (Медисон, США), доктор медицини **Наталія Убога**. Основні акценти доповідки зробила на огляді ранніх стадій захворювання, лікування прогресуючої/метастатичної хвороби, езофагогастральної карциноми Her2- та Her2+, а також нових біомаркерів і стратегій терапії.

— При виборі стратегії лікування слід враховувати анатомічну та молекулярну гетерогенність верхніх відділів ШКТ, яка зумовлює вибір біомаркерів залежно від типу мутації. На сьогодні ми тестуємо PD-L1, Her2 та мікросателітний статус. При тестуванні PD-L1 в пухлинах верхніх відділів ШКТ необхідно враховувати, що ми не бачимо вираженої експресії PD-L1 позитивними клітинами пухлин. Тому виконується комбінована позитивна оцінка, яка враховує кількість позитивних пухлинних клітин, лімфоцитів і макрофагів, тобто клітин мікрооточення пухлини.

Розглядаючи підхід до лікування ранніх стадій раку верхніх відділів ШКТ, слід враховувати, що хірургічної резекції недостатньо через високу частоту рецидивів. Необхідні мульти-модальні підходи, що включають хіміопроменеву терапію та езофагектомію при пухлинах стравоходу та стравохідно-шлункового з'єднання (СШЗ), а також періопераційну терапію при РШ.

Ад'ювантна імунотерапія схвалена після хіміопроменевої терапії та резекції пухлин стравоходу відповідно до результатів дослідження CheckMate 577, які підтвердили переваги застосування ніволумабу в ад'ювантних режимах у хворих на рак стравоходу. Результати тривалішого спостереження показали, що використання ніволумабу сприяло подовженню безрецидивної виживаності, медіана якої складала 22,4 міс, порівняно з плацебо (11,8 міс). У травні 2021 року Управління за контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) схвалило ад'ювантне лікування ніволумабом протягом одного року для пацієнтів із залишковою хворобою після хіміопроменевої терапії та резекції.

Дослідження імунотерапії при ранніх стадіях раку верхніх відділів ШКТ тривають, вони мають на меті отримати відповідь про доцільність її додавання до хіміотерапії (ХТ) у пацієнтів із РШ та СШЗ. У дослідження III фази ATTRACTON-5 включено близько 700 пацієнтів, які були рандомізовані після резекції й отримували ад'ювантну терапію ніволумабом. Однак не виявлено впливу цього препарату на безрецидивну виживаність.

У глобальному багаточетровому подвійному сліпому рандомізованому дослідженні III фази KEYNOTE-585 оцінюють ефективність і безпеку використання пембролізумабу + ХТ порівняно з плацебо + ХТ як неоад'ювантного/ад'ювантного лікування локалізованої аденокарциноми шлунка або СШЗ. Результати проміжного аналізу, проведеного незалежним комітетом з моніторингу даних, показали, що дослідження досягло однієї з основних кінцевих точок, значно зменшилася частка залишкової патології та досягнуто статистично значущого покращення повної патогістологічної відповіді порівняно з ХТ. Однак безрецидивна виживаність у групі пембролізумабу не була статистично значущою.

Підхід до лікування пацієнтів із мікросателітною нестабільністю (МСН) або мутаційним навантаженням пухлини (МНП) дещо відрізняється. Під час лікування хворих, яких можна включити до однієї з трьох популяцій (з високим МНП, з високою МСН і позитивних за PD-L1), у всіх пацієнтів завдяки імунотерапії спостерігалось поліпшення рівня відповіді і збільшення виживаності без прогресування. Однак залишаються відкритими питання: чи можна у таких пацієнтів не застосовувати ХТ

в 1-й лінії терапії прогресуючого захворювання або відмовитись від ХТ, променевої терапії та/або хірургічного втручання при лікуванні ранньої стадії хвороби? Відповіді на них ми повинні отримати в процесі клінічних досліджень.

При імунотерапії гастроєзофагеальної аденокарциноми з негативним статусом Her2- ніволумабу застосовували в комбінації з ХТ в 1-й лінії лікування в порівнянні з ХТ (CheckMate 649). За результатами спостереження протягом 36 міс загальна виживаність складала 21% та була вищою у пацієнтів з рівнем експресії пухлинами PD-L1 ≥ 5 . Застосування пембролізумабу в поєднанні з ХТ (бажано з цисплатином) забезпечувало кращі результати при рівні експресії PD-L1 ≥ 10 .

Частота аденокарциноми верхніх відділів ШКТ із статусом Her2+ складає 15-20%, тому тест на Her2 показаний при неоперабельних, рецидивуючих пухлинах або наявності метастатичного ураження. Слід зауважити, що одночасні зміни в інших сигнальних каскадах і зміни експресії з негативним статусом Her2 можуть вплинути на варіанти терапії.

Результати рандомізованого клінічного дослідження III фази KEYNOTE-811, в якому оцінювали ефективність включення при Her2+ РШ пембролізумабу до схеми лікування трастузумаб + ХТ на основі препаратів платини, були обнадійливими. На підставі отриманих даних пембролізумаб був схвалений FDA. Рекомендовано застосовувати його у складі схеми пембролізумаб + трастузумаб + препарат платини. Ця схема показана у 1-й лінії терапії місцево-поширеної неоперабельної або метастатичної HER2+ аденокарциноми шлунка чи СШЗ. Імовірність виживаності підвищується при вищому коефіцієнті ампліфікації та більшому рівні експресії клітин Her2, однак вона може втрачатися після застосування трастузумабу, що також впливає на кінцевий результат.

Таким чином, встановленими біомаркерами раку верхніх відділів ШКТ є PD-L1, МСН, МНП, тому вибір терапії на підставі визначення останніх покращує її ефективність. Проводяться клінічні дослідження нових агентів і біомаркерів.

На основі профілів ефективності та токсичності необхідно виділяти пріоритети комбінацій лікарських засобів та їх послідовність для досягнення вищої ефективності терапії.



Доповідь «Спадковий фактор в канцерогенезі раку шлунка і підшлункової залози» представила професор відділення епідеміології вродженої та спадкової патології ДУ «Інститут спадкової патології Національної академії медичних наук України» (м. Львів), доктор медичних наук **Наталія Іванівна Кічера**.

— Досягнення в галузі молекулярної біології останніх десятиліть зумовили значний вплив на розуміння природи ініціалізації та прогресування злоякісних новоутворень. Вивчення генетичних дефектів може бути важливим для кращого розуміння зв'язку генотипу і фенотипу в сім'ях хворих на РШ.

Приблизно від 1 до 3% випадків РШ є спадковим, 40% випадків зумовлено мутацією в гені *CDH1*, що призводить до підвищення ризику розвитку як дифузного РШ, так і лобулярного раку грудної залози. У чоловіків — носіїв мутації гена *CDH1* до 80 років ризик виникнення РШ становить 70%, у жінок — 56%. Ризик розвитку раку грудної залози у жінок — носіїв мутації *CDH1* складає приблизно 40%.

Ген *CDH1* розташований на 16-й хромосомі в ділянці 16q22 і кодує білок E-кадгерин. Зниження його експресії часто корелює з несприятливим прогнозом при карциномі внаслідок високого інвазивного потенціалу. Виявлення генетичних порушень, які лежать в основі росту пухлин, дозволяє ідентифікувати специфічні молекулярні маркери і розробляти на їх основі тести ранньої діагностики пухлин, що особливо актуально для сімей з високим ризиком розвитку раку.

За результатами популяційного дослідження, виконаного в Китаї, на основі даних секвенування 153 пацієнтів із РШ ідентифіковано 35 мутацій генів. Найпоширенішими були мутації 5 генів: *TP53* (59%, переважно у чоловіків), *DRD2* (14%), *CDH1* (14%), *AKAP9* (15%), *ATM* (12%). Доказами генетичної схильності до РШ є дані епідеміологічних досліджень та описи випадків сімейного РШ. Систематичний метод «випадок-контроль» і когортний аналіз пацієнтів із РШ продемонстрували, що ризик РШ у родичів першого ступеня спорідненості збільшується у 2-3 рази.

Нашим колективом за допомогою клініко-генеалогічного аналізу досліджено частку захворювань на РШ у 192 родинах, що мали дітей із гострою лейкемією. Встановлено, що в цій групі частота РШ (28 сімей; 14,6%; від 1 до 4 випадків РШ на сім'ю) достовірно перевищувала таку в контрольній групі зі 192 родин, що мають практично здорових дітей відповідного віку і статі (19 сімей; 9,9%; 1-2 випадки на сім'ю). Всі випадки РШ визначено у родичів другого-третього ступеня спорідненості з пробандом, траплялись у чоловіків у 1,5 разу частіше, ніж у жінок. В обох групах серед родичів другого-третього ступеня спорідненості із РШ не виявлено достовірної різниці щодо віку початку хвороби.

У контексті злоякісних новоутворень ШКТ, особливо при раку підшлункової залози, все більше привертають увагу носії мутацій генів *BRCA1/2*, які кодують білки, що задіяні в репарації ДНК. Також у носіїв мутацій генів *BRCA1/2* ризик раку грудної залози дорівнює 50-80%, а ризик раку яєчника — 40%. Середній вік захворювання на рак грудної залози у носіїв мутації гена *BRCA1* становить приблизно 40 років. При раку підшлункової залози (протокова аденокарцинома) найчастіше

визначаються зміни в генах *KRAS* (77-96%), *TP53* (55-63%) *SWI/SNF* (35%) *SMAD4* (24-50%). Тому розширене тестування може покращити стратифікацію ризику та вчасно виявити осіб із злоякісною пухлиною при обтяженому сімейному анамнезі.

При медико-генетичному тестуванні ідентифікуються гени осіб, схильних до сімейного раку, що є важливим кроком для профілактики та лікування пробандів і їхніх родичів. Слід зауважити, що носії патогенних мутацій не завжди можуть хворіти на рак шлунка чи підшлункової залози. Оцінка генетичного ризику раку може бути потужним інструментом для виявлення варіантів патогенних генів у сім'ях, щоб допомогти зрозуміти, хто серед родичів має високий ризик виникнення раку шлунка або підшлункової залози. На сьогодні таким інструментом є комплексна NGS — панель MyGene, яка включає 37 генів для скринінгу щодо спадкової схильності до розвитку раку грудної залози, яєчника, передміхурової, підшлункової залози. Окрім того, до складу панелі MyGene включені біомаркери для визначення синдромів хромосомної нестабільності: синдромів Ніймегена, Луї-Бар, Блума, анемії Фанконі. Це група рідкісних хвороб з аутосомно-рецесивним типом успадкування, спільними ознаками яких є феномен підвищеної ламкості хромосом, комбінований імунodefіцит, підвищена чутливість до іонізуючого випромінювання та високий ризик розвитку онкологічної патології.

На завершення доповіді хочу сказати: сьогодні в Україні ми повинні поширювати культуру життя на протидію культурі смерті, проявом якої є евтаназія, аборт, смертна кара, геноцид, війна...



Про ендобіліарне стентування у паліативному лікуванні пацієнтів з обтураційною жовтяницею онкологічного генезу розповів професор кафедри хірургії № 1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, доктор медичних наук **Василь Іванович Коломійцев**.

— Ендоскопічна декомпресія жовчних проток шляхом ендобіліарного стентування набула широкого застосування завдяки мінімальній інвазивності та незначній травматичності у хворих з механічною жовтяницею, особливо на ґрунті обструкції біліарної системи пухлинним процесом. Як правило, показаннями у таких пацієнтів є гепаторенальний синдром, тобто розвивається біліарна гіпертензія, що призводить до порушення функції печінки та супроводжується порушенням ниркового кровотоку з розвитком енцефалопатії.

Ендобіліарне стентування пройшло свій еволюційний шлях: спочатку використовувались ангіографічні катетери, потім — пластикові стенти, зараз широко застосовуються саморозширювальні металеві стенти (SEMS), які відрізняються діаметром, матеріалом і покриттям (покрите та непокрите).

Згідно з клінічними рекомендаціями щодо стентування Європейського товариства гастроінтестинальної ендоскопії (ESGE), не рекомендується передопераційне дренування жовчних шляхів у пацієнтів із раком позапечінкових жовчних шляхів. Однак показане використання SEMS для дренування позапечінкових жовчних шляхів перед плановим хірургічним лікуванням у разі холангіту, відкладання операції, планування неоад'ювантної ХТ. Протягом десятиліть тривали наукові дослідження та дискусії відносно ендобіліарного стентування до хірургічного втручання, наразі ESGE рекомендує для передопераційного дренування застосовувати SEMS діаметром 10 мм.

Перед встановленням стента ESGE рекомендує оцінити резектабельність пухлини за допомогою візуалізаційних досліджень, а біліарний дренаж виконувати ендоскопічно. При невдачі слід використовувати черешкірне втручання або під контролем ендоскопії.

Для паліативного лікування обструкції позапечінкових жовчних шляхів злоякісного генезу ESGE рекомендує застосовувати SEMS, які мають значну перевагу в тривалості відведення жовчі. При порівнянні покритих SEMS з антирефлюксним клапаном відмічено їх більш тривалу спроможність, ніж звичайних покритих стентів. Обнадійливі результати продемонстрували покриті SEMS із системами захисту від міграції, включаючи розвальцьовані кінці та клапани фіксації. Але у жодному дослідженні не порівнювали ідентичні конструкції стентів із антиміграційною системою чи без неї. Черешкірне або ендоскопічне застосування радіоактивного стента сприяло довшій тривалості життя пацієнта. Актуальним залишається питання доступності та вартості стентів.

При неспроможності біліарного стента у хворих із пухлинами ESGE рекомендує заміну пластикового стента на SEMS, а при обструкції SEMS — дренування пластиковим стентом або ще одним SEMS. Відсутні ефективні засоби запобігання обструкції пластикових стентів, без особливого успіху ми застосовували жовчогінні препарати, препарати для зменшення літогенності жовчі й антибіотики.

Рекомендації ESGE для профілактики розвитку гострого ятрогенного панкреатиту після втручання включають ректальне введення диклофенаку або індометацину безпосередньо перед процедурою або відразу після її завершення. Профілактичне введення антибіотиків показане лише обмеженому колу пацієнтів — з імуносупресією, очікуваною швидкою обструкцією, хоча введення з антибіотиками контрастної речовини зменшує кількість післяопераційних ускладнень.

Підготувала **Валентина Момот**

Позиційна заява щодо застосування альбуміну при цирозі печінки

Альбумін – молекула, яка зазнає структурних і функціональних змін у міру прогресування ураження печінки, що впливає на її антиоксидантні, імунomodуючі, онкологічні та ендотеліальні стабілізуючі властивості. Знання про властивості альбуміну відкривають перед нами молекулу з багатьма варіантами лікування пацієнтів з цирозом печінки – від компенсованої фази до фази декомпенсації та поліорганної недостатності.

Цироз печінки (ЦП) – відносно незворотне захворювання, що характеризується тривалим періодом запалення, яке призводить до ремоделювання позаклітинного матриксу та накопичення колагену (фіброзу) в тканині органа. У міру розвитку ЦП спостерігається зниження рівня альбуміну в сироватці крові, що асоціюється з підвищеним ризиком смерті у пацієнтів з цирозом та інфекціями. У такій ситуації неонкотичні властивості молекули альбуміну, такі як антиоксидантні, протизапальні та імунomodуючі, відіграють фундаментальну роль [1].

Патофізіологія ЦП і властивості альбуміну

Історія застосування альбуміну

У 2016 році у США від ускладнень ЦП померло понад 40 000 осіб, а у світі ця патологія щорічно стає причиною 800 000 смертей [2]. ЦП є однією з провідних причин смерті у світі, посідає дванадцяте місце у США та п'яте в Мексиці [2, 3], прогнозують зростання захворюваності в найближчі роки через пандемію жирової хвороби печінки. За оцінками лише третина пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки знають про свій діагноз, спостерігається зростання їх поширеності серед афроамериканців та мексиканців [4].

Ускладнення ЦП пов'язані з підвищенням тиску у ворітній вені [5] (нормальний тиск <5 мм рт. ст.). Незначна портальна гіпертензія визначається у разі тиску 6–9 мм рт. ст., тоді як ускладнення ЦП виникають при клінічно значущому підвищенні (>10 мм рт. ст.) [4]. Стадія захворювання, що передуює появі ускладнень, відома як компенсований ЦП. Декомпенсований стан настає, коли розвиваються такі ускладнення, як асцит, кровотеча з варикозно розширених вен, печінкова енцефалопатія, коагулопатія, жовтяниця, бактеріальні інфекції та гостре ураження нирок. У пацієнтів з компенсованим ЦП прогноз кращий, ніж з декомпенсованим ЦП, із середньою тривалістю життя 12 і 2 роки відповідно [6]. Прогресування ураження печінки від компенсованого до декомпенсованого відбувається у 5–7% пацієнтів на рік [6], як правило, за наявності клінічно значущої портальної гіпертензії [7].

Вплив зниження рівня альбуміну в сироватці крові пацієнтів з ЦП

Зниження рівня альбуміну в сироватці крові характерне для прогресування ЦП. Воно асоціюється зі зростанням смертності: при рівні альбуміну <4 г/дл п'ятирічна виживаність значно нижча [3]. У пацієнтів з низьким рівнем альбуміну, які перенесли спровоковану подію (таку як надмірне

живання алкоголю, прийом лікарських препаратів, інфекції та кровотечі), як відомо, розвивається гостра печінкова недостатність на тлі хронічної (ГПНХ). Це клінічний синдром, що характеризується гострою декомпенсацією функції печінки на тлі хронічного захворювання органа і асоціюється з поліорганною недостатністю та високою смертністю протягом 28 днів [5, 8].

Периферична артеріальна вазодилатація

Дисфункція артеріального кровообігу при ЦП вторинна щодо зниження загального периферичного опору судин через вазодилатацію, в першу чергу спланхнічного артеріального русла. Вазодилатація є результатом підвищення продукції глюкагону, оксиду азоту, ендогенних канабіноїдів та оксиду вуглецю, асоційована з патологічною бактеріальною транслокацією з кишечника вторинно щодо портальної гіпертензії, а також дисфункціональними контрактильними шляхами. При декомпенсованому ЦП периферична артеріальна вазодилатація підсилюється, артеріальний тиск підтримується за рахунок компенсаторної активації системних вазоконстрикторних систем, таких як ренін-ангіотензин-альдостеронова система, симпатична нервова система, а на пізніших стадіях – неосмотичної секреції антидіуретичного гормону [9, 10].

Патофізіологічні основи декомпенсованого ЦП

Багато ускладнень декомпенсованого ЦП зумовлені зниженням ефективного об'єму циркулюючої крові внаслідок вазодилатації периферичних артерій. Також відомо, що при декомпенсованому ЦП спостерігається прозапальний і прооксидантний стан, який відіграє основну роль у розвитку ускладнень. Пацієнт з декомпенсованим станом має більшу схильність до розвитку інфекцій, що є наслідком системного поширення бактерій або бактеріальних токсинів через аномальну транслокацію з кишечника, а також молекулярних патернів, пов'язаних з ушкодженням, спричиненим дисфункцією кишечника, печінки, які викликають вивільнення прозапальних медіаторів (фактор некрозу пухлин альфа – TNF- α , інтерлейкіни, гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор та судинний ендотеліальний фактор росту) шляхом активації клітин імунної системи [4].

Персистуюче системне запалення та прооксидантний стан призводять до структурних і функціональних змін молекули альбуміну, що впливають на його антиоксидантні, імунomodуючі властивості, капілярну проникність, підтримання онкотичного тиску та захисні властивості ендотелію [5]. Зниження рівня альбуміну у пацієнтів з декомпенсованим станом є наслідком хронічного запалення, що спричиняє зміни циркулюючого альбуміну, які призводять до збільшення кількості випадків інфекцій, ниркової дисфункції, рефрактерного асциту, госпіталізацій та вищої смертності [11].

Фактори, які слід врахувати при розвитку ГПНХ

Повторні епізоди гострої декомпенсації характеризують клінічний перебіг декомпенсованого ЦП, вони можуть бути або не бути асоційовані з ГПНХ. У дослідженні PREDICT показано, що існують три різновиди клінічного перебігу в патофізіології та прогнозі пацієнтів з ЦП, госпіталізованих з приводу загострення. Всі три типи збігаються зі специфічними змінами ступеня системного запалення: 1) передгостра печінкова недостатність на тлі хронічної, тобто ГПНХ розвивається протягом перших 90 днів після гострого ураження; 2) нестабільна декомпенсація, що зумовила принаймні одну повторну госпіталізацію без ГПНХ протягом 90 днів після гострого ураження; 3) стабільний стан з декомпенсацією без ГПНХ або повторних госпіталізацій протягом 90 днів [12].

Альбумін людини

Альбумін людини – білок, який становить 50% білків плазми крові у здорових осіб. Він синтезується в печінці зі швидкістю 10–15 г/добу

і має концентрацію 35–50 г/л [17]. Період напіввиведення альбуміну у здорових осіб становить 20 днів, але у пацієнтів з ЦП він може бути довшим. Це свідчить про те, що гіпоальбумінемія у цих пацієнтів опосередковується багатьма факторами [19].

Нещодавно отримані докази продемонстрували, що періодичне введення альбуміну при асциті сприяло зниженню частоти інфекцій, спонтанного бактеріального перитоніту, печінкової енцефалопатії, гепаторенального синдрому, гіпонатріємії, госпіталізацій, рефрактерного асциту, необхідності парацентезу, а також зниженню витрат, пов'язаних з ускладненнями, в першу чергу при досягненні концентрацій вище 4 г/л [22].

Найвідоміша функція альбуміну – підтримання онкотичного тиску плазми крові [5, 23–25], але він справляє й інші ефекти, такі як поліпшення метаболізму, транспортування та розчинення молекул; антиоксидантний та імунomodуючий ефекти; стабілізація судинної проникності та судинного ендотелію; а також інші функції, що сприяють гомеостазу (табл.) [19, 21, 24, 26–33].

Функція	Біологічна складова
Онкотичний тиск	Негативний заряд Висока внутрішньосудинна концентрація Внутрішньосудинний розподіл
Проникність капілярів	Негативний заряд Внутрішньосудинний розподіл
Гемостатична дія	Cys-34 Висока внутрішньосудинна концентрація
Стабілізація ендотелію	Зв'язування-інактивація ендотоксину Підвищення рівня внутрішньоклітинного глутатіону Зниження активації NF- κ B, спричиненої TNF-індукованим NF- κ B Внутрішньоклітинний розподіл
Імунomodуюча дія	Ендотоксин Підвищення рівня внутрішньоклітинного глутатіону Зниження TNF-індукованої активації NK- κ B
Антиоксидантна дія	Cys-34 N-закінчення Зв'язування металів і білірубину
Протизапальна дія	Зв'язування-інактивація прозапальних промоторів
Розчинення, транспорт, метаболізм	Негативний заряд: електростатичне зв'язування Специфічні та неспецифічні сайти зв'язування Cys-34

NF- κ B – ядерний фактор κ B.

Вплив зниженого рівня сироваткового альбуміну

Гіпоальбумінемія є характерною ознакою ЦП. Рівень альбуміну може знижуватися до 60–80% за рахунок гемодилуції, затримки води та натрію, а також секвестрації альбуміну в позаклітинному просторі та асцитичній рідині [9].

Ефекти альбуміну при циркуляторній дисфункції

Постійне системне запалення викликає пошкодження тканин і клітин, що підвищує рівень циркулюючих прозапальних цитокінів. Циркуляторна дисфункція та запалення викликають одночасно у пацієнта з декомпенсацією та поліорганною недостатністю. У цій ситуації крім збільшення об'єму плазми, підвищення переднавантаження та серцевого викиду альбумін підвищує опір периферичних судин і знижує запалення у пацієнта з ЦП завдяки своїм антиоксидантним та імунomodуючим властивостям [21, 28–32].

Про клінічно доведену ефективність альбуміну при ЦП читайте в наступному номері.

Список літератури знаходиться в редакції.

Реферативний огляд Castro-Narro G., Motezuma-Velazquez C., Male-Velazquez R. et al. Position statement on the use of albumin in liver cirrhosis. Ann Hepatol. 2022 Jul-Aug; 27(4): 100708. DOI: 10.1016/j.aohp.2022.100708.

Підготувала Анна Хиць

Флексібумін 20%
людський альбумін

PERШИЙ І ЄДИНИЙ В УКРАЇНІ ЛЮДСЬКИЙ АЛЬБУМІН У ЗАКРИТОМУ ГНУЧКОМУ КОНТЕЙНЕРІ GALAXY^{1,2}

Безпека завжди в пріоритеті!

Якість

Досягніть міжнародного стандарту

Безпека від широкого спектру патогенів та посилений контроль

7 суворих заходів безпеки* перед виробництвом¹

ДІЗНАЙТЕСЯ БІЛЬШЕ ЗА ПОСИЛАННЯМ

Безпека

Використання закритих систем дозволяє досягнути:

Зниження частоти катетер-асоційованих інфекцій кровотоку³

67% Зниження ризику катетер-асоційованих інфекцій кровотоку³

23% Зниження рівня смертності^{3, **}

Ефективність

Переваги закритої системи

Легкість у використанні

3 прості кроки для налаштування⁴

Готовий до використання за 45 секунд*

* 7 заходів безпеки: 1. Збір плазми. 2. Відбір донора. 3. Тестування односторонньої донаці плазми на маркери інфекції. 4. Інтензивна плазма зберігається щонайменше 60 днів. 5. ГПН-тестування. 6. Висока імунодефіцит людини, гепатиту А, В та С, рачку B19. 6. Етилі інактивація та видалення вірусу; перевірки відповідності до нормативних вказівок. 7. Кінцевої продукції інфекції плазми, який потім зберігається альбуміном. ** при отриманні імунісисивної інфузійної терапії, зваженні перекоду з відкриття на закритий інфузійний систему.

Джерело 1. Patent US94868582 зареєстрований в США. 2. Державний реєстр лікарських засобів України (http://www.drugs.com.ua/). 3. Maki DG, et al. Impact of Switching from an Open to a Closed Infusion System on Rates of Central Line-Associated Bloodstream Infection. A Meta-analysis of Time-Sequence Cohort Studies in 4 Countries. Infect Control Hosp Epidemiol. 2013;137(10):50-58. 4. Baxter Healthcare SA. Summary Report of Observations for Closed System Albumin and Glass Vials-Albumin. R&D Data on File. ID: FLEX-005. 2017-28.

Коротка інформація щодо медичного застосування лікарського засобу ФЛЕКСБУМІН. Склад: донорська плазма. Випуск: альбумін. Лікарська форма: розчин для інфузії. Фармакокатегорія: плазма крові. Кров та сполучені препарати. Кровозамінники та білкові фракції плазми крові. Альбумін. Код АТХ: B05A. Адр. Клінічні характеристики. Показання. Вирозовані і підтримання об'єму циркулюючої крові при провах недостатності об'єму і необхідності застосування колоїдів. Вибір альбуміну, а не шлункової колоїди, залежить від надвдальної клінічної ситуації для кожного пацієнта на основі офіційних рекомендацій. Протипоказання. Підвищення чутливості до альбуміну або до будівельно-з'єднаних речовин препаратів. Побічні реакції. Часті реакції: часті реакції розширення печінки реакції препаратів: дуже часті (1/100 до <1/100); нечасті (1/1000 до <1/100); рідкі (1/10000 до <1/1000); дуже рідкі (<1/10000); частота невідомо (частота не може бути встановлена з наявних даних). Клас системи органів: з боку мускульної системи – дуже рідко: анфірактний шок; з боку шлунково-кишкового тракту – рідко: нудота; з боку шкіри та підшкірних тканин – рідко: гіперемія, шкідливі висипання; загальні розлади та стан місця введення – рідко: гарячка. Під час післяреєстраційного нагляду були спроби показати про тві побічні явища, які згідно класифікації MedDRA розподілені за функціональними системами організму, після чого – за переважачим терміном у порядку частоти: з боку імунної системи: анафілактичні реакції; підвищена чутливість; алергічні реакції; з боку нервової системи: головний біль, дисгевзія; з боку органів: інфаркт міокарда, фібриляція передсердь; також рідко: з боку судин: артеріальна гіпотензія; з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: набряк легень, задишка; з боку шлунково-кишкового тракту: блювотина; з боку шкіри та підшкірних тканин: кропив'янка, свербіж; загальні розлади та стан місця введення: озноб. Дані щодо побічних реакцій при проведенні клінічних досліджень препаратів Флексібумін (людина) відсутні. Імунологічні і біологічні властивості. Фармакодинаміка. Альбумін людини краще з'єднує більше повільно усього протеїну плазми і близько 10% загальної кількості протеїну, синтезованого печінкою. Альбумін людини 200 г/л виявляє гіперосмотичний ефект. Найважливіша фізіологічна функція альбуміну – це участь в осмотичному тиску крові та в транспортних функціях. Альбумін стабілізує циркулюючий об'єм крові і є переносником гормонів, ендормів, лікарських засобів та токсинів. Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С. Зберігати у стерильному для дітей місці. Несумісність. Людський альбумін не можна змішувати з іншими лікарськими засобами (за винятком зазначених у розділі «Спосіб застосування та дози»), шлункової крові та еритроцитарною масою. Крім того, людський альбумін не слід змішувати з діуретиками білого (випроліта, парентеральним харчуванням) або рожевим, що містить спирт, особлими тами комбінації можуть спричинити протидію білка. За редактом. Відомості. Takeda Manufacturing Austria AG, Австрія, 6. П. МОЗ України № UA/9128/01/01 від 01.06.2020 року. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Подати про небажані явища, або про сумнів на якість лікарського засобу Ви можете до ТОВ «Тарда Україна» за тел. 0444 390-09-09. Е-м. Ukraine@takeda.com.

Містить рекламу. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників для публікації у виданні, що призначене для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

© ТОВ «Тарда Україна» 2023. Всі права захищені. «ТАКЕДА» та є зареєстрованими торговельними марками компанії Takeda Pharmaceutical Company Limited.

ТОВ «Тарда Україна», вул. Солом'янська, 11, БЦ Eleven, 1-й поверх, 03110, Київ, Україна. Тел.: +380 44 390 09 09. Факс: +380 44 390 29 29. E-mail: ua-office@takeda.com

Куріння тютюну не лише знижує захист від раку, а й змінює мікробіом ротової порожнини щонайменше на 5 років

Нещодавно вчені з Інституту дослідження раку Онтаріо (Канада) виявили один із механізмів впливу тютюнокуріння на розвиток раку й ускладнення його лікування, який послаблює протиракові механізми організму. За результатами дослідження, опублікованими в *Science Advances*, куріння пов'язане зі шкідливими змінами в ДНК, які автори назвали «мутаціями припинення посилення». Ці генетичні зміни змушують організм припинити вироблення захисних білків, які зазвичай перешкоджають росту аномальних клітин.

Відомо, що куріння є фактором ризику розвитку серцево-судинних захворювань, раку ротоглотки, пародонтиту та респіраторної патології. Повідомлялося про зміни мікробіоти ротової порожнини в курців і про випадки пародонтиту, серцево-судинних захворювань і плоскоклітинного раку. Таким чином, пов'язані з курінням зміни мікробіоти ротової порожнини можуть сприяти хронічним захворюванням. Мікробіота ротової порожнини виконує кілька функцій і бере участь у механізмі зменшення нітратів.

Дієти, багаті на нітрати, підвищують кількість нітратвідновлюючих бактерій. Чи змінює тютюн відносно кількість цих бактерій, поки що не зрозуміло. За даними метааналізу, у курців збільшена кількість актинобактерій, зменшена кількість протеобактерій і зменшена частка аеробів порівняно з тими, хто ніколи не курил або відмовився від куріння. Таке змінене біорізноманіття знижує природну опірність слизової оболонки рота та збільшує шанси на пошкодження і негативну дію патогенних чинників. Профіль мікробіоти учасників, які кинули курити ≥ 5 років тому, нагадував профіль тих, хто ніколи не курил. Відносна кількість аеробних таксонів показала помірне збільшення протягом 20 років після відмови від куріння.

У курців були знижені кілька аеробних мікробних шляхів, включаючи шляхи синтезу убіхінолу та шляхи зниження рівня нітратів. Крім того, шляхи, які вимагають кисню, були зменшені, а отже – куріння призводить до гіпоксичного середовища в ротовій порожнині. Нижчий шлях зниження рівня нітратів у курців може додатково пояснити вплив куріння на ризик захворювань пародонтиту і серцево-судинної патології, що слід перевірити в майбутніх дослідженнях.

<https://www.nature.com/articles/s41598-023-42474-7>

FDA дала дозвіл на використання Invitae Common Hereditary Cancers Panel

Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) наприкінці вересня 2023 року видало дозвіл на використання і продаж Invitae Common Hereditary Cancers Panel – діагностичного тесту для виявлення спадкових ракових захворювань. Це високопродуктивна діагностична тест-система *in vitro* на основі секвенування, призначена для аналізу геномної ДНК людини, виділеної із цільної крові, з метою виявлення замін, невеликих вставок, делеційних змін і варіантів кількості копій у панелі цільових генів.

Ця тестова система призначена для застосування відповідно до професійних рекомендацій і надання інформації кваліфікованим медичним працівникам щодо спадкової схильності до раку та допомоги у виявленні спадкових генетичних варіантів, потенційно пов'язаних із діагностованим раком. Результати використовуються для інтерпретації в контексті додаткових лабораторних результатів, сімейного анамнезу та клінічних даних. Зараз тест проводиться в одному місці в Invitae, проте корпорація розглядає шляхи розширення своїх центрів дослідження.

Система Invitae Common Hereditary Cancers Panel дає змогу аналізувати 47 генів, асоційованих із раком молочної залози, яєчника, матки, передміхурової залози та шлунково-кишкового тракту. 3-поміж найбільш клінічно значущих генів, які ідентифікує тест, – *BRCA1* і *BRCA2* (асоційовані зі спадковим синдромом раку молочної залози та яєчника), *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* і *EPSCAM* (гени, пов'язані із синдромом Лінча), *CDH1* (переважно асоційований зі спадковим дифузним раком шлунка та лобулярним раком молочної залози) та *STK11* (пов'язаний із синдромом Пейтца – Єгерса, характеризується поліпами шлунково-кишкового тракту зі злоякісним ростом). Панель призначена для максимізації діагностичного результату для осіб зі змішаними видами раку, що

уражають ці системи органів, в особистому або сімейному анамнезі. Для здобуття дозволу компанією було проведено аналіз у 9000 пацієнтів, його точність становила мінімум 95%.

www.invitae.com

Учені виявили потужні селективні інгібітори для лікування раку яєчника

Щоб визначити потенційні терапевтичні цілі та доклінічні препарати – кандидати для лікування раку яєчника, дослідники під керівництвом Тан Лі із Шанхайського інституту органічної хімії Академії наук Китаю розробили нові маломолекулярні інгібітори CPSF3. CPSF3 – ключовий комплекс фактора специфічності поліаденілування (CPSF), який каталізує сплайсинг пре-мРНК і регулює завершення синтезу білків під час транскрипції. Команда науковців систематично вивчала регуляторні функції комплексу CPSF при раку яєчника і довела, що він залежить виключно від механізму припинення транскрипції, де активність CPSF3 незмінна. Отримавши такі висновки, вчені мали на меті підтвердити CPSF3 як потенційну терапевтичну мішень шляхом пошуку інгібіторів, які могли б фармакологічно порушити ферментативну активність CPSF3 у клітинах та *in vivo*.

Грунтуючись на зареєстрованих антимікробних або протипухлинних агентах, які мають загальну бензоксаборольну частину, доктор Тан і його колеги припустили, що оксаборольні групи можуть координуватися з каталітичними іонами цинку CPSF3. Використовуючи ці знання, вони розробили потужні селективні біодоступні та переносимі інгібітори CPSF3, включаючи HQY426. Останній інгібітор та його аналоги проявляли дуже сильні антипроліферативні ефекти в різних клітинних лініях раку яєчника й пригнічували ріст пухлини *in vivo* у монорежимі або в комбінації з іншими сполуками.

Для порівняння: інгібітори CPSF3, про які повідомлялося раніше, були майже не активними. Крім того, точка мутація ключових залишків у каталітичному сайті CPSF3 була достатньою для надання резистентності до HQY426 та аналогів у клітинах раку яєчника, що додатково підтверджує специфічність нових цільових інгібіторів. Відкриття цих інгібіторів допомагає встановити CPSF3-залежне припинення транскрипції як ключовий механізм раку яєчника, чутливий до терапевтичного втручання. Воно також забезпечує цільове розроблення перспективного класу похідних борвмісного свинцю для протипухлинної терапії.

Рак яєчника часто діагностується на пізніх стадіях і спричиняє високу смертність. Хірургічне втручання та системна хіміотерапія можуть помірно підвищити рівень виживаності, тоді як цільова терапія інгібіторами PARP ефективна в обмеженій підгрупі пацієнтів із цим діагнозом.

<https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.adj0123>

Як зараз успішно використовують аналіз крові на ранній стадії раку яєчника

Серозна карцинома яєчника високого ступеня злоякісності (HGSO) є найпоширенішим типом раку яєчника. Вона спричиняє високу смертність, частково через те, що клініцисти не мають ефективних способів скринінгу її ранніх стадій. Пацієнткам із новоутворенням у ділянці малого таза (ненормальна гуля або виріст у нижній частині живота) перед операцією складно визначити, чи це утворення доброякісне, чи злоякісне. На відміну від багатьох інших видів раку, біопсія в цьому випадку не є варіантом. Через це лікарям складно обрати оптимальний курс лікування. Тепер новий аналіз крові, який виявляє специфічні нуклеїнові кислоти, що циркулюють у крові, може змінити становище. Результати дослідження, опубліковані в журналі *Clinical Cancer Research*, свідчать про те, що цей простий аналіз крові може краще за інші наявні тести допомогти визначити, чи є новоутворення в ділянці малого таза доброякісним або злоякісним.

У тесті OvaPrint використано підхід, відомий як метилювання безклітинної ДНК, надійний спосіб виявлення ранніх стадій раку різних типів. Тест шукає фрагменти ДНК, що циркулюють у крові, які були метильовані за певними нуклеїновими кислотами. Метилювання – це складна модифікація ДНК у клітинах, яка може змінювати спосіб експресії генів в організмі, а також використовуватися як біологічний маркер захворювання.

Дослідники зібрали понад 370 зразків тканин і крові, порівнюючи зразки пацієнтів, у яких був діагностований рак яєчника на ранній стадії, зі зразками, зібраними у пацієнтів зі здоровими яєчниками або доброякісними

пухлинами. Далі вони використали метод секвенування нового покоління для ідентифікації геномних ділянок у нормальній і патологічній тканинах. Науковці змогли ідентифікувати моделі метилювання ДНК у певних нуклеїнових кислотах, пов'язаних із HGSO, і зробили аналіз крові, який виявив фрагменти ДНК, що були метильовані в цих ядерних кислотах. Потім зразки крові перевіряли на зразках плазми крові пацієнтів із HGSO та пацієнтів із доброякісними утвореннями яєчника.

Точність тесту визначається розрахунком його чутливості та специфічності. Показник точності OvaPrint 91% означає, що він має як високу чутливість, так і високу специфічність, тоді як більшість інших тестів мають високі показники в одному та низькі в іншому. Зараз досліджують, чи можна модифікувати OvaPrint для виявлення інших підтипів раку яєчника. Дослідники прагнуть оптимізувати тест, щоб його можна було використовувати для широкого скринінгу населення.

<https://aacrjournals.org/clincancerres/article/doi/10.1158/1078-0432.CCR-23-1197/729529/OvaPrint-a-cell-free-DNA-methylation-liquid>

Найкращий спосіб запобігти раку шийки матки – вакцинація хлопчиків і дівчаток проти ВПЛ

Найкращий спосіб запобігти раку шийки матки – вакцинувати проти вірусу папіломи людини (ВПЛ) як хлопчиків, так і дівчаток, стверджують дослідники. Колективний імунітет може допомогти знищити вірус, що є причиною раку. Згідно з результатами, опублікованими 8 листопада в журналі *Cell, Host and Microbe*, кількість штамів ВПЛ, асоційованих із раком, значно знизилася у фінських містах, де і хлопчики, і дівчатка отримали щеплення.

«Це показує, що ви отримуєте сильніший колективний імунітет, якщо вакцинуєте як хлопчиків, так і дівчаток, – зазначив Вілле Піменофф, доцент еволюційної медицини Каролінського інституту у Стокгольмі (Швеція). – Згідно з нашими підрахунками, потрібно 20 років вакцинації дівчаток, щоб досягти такого ж ефекту, якого можна досягти за вісім років гендерно нейтральної вакцинації». Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США вперше схвалило вакцину проти ВПЛ для дівчаток у 2006 році. У 2011 році Центри з контролю та профілактики захворювань США розширили свої рекомендації щодо вакцинації, включивши також хлопчиків.

Існує понад 200 типів ВПЛ, деякі з яких можуть бути причиною різних видів онкологічних захворювань. Вакцина, яка використовувалася під час дослідження, захищала від ВПЛ 16 і 18 типів, які спричиняють 70% усіх випадків раку шийки матки. Вона також забезпечує перехресний захист від ВПЛ 31 і 45 типів, які можуть призвести до деяких видів раку шийки матки.

Для дослідження 33 різних міста Фінляндії були випадковим чином розподілені для вакцинації хлопчиків і дівчаток, для вакцинації лише дівчаток або без вакцинації взагалі. У дослідженні брали участь діти, народжені між 1992 і 1994 роками, за якими спостерігали через чотири та вісім років після вакцинації. «Той факт, що у дослідження вакцини проти ВПЛ рандомізували громади на різні програми лікування, дав нам змогу вивчити наслідки вакцинації», – зазначив Піменофф. Через вісім років після вакцинації у 22 містах, де вона була проведена, рівень інфікування ВПЛ 16 і 18 типів значно знизився. Також спостерігалася зниження рівня ВПЛ 31 типу в 11 містах, де вакцинували лише дівчаток, тоді як в 11 містах, де вакцинували хлопчиків і дівчаток, спостерігалася явне зниження ВПЛ як 31, так і 45 типів.

Дослідники також виявили, що типи ВПЛ, які спричиняють рак, знищені вакциною, були замінені іншими типами ВПЛ, що не асоційовані з раком. Вакцина проти ВПЛ ефективна проти високоонкогенних типів, і дослідження, включно із цим, показують, що немає причин для занепокоєння щодо спостережуваного зростання низькоонкогенних типів ВПЛ, оскільки вони дуже рідко спричиняють рак.

[https://www.cell.com/cell-host-microbe/fulltext/S1931-3128\(23\)00399-2?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1931312823003992%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell-host-microbe/fulltext/S1931-3128(23)00399-2?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1931312823003992%3Fshowall%3Dtrue)

Ще більше новин на спеціалізованому медичному порталі

Health-ua.com
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ



Зниження ризику й скринінгові дослідження при синдромі спадкового раку грудної залози та яєчника: базові клінічні положення

Синдром спадкового раку грудної залози та яєчника (СРГЗЯ) є найчастішим різновидом сімейних пухлинних синдромів. На його частку припадає до 5-7% всіх випадків раку грудної залози (РГЗ) та як мінімум 15-20% всіх випадків раку яєчника (РЯ), що можна пояснити наявністю генетичного дефекту. Більшість випадків СРГЗЯ спричинена мутаціями в генах *BRCA1/2*. Ці гени відіграють ключову роль у відновленні пошкодженої ДНК, захищаючи клітину від впливу канцерогенних факторів зовнішнього середовища. Мутації в цих генах асоціюються з підвищеним ризиком виникнення РГЗ і РЯ у жінок, а у чоловіків – із високим ризиком розвитку раку грудної і передміхурової залози. Додатковий матеріал доступний на <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.004>.

Епідеміологія захворювання

Ризик розвитку РГЗ і РЯ підвищується й на тлі інших генетичних мутацій і спадкової патології. Такі порушення виявляють рідше, ніж мутації в генах *BRCA1* і *BRCA2*. Крім того, вони не настільки сильно підвищують імовірність виникнення пухлин. Клінічно СРГЗЯ визначається за критеріями сімейного анамнезу та шляхом молекулярної ідентифікації гермінальних мутацій (ГМ) у клінічно валідованих генах РГЗ і РЯ. Поширеність СРГЗЯ у неуразених осіб варіює залежно від сімейного анамнезу й етнічної належності.

Рекомендації

- Особам із РГЗ і РЯ у сімейному анамнезі слід запропонувати генетичне тестування клінічно підтверджених генів СРГЗЯ з використанням мультигенних панелей (рівень доказовості А).
- Клініцисти повинні знати, що при тестуванні на основі сімейного анамнезу не ідентифікується близько половини носіїв генів синдрому СРГЗЯ, тому розробляються стратегії виявлення осіб з високим ризиком цього синдрому (А).

Консультації після тестування та спостереження за особами з СРГЗЯ

Генетичні консультації

Після ідентифікації синдрому СРГЗЯ при генетичній консультації необхідно враховувати медичні та потенційні психологічні наслідки як для окремих осіб, так і для їхніх сімей. Медичні наслідки включають вплив на лікування будь-якого наявного раку та втручання з метою профілактики або раннього виявлення онкологічної патології. Обговорення та оцінка ризиків мають бути всебічними й адаптованими, враховувати не лише виявлений ген і варіант, а й інші індивідуальні фактори ризику, зокрема негенетичні (наприклад, вік, репродуктивний анамнез). Рекомендації щодо зниження ризику та скринінгу за можливості мають ґрунтуватися на доказах та обговоренні особистих обставин і переваг, включаючи планування сім'ї та чіткі пояснення сімейних наслідків, вказуючи, яких родичів (як жінок, так і чоловіків) необхідно інформувати та пропонувати консультації й тестування щодо репродуктивних наслідків і варіантів (наприклад, прегестаційне тестування – ПГТ). На сьогодні тестування рекомендується проводити тільки у дорослих родичів (за винятком носіїв *TP53*), хоча ця тема постійно розвивається. Тестування дорослих слід виконувати після 18 років або у віці потенційного клінічного прояву ГМ (приблизно після 25 років). Час тестування необхідно адаптувати до сімейного анамнезу, побажань пацієнта та врахувати ПГТ. Слід шукати стратегії, які покращують сімейне тестування, включаючи забезпечення прямого спілкування медичної команди.

Подальше спостереження

Подальше спостереження – це програма на все життя для осіб із СРГЗЯ. Вони потребують дотримання складних графіків періодичного візуалізаційного обстеження, хірургічних і терапевтичних процедур для зниження ризику та пов'язаних із ними проблем якості життя. Програму найкраще втілювати у спеціалізованих

багато профільних клініках, де є можливість контролю високого ризику, візуалізації, працюють фахівці-гінекологи, лікарі, які спеціалізуються на хірургії грудної залози та пластичній хірургії, генетичні консультанти, психологи й онкологи. Такі клініки мають низку переваг: 1) забезпечують клінічну експертизу з урахуванням високого ризику, включаючи доступ до клінічних досліджень; 2) послідовність догляду, включаючи оновлення оцінки ризиків і рекомендацій на основі нових доказів; 3) послідовність допомоги з гарантією, що пацієнти не отримають суперечливих рекомендацій; 4) біопсихосоціальний підхід, який забезпечує емоційну, а також медичну підтримку.

Рекомендації

- Генетичні консультації після тестування мають включати обговорення медичних і психологічних наслідків як для окремого пацієнта, так і для його сім'ї (А).
- Контроль ризиків має бути індивідуалізованим, і за наявності слід використовувати валідовані інструменти для сприяння прийняттю рішень (В).
- Контроль ризиків має здійснюватися в спеціалізованих клініках, які є багато профільними і за можливості у штаті мають психологів (А).
- Підвищення обізнаності та доступності тестування родичів з груп ризику має бути пріоритетом (А).

Контроль ризику РГЗ

РГЗ у жінок із ГМ гена *BRCA1* частіше демонструє швидкі темпи росту, ніж спорадичний РГЗ. Це скорочує «період на випередження», тобто час для виявлення раку в субклінічній фазі, та обґрунтовує необхідність коротших інтервалів скринінгу, особливо для носіїв ГМ гена *BRCA1*. Фактично для останніх рекомендована періодичність скринінгових обстежень становить 6 місяців. Для носіїв ГМ гена *BRCA1* додатковий мамографічний скринінг, радше, є малоінформативним незалежно від віку, однак у носіїв ГМ гена *BRCA2* він може мати незначну додаткову перевагу, коли відсутні дані про *PALB2*. Якщо проведення магнітно-резонансної томографії (МРТ) через кожні 6 місяців для носіїв ГМ гена *BRCA1* недоступне, то скринінг може доповнюватися щорічним МРТ-дослідженням, а в перервах між щорічними МРТ – ультразвуковим дослідженням (УЗД) або мамографією залежно від віку, доступності та місцевих рекомендацій. Результати ретроспективних досліджень свідчать, що інтенсифікований скринінг, тобто скринінг понад рекомендований для осіб із середнім ризиком рівень, сприяє ранішому виявленню РГЗ. Він включає визначені вік початку скринінгу, інтервали скринінгу та методи, що використовуються для скринінгу, як зазначено в коротких рекомендаціях нижче. У жінок з РЯ (включаючи ранні та запущені стадії на час встановлення діагнозу) в період тривалої ремісії слід розглянути можливість інтенсифікованого скринінгу грудної залози. На підставі даних досліджень щодо підтримки інгібіторів полі(АДФ-рибози) у цій популяції доцільно вважати тривалою ремісією безрецидивний перебіг протягом принаймні 3 років з моменту встановлення діагнозу. Заклади, що пропонують скринінг сімей із СРГЗЯ, мають строго контролювати

забезпечення якості МРТ і мамографічного скринінгу та мати клінічний досвід застосування вакуумної біопсії під контролем МРТ.

Рекомендації

- Жінкам із СРГЗЯ слід запропонувати інтенсифікований скринінг, якщо вони не обирають профілактичну мастектомію (А).
- МРТ грудної залози слід вважати важливим компонентом програм інтенсифікованого скринінгу (А).
- При наявності ГМ у генах *BRCA1/2* або *PALB2* інтенсифікований скринінг слід починати у віці 30 років або на 5 років раніше від віку виявлення РГЗ у наймолодшого члена сім'ї (А).
- Наразі відсутні докази відносно відповідної дати закінчення інтенсифікованого скринінгу; пропонується ухвалювати рішення з урахуванням індивідуальних факторів, таких як щільність грудей, супутні захворювання та пріоритети пацієнтки (С).
- Рекомендуються щорічні інтервали скринінгу, за винятком носіїв ГМ гена *BRCA1*, коли слід розглянути 6-місячний скринінг (А).
- Якщо розглядається інтервал скринінгу 6 місяців, але МРТ виконується щорічно, що залежить від наявності, ресурсів і місцевих рекомендацій, між щорічним МРТ-скринінгом можна призначати такі дослідження:
 - у носіїв відповідних генів 30-39 років – УЗД з мамографією або без неї (С);
 - у носіїв відповідних генів ≥ 40 років – мамографія з УЗД або без неї (С).
- Відсутні докази на підтримку продовження рутинної візуалізації грудних залоз після профілактичної мастектомії (D). Однак обґрунтоване проведення базової МРТ у перший рік після мастектомії для оцінювання кількості залишкової тканини грудної залози; подальші рішення щодо МРТ слід приймати індивідуально (С).
- Жінки, які перебувають під наглядом після органозберігальної процедури або односторонньої мастектомії з приводу неметастатичного спадкового РГЗ, мають продовжувати інтенсифікований скринінг (А).
- У жінок з РЯ (включаючи ранні та пізні стадії на момент встановлення діагнозу) без ознак рецидиву при тривалій ремісії слід розглянути можливість інтенсифікованого скринінгу грудної залози (С).
- Необхідне належне забезпечення якості інтенсифікованих програм скринінгу, включаючи порівняльний аналіз чутливості програми, частоту хибно-позитивних результатів і частоту повторень, а також можливість біопсії під контролем МРТ (А).

Фактори способу життя та ризик РГЗ

Всі відомості про вплив факторів способу життя на ризик при спадковому РГЗ є результатом спостережень з можливою упередженістю. Дослідження носіїв ГМ генів *BRCA1/2* обмежені порівняно невеликими розмірами вибірки й упередженістю відбору, але результати в основному узгоджуються з результатами для загальної популяції.

Так, гіподинамія і надлишкова маса тіла в постменопаузі пов'язані з підвищеним ризиком РГЗ в осіб із підвищеним сімейним ризиком. Грудне вигодовування знижує ризик РГЗ для носіїв ГМ гена *BRCA1*, але меншою мірою для гена *BRCA2*. Поточне використання гормональних контрацептивів і комбінованої замісної гормональної терапії (ЗГТ) пов'язане з підвищеним ризиком РГЗ в загальній популяції, але не зрозуміло, чи справедливе це твердження для носіїв ГМ генів *BRCA1/2*.

Хоча вживання алкоголю пов'язане з підвищеним ризиком РГЗ у загальній популяції, дослідження не продемонстрували чіткого зв'язку з носіями ГМ генів *BRCA1/2*.

Рекомендації

- Необхідно заохочувати помірні регулярні фізичні навантаження з різною інтенсивністю, якщо це доречно, уникати надлишкової маси тіла або ожиріння та заохочувати грудне вигодовування (В).
- Мінімізувати споживання алкоголю (С).
- При ухваленні рішення про гормональну контрацепцію слід враховувати можливе збільшення ризику РГЗ проти ефективності контрацепції, зручності та зниження ризику РЯ (С).

Терапія для зниження ризику

Препарати, що знижують ризик, можуть бути варіантом для жінок, які відкладають або не проходять плану двобічну мастектомію. У рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях за участю жінок із підвищеним ризиком РГЗ протягом усього життя (дані про генетичний статус були доступні лише у дуже невеликій підгрупі цих жінок) селективні модулятори естрогенових рецепторів, тамоксифен і ралоксифен, а також інгібітори ароматази, анастрозол і екземестан, знижували захворюваність на РГЗ на ~30-60%, особливо при позитивному статусі естрогенових рецепторів. Абсолютний ризик серйозних побічних реакцій був низьким, особливо для жінок у пременопаузі. Щоденний прийом тамоксифену (20 мг) або анастрозолу (1 мг) протягом 5 років сприяє зниженню ризику принаймні на 20 і 10 років відповідно. Підгруповий аналіз впливу тамоксифену на осіб з мутаціями *BRCA1/2* у дослідженні NSABP-P1 не здійснювали через недостатню величину вибірки. Результати обсерваційних досліджень застосування тамоксифену й інгібіторів ароматази для зниження ризику контралатерального РГЗ продемонстрували переваги для носіїв ГМ генів *BRCA1/2*.

Рекомендація

- Препарати для зниження ризику можна використовувати для первинного зниження ризику розвитку РГЗ, зокрема й контралатерального, у жінок, які відмовляються від радикальної двобічної мастектомії (РДМ) або мають рівень ризику, що не вимагає хірургічного втручання (С).

Хірургічне втручання, що знижує ризик

РДМ є найефективнішим методом зниження ризику РГЗ у носіїв ГМ генів *BRCA1/2*. Носії групи високого ризику, для яких також може бути рекомендована РДМ, – це особи, що мають ГМ в інших генах високого ризику: *TP53*, *PTEN*, *STK11*, *CDH1* та *PALB2*. Для цих рідкісних і менш відомих ГМ генів РДМ слід обговорювати після ретельної персоналізованої оцінки ризику. РДМ знижує ризик розвитку РГЗ на ~90% залежно від дослідження та типу проведеної операції. Однак РДМ – це радикальна процедура, яку слід детально обговорити з урахуванням переваг, ускладнень і психосоціальних наслідків.

Рекомендації

- РДМ є найефективнішим методом зниження ризику виникнення РГЗ у носіїв генів *BRCA1/2* і має обговорюватися в контексті індивідуального прийняття рішень (В).
- РДМ слід обговорювати у носіїв інших генів високого ризику: *TP53*, *PTEN*, *STK11*, *CDH1* та *PALB2* з урахуванням сімейного анамнезу (С).
- Мастектомія із збереженням сосків є розумною альтернативою тотальній мастектомії (С).
- Негайна реконструкція є безпечною і має бути запропонована (С).
- У жінок з РГЗ I-III стадії, асоційованим з ГМ високого ризику (не включаючи *TP53*), збереження грудної залози шляхом терапевтичного опромінення є безпечною альтернативою РДМ, тому його слід розглядати в контексті прогнозу захворювання, ризиків і переваг для пацієнтки (С).
- У жінок з РЯ (включаючи ранні та пізні стадії на момент діагностування) при тривалій ремісії РДМ слід розглядати в кожному конкретному випадку (С).

Контроль за ризиком розвитку РЯ

Візуалізація та скринінг

Представлені лише обсерваційні дослідження щодо скринінгу РЯ та маткових труб у носіїв СРГЗЯ. Потенційними перевагами скринінгу на основі трансвагінального УЗД та тесту на СА-125 є раніше виявлення захворювання. Однак поки не відомо, чи покращує скринінг виживаність у жінок із високим ризиком (див. розділ 2 <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.004>). Хибнопозитивні результати можуть призвести до непотрібного хірургічного втручання, що викликає особливе занепокоєння у жінок молодшого віку, оскільки рекомендується двобічна ризик-редукуюча сальпінговарієктомія (RRBSO), або у вагітних. Досвідчений спеціаліст ультразвукової діагностики може розрізнити доброякісні та злоякісні пухлини яєчників, що дає змогу уникнути непотрібних операцій. Бажано визначити специфічні гістологічні підтипи, такі як серозний рак високого ступеня злоякісності, що є найчастішим раком у носіїв мутацій *BRCA1/2*.

Рекомендації

- Незважаючи на невизначену користь, трансвагінальне УЗД яєчників через кожні 6 місяців та вимірювання сироваткового СА-125 можна розглядати починаючи з віку, в якому пропонується RRBSO (та до проведення RRBSO). Пацієнти мають бути проінформовані про чіткі переваги й обмеження RRBSO (С).
- Скринінг має проводити досвідчений спеціаліст ультразвукової діагностики у центрах третинної медичної допомоги/спеціалізованих центрах відповідно до структурованих протоколів скринінгу (С).
- Відсутні докази на підтримку звичайного скринінгу після RRBSO (D).

Фактори способу життя та ризик-редукуюча терапія

Використання пероральних контрацептивів (ПОК) пов'язане зі зниженням ризику розвитку РЯ на 40-60%. Однак наявні суперечливі дані про те, чи збільшує використання ПОК ризик виникнення РГЗ у носіїв мутацій генів *BRCA1/2*.

Ризик-редукуюча хірургія

Через відсутність надійного скринінгового методу для раннього виявлення та несприятливий прогноз, пов'язаний із прогресуючим РЯ, найефективнішим підходом профілактики раку яєчника та маткових труб може бути RRBSO. Патологічна оцінка хірургічного зразка має включати протокол секціонування та детального вивчення (SEE-FIM). RRBSO передбачає двобічне видалення яєчників та маткових труб і може призначатися пацієнткам із високим ризиком епітеліального раку яєчника і маткових труб. Вона зазвичай рекомендується пацієнткам з ГМ у генах *BRCA1/2*, *BRIP1*, *RAD51C*, *RAD51D* або з генами синдрому Лінча *MLH1*, *MSH2* та *MSH6*. RRBSO може розглядатися для жінок у постменопаузі з ГМ гена *PALB2*. У пацієнок із ГМ генів *BRCA1/2* було показано, що RRBSO ефективна для зниження ризику виникнення пухлин статевих органів (включаючи рак яєчника, маткових труб або первинний рак очеревини) на 80-90% та зниження смертності з усіх причин на 77%. Не доведено, чи знижує RRBSO також ризик розвитку РГЗ, особливо для носіїв *BRCA1* у період пременопаузи.

При прийнятті рішення про терміни проведення RRBSO слід враховувати тип ГМ, уподобання пацієнтки та сімейний анамнез. Процедура може бути відкладена до віку, коли ризик РЯ буде значно вищим, ніж у загальній популяції. Виконання RRBSO до досягнення необхідного віку може мати негативний вплив на здоров'я жінки, включаючи всі наслідки передчасної менопаузи (підвищений ризик остеопорозу, когнітивної дисфункції, серцево-судинних захворювань і ранньої смерті), тому відповідний час є критичним. Середній вік діагностики РЯ варіює залежно від типу ГМ, а у пацієнок з ГМ гена *BRCA2* у середньому на 8-10 років пізніше, ніж у жінок, які є носіями ГМ гена *BRCA1*. З цієї причини RRBSO рекомендується пацієнткам, що реалізували свої репродуктивні плани, у віці від 35 до 40 років з ГМ гена *BRCA1*, а також від 40 до 45 років з ГМ гена *BRCA2*. Слід зазначити, що для жінок з ГМ гена *BRCA2* за відсутності раннього розвитку РЯ у сімейному анамнезі доцільно проводити RRBSO у віці 45 років.

Існують суперечливі дані про ризик розвитку раку ендометрію у пацієнок з ГМ генів *BRCA*. Тому не ясно, наскільки величина потенційної користі від гістеректомії виправдовує ризики, пов'язані з процедурою. Гістеректомія не завжди рекомендується при проведенні RRBSO для зниження ризику виникнення раку, якщо немає інших показань до цієї процедури, таких як ГМ у генах *MLH1*, *MSH2* або *MSH6* та інших факторів ризику раку ендометрію чи доброякісної патології матки. Сучасні дані підтверджують нижчий ризик розвитку раку ендометрію та яєчника у носіїв мутації *PMS2*, але кількість доказів для рекомендації профілактичної операції недостатня.

Рекомендації

- Найефективнішою стратегією зниження ризику виникнення РЯ у носіїв ГМ генів *BRCA1/2* є RRBSO (A).
- RRBSO слід проводити жінкам, які реалізували свої репродуктивні плани, у віці 35-40 років для носіїв ГМ гена *BRCA1* та у віці 40-45 років для жінок з ГМ гена *BRCA2*. При виборі часу хірургічного втручання слід враховувати сімейний анамнез (В).
- RRBSO у віці 45-50 років слід розглядати у жінок, які реалізували свої репродуктивні плани та є носіями ГМ у генах *BRIP1*, *RAD51C* або *RAD51D*. RRBSO можна розглядати для жінок у постменопаузі з ГМ гена *PALB2* (С). Детально гінекологічні ризик-редукуючі процедури при синдромі Лінча описані на <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/gastrointestinal-cancers/hereditary-gastrointestinal-cancers>.
- Сальпінгектомія, що знижує ризик (тільки двобічна сальпінгектомія або двобічна сальпінгектомія з відкладеною оварієктомією), рекомендована лише в межах клінічного дослідження (С).

Зниження ризику та скринінг інших пов'язаних з *BRCA* ракових захворювань, принципи відносно чоловіків-носіїв

Чоловіки-носії РГЗ

Для чоловіків характерний ризик раку грудної та передміхурової залози. Пожиттєвий ризик РГЗ у чоловіків у загальній європейській популяції становить 0,1%, а раку передміхурової залози – 10,0-12,5%. Опубліковані докази щодо підвищеного ризику РГЗ у чоловіків майже для всіх генів СРГЗЯ, при ГМ цих генів пожиттєвий ризик сягає 8%, для інших генів він становить <1%. Ризик може значно збільшуватись при наявності гінекомастії (RR 9.8) або синдрому Клайнфельтера (RR 24.7).

Чоловіки-носії раку передміхурової залози

Гени СРГЗЯ тісно пов'язані з підвищеним ризиком виникнення раку передміхурової залози. Докази значно підвищеного ризику є більш надійними для *BRCA2* і *ATM*, тоді як у кількох дослідженнях не продемонстрований підвищений ризик, асоційований з генами *BRCA1*, *PALB2* або *CHEK2*. Використовуючи поріг простатоспецифічного антигену 3,0 нг/мл, пухлини були виявлені на вищій стадії, тому скринінг раку передміхурової залози рекомендовано для носіїв *BRCA2*.

Рекомендації

- Щорічну мамографію або УЗД-скринінг слід розглядати у чоловіків-носіїв *BRCA2* з додатковими ознаками високого ризику, такими як гінекомастія або синдром Клайнфельтера, починаючи з 50 років або за 10 років до найранішого виявлення РГЗ у чоловіків сім'ї (С).
- Чоловіків-носіїв *BRCA2* слід інформувати про фізичні зміни в грудній залозі та рекомендувати звертатися за відповідною медичною допомогою (С).
- Щорічне вимірювання простатоспецифічного антигену крові слід пропонувати чоловікам-носіям *BRCA2* віком від 40 років (В), а також *ATM* віком від 40 років (С).

Скринінг раку підшлункової залози

Наявні кілька клінічних положень щодо скринінгу раку підшлункової залози в осіб з ГМ у генах, пов'язаних

Продовження на стор. 34.

Зниження ризику та скринінгові дослідження при синдромі спадкового раку грудної залози та яєчника: базові клінічні положення **ESMO**

Продовження. Початок на стор. 32.

із раком підшлункової залози, та/або осіб із високим сімейним ризиком розвитку раку підшлункової залози. Примітно, що в скринінговому дослідженні для пацієнтів, які вважаються схильними до високого ризику розвитку раку підшлункової залози, більшість виявлених шляхом скринінгу онкологічних захворювань підшлункової залози були I стадії зі сприятливими віддаленими результатами.

Рекомендації

- Для носіїв *STK11* може рекомендуватись щорічний скринінг за допомогою МРТ з контрастним підсиленням та/або ендоскопічного УЗД для осіб віком від 35 років або на 5-10 років молодших за хворого родича (С).
- Скринінг (як зазначено вище) у віці від 50 років (або на 5-10 років раніше за хворого родича) можна розглядати у носіїв *BRCA1/2*, *ATM*, *TP53* або *PALB2* з принаймні одним родичем першого чи другого ступеня спорідненості з екзокринним раком підшлункової залози (С).
- Скринінг слід проводити в спеціалізованому центрі (С).
- Повний скринінг в ідеалі має проводитись як частина клінічного дослідження (А).

Консультації, зниження ризику та скринінг при СРГЗЯ з іншими ГМ і помірним ризиком

Генетичне тестування на СРГЗЯ часто включає скринінг ГМ в інших генах, окрім *BRCA1* та *BRCA2*. Під час консультації важливо диференціювати «інші гени», що асоціюються з високим позитивним ризиком РГЗ. Щорічний МРТ-скринінг рекомендується з 20 років для носіїв *TP53* і з 30 років для носіїв *PALB2*, *CDH1*, *PTEN* і *STK11* з урахуванням сімейного анамнезу у контексті полігенного оцінювання ризику.

Рекомендації

- У жінок з ГМ у генах *ATM*, *BARD1*, *CHEK2* (транзація), *RAD51C* або *RAD51D* слід провести всебічне оцінювання ризику РГЗ для затвердження графіку МРТ грудної залози (С).
- За наявності ГМ у генах *CDH1*, *PTEN* або *STK11* інтенсифікований скринінг грудної залози слід починати у віці 30 років або на 5 років раніше за вік наймолодшого члена сім'ї з РГЗ та з 20 років для носіїв *TP53* (А).
- RRBSO слід розглядати у жінок, які реалізували свої репродуктивні плани та є носіями ГМ у *BRIP1*, *RAD51C* та *RAD51D*, у віці 45-50 років. RRBSO може бути рекомендована для жінок у постменопаузі з ГМ гена *PALB2* (С).
- Валідовані інструменти оцінювання ризиків, такі як CanRisk <https://www.canrisk.org/>, можуть використовуватись для допомоги в контролі індивідуальних ризиків (С).

Репродуктивні й ендокринні проблеми у жінок із СРГЗЯ Контрацепція

Найбільш використовуваними формами контрацепції залишаються гормональні ПОК, ін'єкційні/імплантаційні засоби та внутрішньоматкова спіраль з прогестероном. Хоча це не протипоказано, неураженим носіям за можливості слід пропонувати альтернативні негормональні форми контрацепції та звести до мінімуму тривалі періоди впливу екзогенних гормонів. Протипоказане застосування ПОК пацієнткам, які зацікавлені у хіміопрофілактиці тамоксифеном, через підвищений ризик венозної тромбоемболії. Дані

доклінічних досліджень свідчать, що ГМ генів *BRCA* та *ATM* можуть впливати на старіння яєчників, тобто на жіночий оваріальний резерв і репродуктивний потенціал. У чоловіків-носіїв функція гонад, очевидно, залишається нормальною. Носії з синдромами схильності до високопенетрантного раку мають бути поінформовані про можливість доступу до пренатальної діагностики або преімплантаційного генетичного тестування, яке може бути використане, якщо вони хочуть уникнути передачі спадкової ГМ майбутньому потомству. Ключовим залишається ретельне та збалансоване консультування, що ставить автономію пари в центр процесу прийняття рішень.

Контроль симптомів менопаузи

Здорових носіїв, які проходять RRBSO в молодому віці, слід проінформувати про короткострокові та віддалені наслідки передчасної менопаузи для здоров'я. Дані щодо використання ЗГТ у носіїв обмежені та переважно ретроспективні. Очікуються результати поточних проспективних досліджень, хоча деякі дані свідчать про те, що ЗГТ безпечна та може бути запропонована після RRBSO. На відміну від системної ЗГТ, місцева вагінальна терапія, включаючи низькі дози інтравагінальних естрогенів, може бути розглянута для лікування сечостатевої менопаузи, включаючи сухість вульвовагіни та диспареунію, а також симптоми ургентності сечовипускання, дизурію чи рецидивну інфекцію сечових шляхів.

Здоров'я кісток

Жінкам, які пройшли RRBSO у пременопаузі, рекомендується регулярно оцінювання клінічних факторів ризику прискореної втрати кісткової маси та вимірювання мінеральної щільності кісткової тканини. Помірні фізичні навантаження, припинення куріння та зменшення споживання алкоголю рекомендуються разом із добавками вітаміну D, кальцію та антирезорбтивною терапією за наявності показань.

Рекомендації

- Здорових жінок-носіїв слід заохочувати реалізувати свої репродуктивні плани до рекомендованого віку для RRBSO (А), якщо це неможливо, можна запропонувати консервацію овоцитів та ембріонів у молодому віці (В).
- Пацієнтки з СРГЗЯ мають бути проінформовані про варіанти пренатальної діагностики або ПГТ (А).
- У неуражених носіїв *BRCA1/2* з обговоренням обмежень і ризиків після RRBSO може розглядатись ризик-редуюча терапія для полегшення симптомів менопаузи (С).
- Слід оцінювати стан кісток з урахуванням індивідуальних факторів ризику та рекомендувати профілактично-лікувальні заходи (В).
- Низькі дози інтравагінальних естрогенів можуть розглядатись для лікування сечостатевої менопаузи (С).

Унікальні психологічні проблеми в осіб із СРГЗЯ

Результати спостережень щодо психологічного впливу СРГЗЯ дуже варіабельні. Хоча часто передбачається, що носії зазнають підвищеного психологічного стресу (наприклад, тривога, депресія), принаймні у половині досліджень на сьогодні повідомляється про відсутність відмінностей у дистресі між носіями та неносіями. Крім того, показано, що підвищений психологічний стрес у перші тижні після отримання

результатів генетичного тестування знижується через 6-12 місяців без значних клінічно значущих симптомів у віддаленій перспективі. Індивідуальні фактори ризику включають високий рівень тривоги та депресії перед генетичним тестуванням, наявність діагнозу раку та рак у сімейному анамнезі.

Докази ефективності психосоціальних втручань обмежені, при цьому більшість втручань зосереджені на наданні інформації й емоційній підтримці. В обсерваційних дослідженнях послідовно виявляють негативний вплив на сексуальну функцію, включаючи сухість піхви та втрату сексуального задоволення після RRBSO. Більше того, результати досліджень свідчать, що сексуальна дисфункція є тривалою і що зниження функції не залежить від менопаузального статусу до RRBSO. Вплив СРГЗЯ на зовнішній вигляд тіла є більш складним, він включає дистрес із приводу втрати чутливості та дискомфорт з реконструйованими грудьми, а також зниження сприйманої привабливості та жіночності.

Рекомендації

- Необхідність подальшої інформаційної та емоційної підтримки повинна бути оцінена до отримання результату генетичного тестування, пацієнтам слід запропонувати направлення на психологічне консультування та/або подальшу підтримку (В).
- Потрібно оцінити проблеми сексуального здоров'я, окремим особам слід запропонувати підтримку та ресурси (за необхідності) для вирішення проблеми сексуальної дисфункції. Пацієнтів слід запитувати про проблеми сексуального здоров'я незалежно від віку, статусу партнера або сексуальної орієнтації (А).

Персоналізована медицина та перспективи

Використання генетичного тестування для виявлення ГМ призвело до більш ефективного скринінгу, зниження ризику та покращення результатів лікування осіб, які мають спадкову схильність до раку. Незважаючи на це, існує потреба в індивідуалізованому оцінюванні ризиків для інформування про терміни та тип стратегій зниження ризику, таких як РДМ та RRBSO. У носіїв ГМ генів *BRCA1/2*, наприклад, генотип *BRCA*, сімейна історія та генетичні модифікатори впливають на індивідуальний ризик. Стратегія раннього виявлення з використанням рідинної біопсії, спрямованої на мутаційні, епігенетичні або транскриптомічні особливості походження пухлин, є ще одним новим напрямом тосовно осіб з генетичною схильністю. Методи, що дозволяють рано виявити такі види раку, як рак яєчника і підшлункової залози, можуть докорінно змінити підхід до ведення пацієнтів. Наприклад, якщо РЯ може бути діагностований на I стадії, то можуть бути переглянуті рутинне використання та/або терміни RRBSO. Уникнення менопаузи, викликаної хірургічним втручанням, у жінок віком 30 років може мати великий вплив на якість життя та віддалені наслідки для здоров'я кісток і серця.

Рекомендація

- Використання інтервальної сальпінгектомії, нових стратегій зниження ризику та рідинної біопсії для раннього виявлення слід продовжувати та оцінювати в контексті клінічних досліджень (А).

За матеріалами Sessa C. et al. Risk reduction and screening of cancer in hereditary breast-ovarian cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guideline. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.004>.

Підготувала **Валентина Момот**



II З'їзд цитопатологів України: «Можливості морфологічних методів у верифікації пухлинних і непухлинних захворювань на сучасному рівні»

У листопаді 2023 року відбувся II З'їзд цитопатологів України, організований ДНП «Національний інститут раку» та ГО «Українська асоціація цитопатологів».

Відкрила з'їзд голова оргкомітету, генеральна директорка ДНП «Національний інститут раку» Олена Єфіменко, яка відмітила, що саме в інституті відбувалося становлення вітчизняної цитопатології та всіх етапів її історичного розвитку. Олена Володимирівна підкреслила також необхідність запровадження навчальної спеціальності «Цитопатологія».

О. Єфіменко подякувала співробітникам інституту за розвиток цитопатології в надзвичайно складних умовах воєнного стану та їх активний обмін досвідом з фахівцями і лікарями інших наукових, освітніх установ та закладів охорони здоров'я з метою безперервного професійного розвитку та підвищення кваліфікації лікарів на благо пацієнтів.

З вітальним словом виступила також співголова оргкомітету, президентка ГО «Українська асоціація цитопатологів», старший науковий співробітник ДНП «Національний інститут раку», доктор медичних наук, професор Л.С. Болгова. Вона підкреслила важливість предмету

цитопатологія для лікарів різних профілів – цитопатологів, патологоанатомів, лікарів клінічної лабораторної діагностики, а також лікарів загальної практики – сімейної медицини, фахівців судово-медичної цитопатології та гістології, біології, студентів медичних і біологічних вишів України. Науковці, працівники сфери охорони здоров'я активно розробляють нові сучасні підходи та впроваджують основні принципи, методи цитологічної диференційної діагностики доброякісних і злоякісних пухлин людини різних локалізацій і різного генезу, які можна



використовувати в умовах поліклініки, в стаціонарі і під час операції, з метою вибору ефективного лікування, спрямовані на збереження якості життя, працездатності українців як трудового потенціалу країни, особливо в складний воєнний час.

Зареєстровано понад 150 учасників II з'їзду цитопатологів. Наприкінці роботи з'їзду учасники прийняли рішення про необхідність використовувати додаткові методи дослідження для встановлення оптимального морфологічного діагнозу.

За матеріалами та фото <https://unci.org.ua/>



Коштом UNITED24 відбудовано Чернігівський центр сучасної онкології



Під час російської окупації Чернігівщини, коли на околицях Чернігова точилися бої, вибуховими хвилями й уламками снарядів було пошкоджено обласний онкоцентр. Зокрема, повибиті шибки, частково

зруйновані дах і стіни, а також діагностичне обладнання шестиповерхового хірургічного корпусу. Осколкові поранення тоді отримали двоє працівників, ще один – контузію.

Як розповів виконавчий обов'язків генерального директора медзакладу Олександр Заїка, у центрі тоді лікувалося 49 післяопераційних і паліативних пацієнтів, які потребували постійного догляду. Їх перевели до одноповерхового радіологічного корпусу. Хворих, які перебували вдома, лікарі консультували по телефону. А тих, що чекали на операції, направляли до регіонів, де не було активних боїв. Роботу

центру відновлено у квітні минулого року. Довелося закривати вікна стелажми та плівкою, а дах накрити руберойдом і працювати в аварійній будівлі.

Відбудова Чернігівського онкоцентру розпочалася в перші місяці 2023 року. Відомий німецький виробник Вауег перерахував через платформу UNITED24 1,3 млн євро на відновлення та оснащення медичних закладів України. За рішенням

комісії з розподілу коштів для потреб охорони здоров'я, частину цих коштів, а саме 26,8 млн гривень, спрямовано на відбудову Чернігівського онкоцентру.

Нині медзаклад приймає багато пацієнтів: до міста прибули чимало переселенців, а також хворі з регіонів, де точаться бої.

«Ворог продовжує руйнувати медичну інфраструктуру, щоб дестабілізувати систему охорони здоров'я України, – каже

заступниця міністра з питань цифрового розвитку Марія Карчевич. – Станом на сьогодні пошкоджено 1645 об'єктів медичних закладів. Ще 190 зруйновано вщент, їх доведеться відбудовувати з нуля. Хоч війна триває, ми відновлюємо лікарні, щоб надавати українцям якісну безплатну медичну допомогу».

За матеріалами та фото <https://moz.gov.ua/>



У НІР відкривають нейрохірургічне відділення



ДНП «Національний інститут раку» повідомляє про підписання договору між французьким благодійним фондом «Mecenat Servier» та Всеукраїнським благодійним фондом «КРОНА» щодо створення в Національному інституті раку спеціалізованого нейрохірургічного

відділення на 23 ліжка. Це відділення надаватиме повний спектр високоспеціалізованої медичної допомоги дітям і дорослим, включаючи як хірургічне лікування, так і специфічну терапію (променевою та хіміотерапію), яка поки що недоступна в жодному медичному закладі України.

«Mecenat Servier» бере на себе зобов'язання профінансувати, а «КРОНА» – організувати роботи з оздоблення та ремонту приміщень науково-клінічного відділу онко-нейрохірургії клініки онкохірургії Національного інституту раку.

«Зараз лікарі Національного інституту раку вже успішно застосовують мультидисциплінарний підхід до лікування як дорослого населення, так і дітей з нейрохірургічною патологією. Надсучасне відділення допоможе підвищити рівень доступу до лікування понад 400 пацієнтам на рік в рамках стаціонарного лікування, та понад 1200 пацієнтам на рік в рамках амбулаторної та консультативної допомоги. Пацієнтам надаватиметься повний спектр високоспеціалізованої медичної допомоги, включаючи як

хірургічне лікування, так і специфічну терапію – променевою та хіміотерапію. Тож це велика допомога для інституту.» – зазначила генеральна директорка ДНП «Національний інститут раку» Олена Єфіменко.

За матеріалами та фото <https://unci.org.ua/>





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

Ведення лімфопроліферативних захворювань: виклики та можливості

Лімфома Ходжкіна та множинна мієлома залишаються складними для лікування онкогематологічними захворюваннями, що потребують ретельного підбору терапії. Пошук шляхів вирішення цієї проблеми став одним із завдань XV науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні підходи до діагностики та лікування лімфопроліферативних захворювань», яка відбулася 1-3 листопада.



Доповідь «Питання прийняття рішення при лікуванні хворих на первинну лімфому Ходжкіна розповсюджених стадій» представила завідувач науково-клінічного відділення онкогематології ДНП «Національний інститут раку» (м. Київ), кандидат медичних наук Ірина Борисівна Титоренко.

— В Україні у 2022 році було виявлено 115 хворих із IV стадією та 162 хворих із III стадією лімфоми Ходжкіна (ЛХ). Показники загальної виживаності (ЗВ) хворих на ЛХ IV стадії в Україні приблизно на 15% нижчі порівняно з даними міжнародних реєстрів. Протягом останніх двох десятиліть ведуться дискусії щодо кількості курсів хіміотерапії (ХТ), раціонального використання променевої терапії (ПТ) та необхідності ескалації протоколів лікування пацієнтів з ЛХ розповсюджених стадій.

За настановою Європейського товариства медичної онкології (ESMO), стандартом вибору першої лінії терапії при поширеній стадії ЛХ залишається 6 курсів АВВД (доксорубіцин + блеоміцин + вінбластин + дакарбазин).

Головний крок до одужання пацієнтів — це правильна стратегія першої лінії терапії. Адже якщо на початку призначити ефективне лікування з мінімальною токсичністю, то згодом відзначатиметься менше рецидивів та кращі показники виживаності. Основними завданнями при призначенні першої лінії є підвищення ефективності лікування для досягнення стійкої ремісії та зниження токсичного впливу препаратів для збереження якості життя пацієнтів.

На сьогодні існує кілька можливих схем: АВВД, ВЕАСОРР-esc та ін. Вибір залежить від стадії захворювання, віку, супутніх хвороб та інших факторів. Так, у дослідженні М.Р.Е. Андре та співавт. (2020) продемонстровано, що застосування схеми ВЕАСОРР-esc сприяло покращенню ЗВ і виживаності без прогресування (ВБП) порівняно зі схемою АВВД, а також зниженню потреби в АТСК на 50%.

У систематичному огляді літератури М. Dalal (2020) було оцінено дані щодо безпеки й ефективності схем АВВД, ВЕАСОРР-esc та доксорубіцин + вінбластин + дакарбазин (AVD) з додаванням брентуксимабу ведотину (BV). Відповідно до отриманих даних, 5-річна ЗВ при використанні АВВД і ВЕАСОРР-esc становила 60-97 та 84-99%, а 5-річна ВБП — 58-81 і 83-96% відповідно. В одному з порівняльних досліджень була продемонстрована краща ефективність BV+AVD порівняно з АВВД із прийнятним профілем переносимості.

При аналізі групи пацієнтів молодших 30 та 40 років, які отримували схему BV+AVD, виявлено надійну та тривалу перевагу щодо 5-річної ВБП порівняно зі схемою АВВД. Для популяції молодшого віку також важливими були низька частота вторинних злоякісних новоутворень і відсутність явного впливу на частоту вагітності. У пацієнтів групи

АВВД частіше розвивалася інтерстиційна хвороба легень, що вказує на вищу пульмональну токсичність (М. Dalal, 2020).

У відкритому багатоцентровому рандомізованому дослідженні III фази ECHELON-1 оцінювали ефективність та безпеку BV+AVD та АВВД як першої лінії терапії у пацієнтів з III або IV стадією класичної ЛХ (J.M. Connors, 2018). При середній тривалості спостереження 24,6 місяця 2-річна ВБП в групах, які отримували BV + AVD та стандартну АВВД, становила 82,1 та 77,2% відповідно. Це на 4,9% більше на користь групи BV+AVD. Кількість випадків смерті також була меншою в групі BV+AVD — 28 проти 39 у групі АВВД.

Усі вторинні кінцеві точки ефективності свідчили на користь схеми BV+AVD. Щодо токсичності, то у групі BV+AVD частіше спостерігалася нейтропенія (58 проти 45% у групі АВВД), але рідше фебрильна нейтропенія серед тих, хто отримував профілактику гранулоцитарним колонієстимулюючим фактором (11 проти 21%). Периферична нейропатія траплялася частіше в групі BV+AVD (67 проти 43%), але у 67% осіб вона згодом зникла або зменшувалася. Тяжка легенева токсичність 3 ступеня і вище реєструвалася вкрай рідко (<1% в групі BV+AVD та у 3% хворих групи АВВД). Отже, за результатами дослідження ECHELON-1 схема BV+AVD продемонструвала більшу ефективність при сприятливому профілі безпеки.

Зараз у настановах Національної онкологічної мережі США (NCCN) версії 1.2023 при лікуванні хворих літнього віку з ЛХ рекомендується BV або в комбінації з дакарбазин, або у схемі BV+AVD. Тобто включення BV у схему першої лінії лікування ЛХ є новою терапевтичною можливістю для раніше не лікованих пацієнтів із цим захворюванням.

Впровадження таргетних препаратів у пацієнтів з пізніми стадіями ЛХ підвищує ефективність їх лікування. Тобто наявні можливості терапії ЛХ забезпечують одужання 70-95% хворих за умови виконання всіх вимог протоколів.



Доповідь «Вибір терапії рефрактерної/рецидивуючої лімфоми Ходжкіна» представила завідувачка відділення трансплантації кісткового мозку та інтенсивної терапії для дорослих та дітей КНП «Київський центр трансплантації кісткового мозку» Ірина Степанівна Коренькова.

— П'ятирічна ЗВ при застосуванні ризикадаптованих схем терапії наближається до 95% навіть при III-IV стадіях ЛХ. Успіхів досягнуто завдяки застосуванню диференційованих за інтенсивністю схем лікування, поліпшенню морфологічної діагностики, впровадженню ПЕТ-КТ для оцінювання метаболічного статусу пухлини.

До 80% пацієнтів з ЛХ можуть одужати при застосуванні ХТ та/або ПТ. Однак приблизно у 5-10% випадків виявляється рефрактерність до першої лінії терапії, а у 8-30% хворих після досягнення повної

ремісії розвивається рецидив ЛХ, що зумовлює гірший прогноз.

Для первинної рефрактерної ЛХ характерні відносно низьке регресування захворювання (<50%) після 4-6 циклів антрацикліновмісної терапії. Прогресування захворювання відмічається під час індукційної терапії та протягом 90 днів після завершення першої лінії терапії. Якщо після ремісії рецидив виявляється менше ніж через 12 місяців, то він класифікується як ранній.

Результати другої лінії терапії рефрактерної ЛХ менш сприятливі порівняно з лікуванням рецидиву, лише для 8% пацієнтів ЗВ досягає 8 років. Однак серед пацієнтів, яким доступна аутологічна трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин (аутоТГСК) тривала виживаність наближається до 50%.

Результати ефективності аутоТГСК дозволяють стверджувати, що вона є прийнятною для близько 70% пацієнтів із першим пізнім рецидивом, а більшість невдач зумовлені прогресуванням захворювання протягом 1-2 років після трансплантації. За даними багатовимірної аналізу, ПЕТ-статус перед аутоТГСК був єдиним фактором, значущим для ВБП і ЗВ. Сальвадж-режими перед аутоТГСК базуються в основному на досвіді кожного центру та включають багатокомпонентну ХТ на основі препаратів платини або гемцитабіну й імунотерапію (BV й інгібітори імунних контрольних точок — СРІ).

Слід зауважити, що певна когорта пацієнтів після трансплантації має високий ризик розвитку рецидиву і також потребує отримання консолідувальної терапії BV.

На основі даних метааналізу та систематичного огляду продемонстровано, що ефективність BV при рецидиві або рефрактерності ЛХ щодо ЗВ складала близько 63%, а щодо ВБП — близько 33%. Застосування СРІ (пембролізумабу та ніволумабу) сприяє подоланню первинної та набутої резистентності до імунотерапії. Використання СРІ в комбінації з BV перед трансплантацією забезпечувало відмінні результати у пацієнтів — кандидатів на аутоТГСК.



Сателітний симпозиум компанії «Такеда» розпочала завідувачка клініки хіміотерапії та онкогематології ДНП «Національний інститут раку» (м. Київ), доктор медичних наук, професор Ірина Анатоліївна Крячок, презентувавши доповідь «Сучасний стан забезпечення лікування хворих з множинною мієломою».

— За даними Національного канцер-реєстру, в Україні щорічно реєструється близько 140 тисяч нових пацієнтів з онкологічною патологією, серед них близько 60 тисяч — з онкогематологічною. Завдяки появі нових препаратів відмічається підвищення ЗВ пацієнтів із множинною мієломою (ММ). Але в Україні медіана ЗВ складає 24 місяці, а 5-річна ЗВ — лише 20%, тоді як за даними Національного інституту раку США цей показник становить майже 54%. Перебіг ММ досить різний, і клінічна картина вкрай різномірна. У багатьох дослідженнях виявили прогностичні фактори, що свідчать про неоднорідність у виживаності: сироватковий бета 2-мікроглобулін, альбумін, С-реактивний білок і лактатдегідрогеназа. Цитогенетика, оцінювана із застосуванням

Продовження на стор. 38.

Ведення лімфопроліферативних захворювань: виклики та можливості

Продовження. Початок на стор. 37.

флуоресцентної гібридизації *in situ* (FISH), є одним з основних прогностичних факторів. Дві періодичні генетичні аномалії – t(4;14) і делеція (17p) – в основному пов'язані з поганим прогнозом. Аномалії 1-ї хромосоми і t(14;16) також є несприятливими прогностичними факторами.

В Україні серед методів діагностики ММ доступні дослідження кісткового мозку (цитологічне, гістологічне, імуногістохімічне), загальний аналіз і біохімія крові, рентгенографічні дослідження, аналіз із застосуванням електрофорезу, імунофіксації (SPEP, UPER, SIFE, UIFE) виконуються окремими лабораторіями, але не оплачується державою; обмежено доступні цитогенетичні аналізи.

Стандартна ХТ в минулому була стартовою терапією ММ і складалася з перорального застосування мелфалану і преднізону циклами від 4 до 6 тижнів (8-12 циклів) із щомісячним оцінюванням відповіді. Однак кращих результатів було досягнуто при додаванні інгібітора протеасом, зокрема бортезомібу, карфілзомібу чи іксазомібу, або імуномодуючих засобів – леналідоміду чи талідоміду. Інші хіміотерапевтичні препарати, у тому числі циклофосфамід, бендамустин, доксорубіцин та його аналог ліпосомальний пегільований доксорубіцин, також більш ефективні у поєднанні з імуномодуючим препаратом (талідомідом, леналідомідом або бортезомібом). Результати досліджень показують кращу виживаність, якщо початкове лікування включає як бортезоміб, так і леналідомід з кортикостероїдами. Крім того, додавання моноклонального антитіла даратумумабу до бортезомібу та дексаметазону в рамках початкового лікування сприяє покращенню результатів.

На сьогодні в Україні доступні більшість лікарських засобів, які входять у найновіші міжнародні стандарти першої лінії лікування ММ: цитостатики, талідомід, леналідомід, помалідомід, бортезоміб, бендамустин, даратумумаб.

Пацієнти з активною (симптомною) мієломою спочатку отримують первинну терапію, після чого застосовується високодозова ХТ з аутоТГСК у пацієнтів, які відповідають критеріям трансплантації. Слід зазначити, що літній вік і порушення функції нирок не є абсолютними протипоказаннями до трансплантації. АутоТГСК можна застосовувати у пацієнтів з нормальною функцією серця, печінки, легень, нирок. Особливо ефективний цей метод при стабільному перебігу захворювання або наявності відповіді на лікування після кількох початкових циклів ХТ. Проте, за даними досліджень, нові варіанти медикаментозного лікування дуже ефективні, і трансплантація може бути потрібна рідше або не потрібна взагалі.

При проведенні аутоТГСК після ХТ (наприклад, низькі дози циклофосфаміду та флударабіну) або ПТ в низьких дозах у деяких пацієнтів можна досягти безрецидивного виживання протягом 5-10 років. Тому важливо направити пацієнта до центру трансплантації для визначення відповідності критеріям проведення цієї процедури.

Клінічний рецидив ММ характеризується появою нових плазмочитом м'яких тканин або нових кісткових уражень; доведеним збільшенням розмірів наявних плазмочитом чи кісткових уражень на 50% і більше; гіперкальціємією, анемією,

нирковою недостатністю, підвищенням густини крові. Вибір лікування залежить від пацієнта (працездатність, вік, коморбідність), характеристики пухлини та факторів ризику. Відносно доступності ліків, то згідно з рекомендаціями Європейського товариства медичної онкології та NCCN, пацієнти поділяються на категорії: рефрактерні до бортезомібу та рефрактерні до леналідоміду, на основі чого застосовуються відповідні схеми доступної терапії.

У цілому ефективність терапії ММ підвищилась, а спектр лікарських препаратів і послідовність їх використання розширились завдяки впровадженню новітніх засобів. В Україні доступність препаратів першої лінії задовільна, а опції для лікування рецидивів обмежені.



Лікар онколог-гематолог Департаменту клінічної та експериментальної медицини Університету Модени та Реджо-Емілії (Модена, Італія) Тетяна Скрипєць представила клінічний випадок лікування рецидивуючої рефрактерної ММ в Італії.

Клінічний випадок 1

До клініки звернулася пацієнтка віком 81 рік. У 2017 році їй встановлено діагноз моноклональна гаммапатія за виявленими антитілами IgG з легким ланцюгом лямбда, інші клінічно-лабораторні показники були в межах норми. Рекомендовано контрольний візит через 8 місяців, на тлі відсутності прогресування захворювання спостереження було перенесено на 12 місяців. Через 4 роки пацієнтка звернулася за допомогою зі скаргами на біль у поперековому відділі хребта. Під час магнітно-резонансної томографії (МРТ) виявлено деформацію D11 з випинанням задньої стінки, а після його біопсії – масивне скупчення моноклональних плазмочитарних елементів. Показники біохімічного та загального аналізу крові були в нормі. Виконана трепанобіопсія та аспірація кісткового мозку, результати яких продемонстрували наявність >10% клональних клітин, рідкісних Т-лімфатичних елементів, незначне та поширене збільшення ретикулярних волокон. На основі результатів FISH (del17) та загальної КТ рекомендована консультація променевого терапевта для початку терапії. Діагностована ММ II стадії за R-ISS та призначена терапія леналідомідом з дексаметазоном.

ПТ та ХТ не зумовили клінічно значущих побічних явищ, а перед вакцинаціями проти COVID-19 були відмінені 3-й та 4-й курс дексаметазону, що сприяло зникненню еритеми – побічного явища після ПТ. Протягом 4 місяців пацієнтка продовжувала терапію леналідомідом, згодом доза була відкоригована до 15 мг (гематологічна токсичність). МРТ засвідчила позитивну відповідь на терапію, клінічно були відсутні скарги на біль. Через 7 місяців виявлено периферичну нейропатію нижніх кінцівок 1-2 ступеня, яка не потребувала зменшення дози.

Однак у квітні 2022 року на тлі відсутності клінічних симптомів у пацієнтки діагностовано біохімічний рецидив. Беручи до уваги високий цитогенетичний ризик (del17), а також значний парапратейновий рецидив,

було прийнято рішення про лікування біохімічного рецидиву.

Враховуючи фактори ризику, стан пацієнтки, перебіг захворювання, історію лікування, була вибрана схема, в якій до леналідоміду й дексаметазону додали іксазоміб. На 31.10.2023 року при черговому контрольному візиті у пацієнтки відзначена часткова відповідь на терапію.

Перевагами такого режиму лікування є можливість включення пацієнтів з цитогенетичними ознаками високого ризику, нейропатією, порушенням функції нирок. Додавання іксазомібу не викликає гематологічних порушень і не впливає на якість життя пацієнтів.

Інший клінічний випадок рецидиву рефрактерної ММ представила для обговорення Ірина Борисівна Титоренко.

Клінічний випадок 2

Пацієнт віком 55 років у жовтні 2012 року звернувся зі скаргами на слабкість, біль у кістках хребта й таза. При дослідженні кісткового мозку виявлено 42% плазматичних клітин, морфологічні зміни, що могли вказувати на ураження мієломою хворобою; на КТ – ознаки множинного ураження кісток скелета. Імуногістохімічний аналіз виявив антитіла IgG з легким ланцюгом лямбда. Встановлено діагноз ММ II стадії. Пацієнт 14 місяців отримував терапію за схемою: бортезоміб + мелфалан + преднізолон та мав дуже хорошу часткову відповідь. У квітні 2015 року розвинувся рецидив із характерним підвищенням рівня м-градієнта та кількості плазматичних клітин у кістковому мозку. Протягом 9 місяців проведено дві лінії ПТ (відповідь не оцінювалась). Далі пацієнт 11 місяців отримував схему талідомід + дексаметазон, відмічалася стабілізація захворювання, але терапія була припинена у зв'язку з його прогресуванням.

У квітні 2018 року пацієнт був включений у клінічне дослідження монотерапії даратумумабом. Через 15 місяців відмічалася часткова відповідь, але терапія також була припинена у зв'язку з прогресуванням захворювання.

У третій лінії терапії протягом 23 місяців пацієнт отримував леналідомід (10-25 мг), але лікування було перерване через прогресування захворювання. Схема була змінена на бортезоміб + помалідомід + дексаметазон, зафіксована часткова відповідь, але терапія була перервана через бойові дії. На новому місці проживання пацієнт отримав 2 курси ХТ за схемою: бендамустин + преднізолон. Розвинулися гематологічні ускладнення, але у пацієнта з'явилася можливість повернутися до схеми бортезоміб + помалідомід + дексаметазон, яку він отримував протягом 10 місяців. Через майже 11 років від початку захворювання, у березні 2023 року зафіксовано прогресування захворювання та діагностований рецидив ММ II стадії з широким спектром супутніх видів патології. Таким чином, тривалість хвороби становила 11 років, застосовано 8 ліній терапії, включаючи ПТ, використано весь арсенал доступних препаратів, але питання подальшого лікування залишається відкритим.

Підготувала **Валентина Момот**

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!



PRIME PEDIATRICS 2023: актуальні питання дитячої онкології та надання паліативної допомоги в Україні

PRIME PEDIATRICS 2023 «V Конгрес Української академії педіатричних спеціальностей» зібрав провідних українських фахівців та експертів з Європи для обговорення нагальних питань у сфері дитячої онкології та паліативної медичної допомоги. Спікери розповіли про ефективні методи комунікації між сімейними лікарями та педіатрами зі спеціалістами закладів вторинної ланки, а також про важливість своєчасного виявлення перших ознак онкохвороби, що у багатьох випадках є ключем до життя.



Керівниця паліативного напрямку Благодійного фонду допомоги онкохворим дітям «Краб» (м. Київ) Катерина Бурлак розповіла учасникам конгресу про основні юридичні аспекти соціальних гарантій для дітей з інвалідністю.

— Законодавча база, яка регулює надання соціальних гарантій дітям з інвалідністю, включає:

- Постанову Кабінету Міністрів України (КМУ) № 1303 від 17 серпня 1998 року;
- Постанову КМУ № 160 від 31 березня 2015 року;
- Постанову КМУ № 560 від 7 травня 2022 року;
- Постанову КМУ № 321 від 5 квітня 2012 року;
- наказ Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України № 1308 від 4 червня 2020 року.

Пацієнти з орфанними захворюваннями мають право на медичну допомогу, в тому числі паліативну, безоплатні ліки та медичне харчування, засоби технічної реабілітації, соціальний супровід, санаторно-курортне лікування, реабілітацію тощо. З метою гарантування зазначених послуг лікар має внести відомості про пацієнта до електронної бази та подати їх до Департаменту охорони здоров'я для включення цього пацієнта до реєстру осіб з орфанними захворюваннями. Медичним закладам, у свою чергу, слід планувати бюджет на наступний рік і проводити закупівлю лікарських препаратів з урахуванням такого пацієнта.

Згідно з Постановою КМУ № 160, діти з інвалідністю мають право на забезпечення лікарськими засобами та відповідними харчовими продуктами для спеціального дієтичного споживання згідно з медичними показаннями на безоплатній основі. При призначенні лікарських препаратів пацієнту з інвалідністю лікар зобов'язаний вписати рецепт на безоплатне отримання усіх препаратів (у тому числі тих, які не стосуються терапії основного захворювання).

Важливо зазначити, що відповідно до Постанови КМУ № 214 термін виплати державної соціальної допомоги на дітей із тяжкими перинатальними ураженнями нервової системи, тяжкими вродженими вадами розвитку, рідкісними орфанними захворюваннями, онкологічними, онкогематологічними захворюваннями, на дитину, яка потребує трансплантації органа, паліативної допомоги, якій не встановлено інвалідність, та особам з інвалідністю, державна соціальна допомога яким була призначена раніше, подовжується на період воєнного стану та один місяць після його припинення чи скасування. Така виплата здійснюється за повний місяць без звернення особи до структурних підрозділів з питань соціального захисту населення районних, районних у м. Києві державних (військових) адміністрацій, виконавчих органів міських, районних у містах (у разі їх утворення) рад. За наявності обставин, що перешкоджають проходженню комісії та оформленню направлення на медико-соціальну експертну комісію, строк повторного огляду вважається подовженим на весь час воєнного стану та шість місяців після його припинення/скасування. Усі виплати та відповідні пільги зберігаються за пацієнтом до закінчення терміну проходження повторного огляду.

Пацієнт, який потребує паліативної медичної допомоги (ПМД) — це пацієнт будь-якого віку із захворюванням, що обмежує функціонування та загрожує життю. Загальна ПМД надається в амбулаторних умовах або за місцем перебування пацієнта лікарями загальної практики — сімейними лікарями, терапевтами, педіатрами та іншими лікарями-спеціалістами. У додатку до наказу МОЗ України № 1308 від 4 червня 2020 року містяться критерії визначення пацієнта як такого, що потребує ПМД. Слід пам'ятати, що ПМД вимагає мультидисциплінарного підходу, при якому пацієнт отримує не тільки медичну та психологічну допомогу, а й соціальну, юридичну та духовну.



Про особливості надання ПМД в умовах військового стану детально розповіла про-реktor з науково-педагогічної та лікувальної роботи Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (м. Київ), перший заступник голо-

ви правління ГО «Українська ліга розвитку паліативної та хоспісної допомоги», доктор медичних наук, професор Раїса Моїсеєнко.

— За підрахунком експертів, зараз близько 1,5 млн дітей до 18 років перебувають за межами України. Однак на фоні зменшення загальної кількості дитячого населення в країні продовжує зростати кількість випадків первинно встановленої інвалідності (21,9 випадку на 10 тис. населення у 2022 році порівняно із 17,5 випадку у 2020). Центр медичної статистики МОЗ України інформує, що станом на 1 січня 2023 року в Україні зареєстровано близько 156 тис. дітей з інвалідністю.

Організація ПМД дітям у скрутні часи війни є нагальним питанням, оскільки в Україні щороку понад 15 тис. дітей потребують паліативної хоспісної допомоги. Майже 570 захворювань і патологічних станів у дітей, включаючи вроджені вади розвитку, злоякісні новоутворення, орфанні та генетичні хвороби, визначені Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) як паліативні.

Доведено, що своєчасне надання ПМД дозволяє скоротити кількість випадків невиправданого звернення за госпітальною допомогою та послугами в сфері охорони здоров'я. Однак, за даними опитування ВООЗ, проведеного у 194 країнах-членах у 2019 році, фінансування ПМД було доступне лише в 68% із них, водночас лише 40% країн вдалося охопити ПМД хоча б половину пацієнтів, які її потребують (Assessing national capacity for the prevention and control of noncommunicable diseases: report of the 2019 global survey. WHO, 2020).

Нормативно-правове забезпечення ПМД ґрунтується на положеннях:

- Закону України «Про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення» від 19.10.2017 року;
- Постанови КМУ № 675 «Про затвердження Положення про центр медичної реабілітації та паліативної допомоги дітям» від 10 липня 2019 року;
- наказу МОЗ України № 1308 «Про удосконалення організації надання паліативної допомоги в Україні» від 4 червня 2020 року.

Визначення ПМД згідно зі статтею 35 Закону України № 2347-IX від 01.07.2022 року змінилося. Так, зараз ПМД вважається комплекс заходів, спрямованих на покращення

якості життя пацієнтів усіх вікових категорій та членів їхніх родин, які зіткнулися з проблемами, пов'язаними із захворюваннями, що загрожують життю. За обсягом наданих послуг ПМД поділяється на стаціонарну та мобільну. Дитяча ПМД не може бути привірною на за обсягом та видами наданих послуг до допомоги дорослому, оскільки передбачається довга тривалість життя дитини з невиліковною хворобою.

На сьогодні Національна служба здоров'я України уклала 1100 договорів про надання ПМД на суму понад 3 млрд гривень. Найбільша кількість надавачів послуг — у Дніпропетровській, Львівській, Одеській і Вінницькій областях (<https://edata.e-health.gov.ua/e-data/dashboard/pmg-contracts>).

Станом на 2018 рік ПМД потребували 65 906 дітей, з них більше 16 тис. — з приводу вроджених вад розвитку, близько 11 тис. — через перинатальну патологію та дитячий церебральний параліч, ще 8 тис. — з приводу злоякісних новоутворень. Наразі в Україні існує проблема — відсутність статистично-звітної форми обліку паліативних хворих та обсягів надання ПМД дітям. Це призводить до неточності та низької надійності даних щодо потреби у ПМД. Наявність статистично-звітної форми дасть змогу проводити адекватний розрахунок ПМД, а також ефективно планувати ресурси, фінанси та кадри для забезпечення надання хоспісної допомоги.



Дієтолог телемедичної платформи Med24 (м. Варшава), член Міжнародної асоціації хоспісної та паліативної допомоги (IANPC), Польського товариства метаболізму, Enteral and Parenteral Nutrition (POLSPEN) Тетяна Вільчинська висвітли-

ла основні принципи нутритивної терапії у невиліковно хворих дітей.

— Нутритивна терапія є одним із ключових компонентів менеджменту багатьох захворювань у педіатричній практиці. Ознаки недостатнього харчування спостерігаються приблизно у 50% невиліковних пацієнтів дитячого віку. Основними причинами цього є такі фактори:

- дисфагія (орофарингеальна та стравохідна) й одиофагія:
 - механічні фактори, зокрема структурні зміни стравоходу, дегенеративні зміни у шийно-грудному відділі хребта;
 - нейром'язові порушення, в тому числі екстрапірамідний, бульбарний і псевдобульбарний синдром, нейропатії та міопатії;
 - порушення моторики стравоходу;
 - шлунково-кишкові розлади;
- порушення природної регуляції харчування та труднощі в комунікації потреб:
 - порушення балансу грелін (відповідає за стимуляцію відчуття голоду в організмі)/лептин (гормон апетиту), що зумовлює відчуття голоду та насичення, смакові уподобання й харчові пристрасті;
 - анорексія та кахексія;
- неврологічні порушення та дискоординація «рука-рот» із затримкою оральних навичок:
 - тривожні розлади;
 - психотичні та гіперкінетичні синдроми.

Усі вищезазначені фактори можуть спричинити значну втрату макро- та мікроскладових дієти. Доведено, що правильна дієта сприяє поліпшенню харчового статусу, загального стану здоров'я дитини, досягненню кращих результатів терапії, зменшенню частоти госпіталізацій та тривалості перебування у стаціонарі.

Нутритивна терапія (дієтотерапія, нутритивна підтримка, або медичне харчування) передбачає ентеральне або парентеральне введення з лікувальною чи профілактичною метою харчових сумішей (енергетичних субстратів та азоту), що покривають поточні потреби пацієнтів, які не можуть харчуватися нормально або вживають недостатню кількість їжі. Європейське товариство дитячих гастроентерологів, гепатологів і нутриціологів (ESPGHAN) регулярно розробляє рекомендації щодо порядку проведення (способу, кількості, складових) нутритивної терапії для дітей.

Нутритивна терапія починається з модифікації раціону харчування з урахуванням симптомів захворювання. У разі необхідності проводиться ентеральне годування, введення суміші безпосередньо через шлунково-кишковий тракт (ШКТ; назогастральне чи назоеюнальне зондове годування, гастростома) або парентеральне годування (внутрішньовенно, через центральний або периферичний катетер). Перевага завжди надається найбільш фізіологічному методу харчової підтримки.

Індивідуальний план харчування для кожного пацієнта складається на підставі фізичального обстеження, оцінки медичного та нутритивного анамнезу, лабораторних показників і калориметрії. При оцінюванні нутритивного анамнезу важливо відтворити середньодобовий раціон харчування пацієнта за допомогою щоденника харчування, 24-годинного харчування або за методом Wellnavi (кількісно-якісний склад раціону, час годування та зміни в звичному харчуванні).

Вибір методу харчування залежить від функції ШКТ. Якщо функція ШКТ збережена і пероральне годування можливе, слід призначити корекцію плану харчування. У разі неможливості перорального годування (60-80% енергетичних потреб не можуть бути задоволені протягом десяти днів, тривалість перорального годування перевищує 4-6 годин на день, критерії за МУАС (середній обвід плеча, що є відображенням як м'язової маси, так і жирової тканини)/затримки росту), слід розглянути ентеральне годування через зонд (4-6 тижнів), а потім — через гастро- або єюностому (>4-6 тижнів). У разі порушення функції ШКТ показане повне парентеральне годування.



На потребах дітей із первинним імунodefіцитом (ПІД), а також труднощах надання ПМД таким хворим детально зупинилася **педіатр, дитячий імунолог, дитячий інфекціоніст, доцент кафедри педіатрії, імунології, інфекційних та рідкісних хвороб Міжнародного європейського університету (м. Київ), член правління ГО «Всеукраїнська асоціація дитячої імунології», член правління ГО «Рідкісні імунні захворювання», співзасновниця і віце-президентка ГО «Міжнародна міждисциплінарна асоціація медичних професіоналів», кандидат медичних наук Анна Хільфанова.** Спікерка представила результати опитування 73 осіб, метою якого було більше дізнатися про потреби дітей з ПІД, те, що найбільше хвилює їхніх батьків, а також виявити обізнаність щодо надання ПМД.

— В анкетуванні взяли участь пацієнти та їхні батьки з усіх областей України (за винятком тимчасово окупованого Криму). У структурі опитуваних переважали хлопчики (70%), середній вік дітей становив 9 років. Кожний третій пацієнт — мешканець Києва або обласного центру, 37% дітей на момент проведення опитування мешкали у сільській місцевості, що є вкрай важливим для планування форми ПМД. Більшість учасників мали такі нозологічні форми ПМД:

- дефіцит антитілоутворення — 23 дитини;
- комбінований імунodefіцит із синдромальними ознаками — 17 дітей;
- дефекти фагоцитозу — 10 дітей.

Згідно з результатами опитування, у 77% дітей перші прояви захворювання з'явилися впродовж перших трьох років життя. Для оцінювання потреби дитини у ПМД до анкети було включене запитання до батьків, чи мала дитина хоча б раз критичне погіршення стану (чи була «на порозі смерті»), пов'язане із захворюванням, на що 45,3% респондентів відповіли «так». Крім того, 10% батьків відзначили поступове або стрімке погіршення стану дитини із ПМД протягом останнього року. Причиною цього може бути наявність тяжкої форми ПМД, зокрема вродженої тяжкої нейтропенії, тяжкого комбінованого імунodefіциту або сімейного фагоцитарного лімфогістіоцитозу. Ситуація обтяжується наявністю можливих протипоказань до трансплантації кісткового мозку або відсутністю HLA-сумісного донора. До того ж у таких хворих наявний високий ризик фульмінантного перебігу інфекційних процесів, що є загрозою для життя. Погіршення стану дитини також може бути спричинене пізньою діагностикою на стадії незворотних змін або відсутністю необхідних лікарських засобів. Власне, ці 10% пацієнтів, за результатами опитування, і є тими, хто потребує ПМД.

Основними проблемами дітей із ПМД, про які повідомили батьки, були дефіцит маси тіла (32% дітей), неможливість контролювати інфекції (29%), виражена слабкість і втомлюваність (15%), рани, виразки й інші ураження шкіри (15%). Найбільшими тягарями для батьків є невтішний прогноз захворювання їхніх дітей, часті інфекції та біль, відставання у фізичному розвитку та проблеми із соціалізацією, а також потреба у постійному введених імуноглобуліну та прийомі ліків. Водночас самих дітей із ПМД, окрім болю та частих інфекцій, найбільше турбують обмеження у спілкуванні з однолітками, труднощі з навчанням та необхідність постійних візитів до лікарні. Частий біль (більше одного разу на тиждень, але не щодня) як один із провідних симптомів ПМД турбував кожную п'яту дитину. 18,6% дітей мали значне зниження активності (<60% за шкалою Ланскі), спричинене захворюванням, що свідчить про потребу у ПМД, однак лише двоє з 73 пацієнтів наразі отримують таку допомогу. Анкетування показало, що існує проблема з обізнаністю батьків щодо паліативної та хоспісної допомоги. Так, чверть опитаних батьків не розуміє поняття та суті ПМД. Тому лікарі-імунологи як найавторитетніші джерела інформації для 96% батьків шляхом імплементації методів ПМД можуть значно підвищити прихильність пацієнтів із ПМД до терапії.



Свою доповідь завідувач відділення трансплантації кісткового мозку Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» (м. Київ) Олександр Лисича присвятив актуальному питанню визначення показань до трансплантації кісткового мозку (ТКМ) та особливостям перебігу тяжких онкогематологічних захворювань.

— ТКМ — радикальний метод лікування злоякісних гематологічних захворювань, ПМД, метаболічної та орфанної патології. Існує два основних типи ТКМ: аутологічна (трансплантація власних стовбурових клітин

після мегадозової хімотерапії) та алогенна (трансплантація донорських стовбурових клітин хворому реципієнту). У 2019 році у світі понад 55% трансплантацій були проведені від неродинного донора, у 16% випадків — з приводу ПМД. ТКМ є стандартом лікування при тяжкому комбінованому імунodefіциті, мукополісахаридозі 1 типу (синдром Гурлера) та остеопетрозі.

Мукополісахаридоз 1 типу супроводжується накопиченням глікозаміногліканів (субстрати сульфату гепарану та дерматану) через дефіцит α -L-ідуронідази. Накопичення цих субстратів призводить до прогресуючої мультисистемної хвороби з широким спектром клінічних проявів. З 2003 року пацієнтам із синдромом Гурлера доступно проведення ферментозамісної терапії з використанням ларонідази. Однак найефективнішою є комбінована терапія (ларонідаза + алогенна трансплантація стовбурових клітин — алоТГСК), оскільки ларонідаза не проникає через гематоенцефалічний бар'єр, тому не впливає на симптоми неврологічної недостатності при мукополісахаридозі. Найкращих результатів лікування можна досягти впродовж першого року життя дитини з синдромом Гурлера. Вже до двох років у дитини розвиваються пахвинні або пупкові грижі, гепатоспленомегалія, гостра кардіоміопатія, пов'язана з ендокардіальним фіброеластозом, обструктивні захворювання дихальних шляхів, середній отит, катаракта й інші види патології.

Остеопетроз (мармурова хвороба, або хвороба Альберс-Шенберга) — узагальнена назва низки рідкісних генетичних захворювань, які характеризуються склерозом скелета. На сьогодні тільки алоТГСК є доведеним методом радикального лікування хворих на остеопетроз. Однак показання до алоТГСК розглядаються у кожному конкретному випадку, оскільки певні мутації, зокрема мутація у гені *OSTM1* та *RANKL*, при злоякісній формі остеопетрозу не піддаються корекції.

Доведена ефективність алоТГСК також у лікуванні пацієнтів із церебральною формою Х-аденолейкодистрофії (хвороба, яка характеризується демієлінізацією центральної нервової системи та погіршенням функції надниркових залоз). Важливо розуміти, що ТКМ не відновлює організм після завданого хворобою шкоди, а нівелює постійний пошкоджуючий фактор захворювання (за умови успішно проведеної ТКМ). Процедуру трансплантації слід виконати якнайшвидше після встановлення діагнозу та визначення показань. Пацієнтам, які мають задовільний соматичний стан і повністю сумісного донора, ТКМ проводять першочергово.

Своєчасно встановлений діагноз і продуктивна колаборація педіатра та вузькопрофільного спеціаліста можуть дати шанс на порятунок хворим дітям, особливо тим, хто потребує проведення ТКМ.



Дитячий лікар-онколог, завідувач дитячої онкологічної клініки Західноукраїнського спеціалізованого дитячого медичного центру (м. Львів) Роман Кізіма розкрив поняття «дитина у стадії ремісії», а також звернув увагу на важливість командної роботи онколога та педіатра.

— Коли ми кажемо про настання ремісії у онкохворої дитини? Клініцисти визначають дитину у стадії ремісії як ту, яка завершила протокольне лікування з приводу онкозахворювання та не має ознак рецидиву/продовження хвороби. Відповідно до терміна, що використовується у міжнародних клінічних дослідженнях, особа, якій діагностовано онкозахворювання у віці до 21 року, котра вижила протягом п'яти років з моменту встановлення діагнозу та не має ознак персистуючого захворювання, вважається дитиною з онкозахворюванням у стадії ремісії. Згідно з Cancer Survivors Office, пацієнт є онкоодужуючим (cancer survivor)

з моменту встановлення діагнозу та протягом усього подальшого життя.

Не існує двох однакових дітей у ремісії онкохвороби, кожна дитина потребує індивідуального підходу з боку команди лікарів. Однак існують патерни та спільна логістика допомоги, якої потрібно дотримуватися лікарям. Педіатри та сімейні лікарі відіграють ключову роль у подальшому спостереженні дітей з онкозахворюванням у стадії ремісії. Дані дослідження Р.С. Nathan та співавт. (2008) свідчать про те, що в середньому 81% лікарів первинної ланки спостерігають одну або двох онкоодужуючих дітей. Водночас 60% звернень пацієнтів у стадії ремісії до лікарів не потребують залучення онкоцентру. Згідно з даними канцер-реєстру, SJ Global та аудитів ВООЗ, загальна виживаність дітей із онкозахворюваннями становить 55-75%, при окремих нозологіях — 90-95% за відсутності критичних помилок на всіх етапах лікування. Якість життя дітей після проведеного лікування злоякісних пухлин багато у чому залежить від якості оглядів пацієнта та обстежень, а також від онконастороженості та координації дій лікарів.



«Пильність та небайдужість лікарів первинної ланки до ранніх ознак можливої онкопатології — ключ до вчасної діагностики та успішного подолання хвороби», — запевнила дитячий офтальмолог Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» (м. Київ) Леся Лисича. Вона розповіла про найпоширеніші пухлини ока у дітей та їх ранні симптоми, з якими можуть зіткнутися у своїй практиці педіатри та сімейні лікарі.

— Ретинобластома вважається орфанним серед орфанних захворювань, оскільки ця патологія зустрічається вкрай рідко серед дитячого населення України. Ретинобластома є другою за частотою пухлиною ока і найпоширенішою внутрішньоочною пухлиною, що уражає дітей віком до 15 років. За даними Національного канцер-реєстру України, у 2017 році зареєстровано 25 нових випадків захворювання на ретинобластоми, у світі цей показник склав 4351 без зміни динаміки станом на 2022 рік. Серед усіх форм ретинобластоми екстраокулярна (поширення пухлини за межі ока з інвазією тканин орбіти та можливим залученням суміжних ділянок, у тому числі інтракраніальних без та з регіонарними та/або віддаленими метастазами) найважче піддається лікуванню. Як правило, ретинобластома має прояви на ранній стадії розвитку, але дуже часто на ці ознаки не звертають уваги лікарі. Ось приклади перших проявів захворювання, які помічають батьки.

- ✓ Шість місяців тому мати побачила відблиск зіниці, коли дитина дивилася праворуч, але сказали, що таке трапляється й міне, при профогляді не виявили патології, а насправді — це ознака інтраокулярної ретинобластоми. Ця дитина проходила декілька офтальмологічних оглядів, але діагноз не був встановлений.
- ✓ Мати помічала, що у дитини наче щось впливає всередині ока, коли вона дивиться знизу догори, щось схоже на вату, але сказали, що все добре, — симптом ретинобластоми із проростанням у хоріоїдею.
- ✓ Під час пеленання дитини мати помітила помутніння та якийсь дивний блиск в оці, звернулася до лікаря, але її переконали, що все добре, — випадок інтраокулярної ретинобластоми з підвищеним внутрішньоочним тиском.

Слід пам'ятати, що при появі жовтого забарвлення зіниці (лейкокорії), поблискуванні в зіниці, каламутного погляду, «плаваючих тіл» або «вати» в оці, відсутності блиску очей та рожевого рефлексу слід невідкладно направити пацієнта на консультацію до офтальмолога. Педіатрів зобов'язали

перевіряти рожевий рефлекс у дітей віком від одного місяця до одного року під час кожного профілактичного огляду. Зараз існує навіть мобільний додаток Cradle, розроблений батьками дитини з ретинобластою, який за фотографіями проводить аналіз очей дитини та визначає наявність чи відсутність рожевого рефлексу.



Дитячий хірург Університетської клініки в Нансі (Франція) В'ячеслав Дидюк поділився досвідом взаємодії між лікарями первинної ланки та закладів вторинної допомоги у Європі.

— Ефективна комунікація сімейних лікарів і педіатрів з лікарями-спеціалістами — це запорука успіху у діагностиці та лікуванні пацієнтів.

Для пацієнтів у Франції немає істотної різниці в розмірі оплати послуг та якості надання медичної допомоги у державних і приватних закладах. Оплату візиту до лікаря на 65-80% покриває соціальне страхування, гарантоване державою для всіх громадян і резидентів. Різницю у вартості компенсує страхова компанія, із якою уклав договір пацієнт за власний кошт. Деякі регіони Франції, зокрема Ельзас, встановлюють локальні режими компенсації оплати медичних послуг (до 90% від їх вартості). Вартість візиту до педіатра у державній установі становить 26,50 євро (регулюється МОЗ Франції), натомість перший прийом вузького спеціаліста (дитячого хірурга) буде коштувати вдвічі дорожче (55 євро), а подальше спостереження — 35 євро. Допомога в усіх ургентних випадках надається безкоштовно, навіть якщо пацієнт не має страхового полісу.

Під час прийому дитини найважливішим для лікаря загальної практики або педіатра є вирішити, чи ситуація ургентна, чи варто направити дитину на плановий прийом до поліклініки? Як правило, коли пацієнт потрапляє на прийом до лікаря-спеціаліста, він вже має попередній діагноз, встановлений лікарем первинної ланки. У Франції лікар самостійно визначає час, потрібний на огляд одного пацієнта, зазвичай достатньо 15-30 хвилин. За цей час необхідно з'ясувати мотив звернення, зібрати скарги, анамнез життя та хвороби, провести огляд пацієнта, зробити висновок і прийняти рішення (попередній діагноз, чи потребує пацієнт ургентного втручання, чи необхідна консультація вузького спеціаліста).

Найпоширенішими видами патології хірургічного профілю у дітей, які потребують направлення до дитячого хірурга-уролога, є пахвинні та пупкові грижі, крипторхізм, мігруюче яєчко, фімоз, водянка яєчка, інфекції сечових шляхів і нічний енурез. За новими рекомендаціями, при мігруючому яєчку не потрібне оперативне втручання, але необхідні щорічні огляди пацієнта педіатром або дитячим хірургом до настання пубертатного періоду. При крипторхізмі хірургічні втручання проводяться після досягнення дитиною одного року, оскільки вважається, що до 12 місяців життя яєчко може опуститися у калитку. Дитина із фімозом до досягнення п'ятирічного віку не потребує направлення на прийом до дитячого хірурга, натомість вона постійно має бути під наглядом педіатра.

Найчастіше комунікація між сімейним лікарем/педіатром і профільним спеціалістом відбувається за допомогою професійної електронної пошти, рідше — шляхом офіційного листування та у телефонному режимі. Висновок хірурга з електронним підписом відсилається лікаря, який направив пацієнта, а копія (за потреби) — батькам або іншим спеціалістам. Кожен лікар у Франції має секретаря, який займається паперовою роботою, контактує з сімейними лікарями (за потреби передачі результатів додаткових аналізів тощо) та родичами пацієнтів.

Підготувала Дарина Чернікова



Переваги домашнього лікування кровотеч у пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії

Інгібіторна форма гемофілії (ІФГ) залишається однією з найбільших проблем сучасної гематології через складність корекції порушень гемостазу. Розвиток інгібіторів до введених концентратів факторів згортання унеможливує ефективне проведення замісної терапії. У таких випадках все частіше застосовують альтернативні варіанти гемостатичної терапії, зокрема препарати з обхідним (шунтуючим) механізмом дії. Найпоширенішими в клінічній практиці є рекомбінантний активований фактор VII (rFVIIa) та концентрат активованого протромбінового комплексу (КАПК). Ці засоби забезпечують надійне зупинення навіть масивних кровотеч при ІФГ, проте кожен з обхідних агентів має свої переваги та недоліки. У рамках науково-практичної конференції з міжнародною участю «Діагностика та лікування гематологічних захворювань: підведення підсумків 2023 року», яка відбулася 15-16 грудня, Олександра Василівна Сташин, доктор медичних наук, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України» (м. Львів) представила доповідь «Переваги домашнього лікування кровотеч у пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії».



О.В. Сташин

Гемофілія А і В – рідкісні порушення згортання крові, спричинені дефіцитом або відсутністю фактора згортання VIII (FVIII) або фактора IX (FIX) відповідно. Для пацієнтів з тяжкою формою гемофілії (вміст фактора згортання крові <0,01 МО/мл; <1% від норми) стандартною терапією має бути профілактичне введення замісного FVIII/FIX [1]. Незважаючи на значний прогрес у лікуванні гемофілії, досі не вирішена проблема виникнення ускладнень, одним з найсерйозніших із яких є розвиток ІФГ, що характеризується виробленням нейтралізуючих антитіл (інгібіторів) проти FVIII або FIX [2, 3]. ІФГ виникає у 20-30% пацієнтів з тяжкою формою гемофілії А, 5-10% пацієнтів з легкою та помірною формою гемофілії А та менш ніж у 5% пацієнтів з тяжкою формою гемофілії В [4]. Механізм ІФГ полягає в нейтралізації антитілами прокоагулянтної активності FVIII (при лікуванні гемофілії А) або FIX (при лікуванні гемофілії В) та порушенні гемостазу. Антитіла приєднуються до цих факторів, блокують їх функцію та стимулюють подальше продукування антитіл.

Наявність інгібіторів значно ускладнює перебіг гемофілії, підвищуючи ризик серйозних кровотеч, раннього початку прогресуючої артропатії, погіршення якості життя, а також призводячи до збільшення витрат на лікування [5-7]. Крім того, за наявності інгібіторів неможлива профілактична замісна терапія фактором згортання крові, що може збільшувати імовірність виникнення тяжких геморагій.

Якість життя пацієнта з ІФГ погіршується та підвищується рівень захворюваності й інвалідизації. Зниження якості життя пов'язане з інвалідизацією хворих, необхідністю сторонньої допомоги та використанням спеціальних пристосувань для поліпшення мобільності [8]. Це особливо помітно з віком. До факторів, що знижують якість життя, належать часті кровотечі, біль, проблеми з мобільністю, госпіталізації, вимушена відсутність на роботі та навчанні. Інтенсивні схеми лікування вимагають значних зусиль і можуть бути емоційно виснажливими. В опікунів дітей з ІФГ спостерігаються розчарування, ізоляція та загальне напруження. Отже, ІФГ чинить істотний негативний вплив на різні аспекти життя пацієнтів та їхніх сімей.

Сучасні стратегії керування ІФГ

У зв'язку з неефективністю замісної терапії факторами згортання тактика ведення пацієнтів з ІФГ істотно відрізняється. Важливим є раннє визначення інгібітора для спроби його ерадикації. Тестування

на наявність інгібітора для діагностики та подальшої ерадикації рекомендується проводити:

- після першої експозиції до факторів згортання;
- після тривалого (>5 днів) щоденного застосування факторів;
- при рецидивних кровотечах, незважаючи на адекватну терапію;
- за відсутності відповіді на адекватне лікування;
- при нижчій за очікувану відповіді на терапію;
- перед хірургічним втручанням;
- при неадекватній післяопераційній відповіді на терапію.

Сучасні підходи до терапії ІФГ базуються на клінічних рекомендаціях провідних міжнародних спільнот гематологів, зокрема Всесвітньої федерації гемофілії (World Federation of Hemophilia, WFH). За останньою версією настанови WFH (2020), при виборі тактики лікування слід враховувати низку чинників: титр інгібітора, попередню клінічну відповідь пацієнта на терапію, локалізацію та характер поточної кровотечі, а також наявність того чи іншого препарату в країні [10]. WFH чітко диференціює підходи до лікування залежно від того, чи є інгібітор низько- чи високоактивним. Ця класифікація базується на особливостях імунної відповіді організму пацієнта на повторні введення концентратів факторів згортання крові. За швидкого та вираженого підвищення титру інгібітора з його подальшим повільним зниженням говорять про високореагуючий інгібітор, тоді як поступова та неінтенсивна реакція свідчить про низькореагуючий інгібітор.

Наявні декілька незалежних стратегій лікування ІФГ: ерадикація інгібіторів або індукція імунної толерантності; профілактика кровотеч; лікування кровотеч препаратами шунтуючої дії. Відповідно до сучасних рекомендацій, у пацієнтів з низькореагуючим інгібітором для лікування гострих кровотеч застосовують концентрати FVIII у разі досягнення адекватного рівня фактора у крові. За такої терапії необхідний ретельний моніторинг клінічного ефекту, оскільки може виникнути потреба у вищих, ніж зазвичай, дозах для ефективного гемостазу.

Натомість за наявності високого рівня/високореагуючого інгібітора рекомендовано застосовувати препарати шунтуючої дії – rFVIIa та КАПК – з метою лікування кровотеч (табл.) [9, 10]. Найчастіше в клінічній практиці використовують rFVIIa та КАПК, які забезпечують надійне зупинення навіть масивних кровотеч, проте кожен з цих обхідних агентів має свої переваги та недоліки.

Безпека й ефективність обхідних агентів при ІФГ

Наявні результати клінічних досліджень свідчать, що rFVIIa й КАПК продемонстрували високу здатність зупинити масивні кровотечі у 80-90% випадків [11, 12]. Проте у низці досліджень зазначено певні переваги rFVIIa порівняно з КАПК. Зокрема, rFVIIa має вищу ефективність і забезпечує швидше настання гемостазу; його введення супроводжується нижчим ризиком тромботичних ускладнень, відсутністю ризику розвитку інгібіторів, є простим і зручним.

У рандомізованому багатоцентровому дослідженні G. Young та співавт. оцінювали ефективність і безпеку застосування rFVIIa (за двома різними сліпими схемами дозування) та КАПК для досягнення гемостазу у пацієнтів з гемофілією А й В при суглобових кровотечах в умовах домашнього лікування [13]. Пацієнти отримували лікування за кожною з трьох схем в одній з шести можливих послідовностей: 270 мкг/кг⁻¹ rFVIIa у 0-ву годину + плацебо у 3-тю і 6-ту години, 90 мкг/кг⁻¹ rFVIIa у 0-ву, 3-тю і 6-ту години і 75 ОД⁻¹ КАПК у 0-ву годину. Ефективність оцінювали за потребою в додаткових гемостатиках протягом 9 годин і за допомогою нового алгоритму глобальної відповіді. Згідно з отриманими результатами, частка пацієнтів групи rFVIIa 270 мкг/кг⁻¹, які потребували додаткового застосування гемостатичних агентів протягом 9 годин, була значно меншою (8,3%), ніж у групі КАПК (36,4%; p=0,032). Частка пацієнтів групи rFVIIa 90x3 мкг/кг⁻¹, які потребували таких препаратів (9,1%), також була меншою порівняно з групою КАПК. Цей результат наближався до статистичної значущості, але не досягав її (p=0,069). В обох групах rFVIIa зафіксовано подібне використання гемостатичних препаратів (8,3 і 9,1% епізодів для груп rFVIIa 270 мкг/кг⁻¹ і rFVIIa 90x3 мкг/кг⁻¹ відповідно).

Таблиця. Титр інгібітора та рекомендації щодо лікування

Титр (БО/мл)	Інтерпретація	Рекомендована терапія
<0,6	Не виявлено	-
Від 0,6 до <5	Низький титр/низькореагуючий інгібітор	Концентрати FVIII
≥5	Високий титр/високореагуючий інгібітор	rFVIIa КАПК rFVIII

БО – одиниці Бетезда.

Не було зафіксовано ніяких тромботичних проявів. Отже, результати дослідження G. Young та співавт. продемонстрували, що одноразова доза rFVIIa 270 мкг/кг⁻¹ є такою ж безпечною й ефективною, як і доза rFVIIa 90x3 мкг/кг⁻¹, і може розглядатися як потенційно ефективніша альтернатива КАПК для лікування суглобових кровотеч у пацієнтів з ІФГ [13].

У проспективному багатонаціональному дослідженні SMART-7™ (NCT01220141) вивчали безпеку й ефективність rFVIIa у пацієнтів з ІФГ А або В в умовах клінічної практики [14]. Загалом у дослідженні було проліковано 538 кровотеч монотерапією rFVIIa: 507 (94,2%) зупинилися, 27 (5,0%) сповільнилися і 4 (0,7%) залишилися без змін/погіршилися. В аналізі постфактум, в якому дані були розділені за часом до першого лікування на 3 групи, найкраща гемостатична відповідь (96,5%) спостерігалася, коли лікування rFVIIa було розпочато за ≤1 год після початку кровотечі. Ефективність також була високою (93,1%) для кровотеч, пролікованих протягом від >1 до ≤4 год від початку, і знижувалася для тих, що були проліковані через >4 год після початку (87,3%, що становить 13,1% кровотеч). Раннє лікування (протягом ≤1 год) монотерапією rFVIIa було ефективним як при суглобових, так і м'язових кровотечах (96,2 і 97,3% відповідно).

Тобто результати дослідження SMART-7™ демонструють вищу ефективність раннього лікування rFVIIa: 96,5% кровотеч були зупинені, якщо лікування було розпочато протягом ≤1 год після їх початку; ефективність залишалася високою (93,1%) у разі лікування кровотеч тривалістю від >1 до ≤4 год. Загальна ефективність становила >87% у пролікованих кровотечах упродовж >4 год після їх початку [14]. Тому варто віддати перевагу домашньому лікуванню пацієнтів з ІФГ.

Метою постфактум субаналізу дослідження SMART-7™ було оцінити безпеку й ефективність застосування в клінічній практиці rFVIIa у пацієнтів з гемофілією А або В та інгібіторами [15]. У дослідженні було проведено підгруповий аналіз 482 епізодів кровотеч, які відповідали таким критеріям: наявна оцінка ефективності, відомий час початку кровотечі, введення препарату та час до першого введення.

Зафіксована найвища ефективність лікування у пацієнтів, яким вводили препарат упродовж першої години кровотечі.

Результати продемонстрували високу ефективність rFVIIa: більшість епізодів кровотеч, при яких використовували монотерапію rFVIIa, були проліковані протягом 1 год після їх початку (318/482; 66%), 96,5% (307/318) із них були ефективно проліковані (тобто кровотеча зупинилася). Гемостатична ефективність залишалася високою для епізодів кровотеч, при яких лікування розпочинали упродовж від 1 до 4 год після їх початку, в 94/101 (93,1%) епізодах лікування було ефективним. Отже, результати цього дослідження свідчать про високу ефективність rFVIIa у клінічній практиці, особливо за умови раннього початку лікування [15].

У багатоцентровому проспективному спостережному дослідженні K. Cavakli та співавт. оцінювали безпеку й ефективність застосування rFVIIa у пацієнтів з гемофілією А або В [16]. Первинною кінцевою точкою була безпека (розвиток антитіл до фактора VII та зниження ефективності rFVIIa); вторинні кінцеві точки: характеристики кровотеч та ефективність гемостазу після введення rFVIIa. Відповідно до отриманих результатів, з 1415 днів експозиції для лікування 618 епізодів кровотеч не виявили розвитку інгібіторів до FVII, що підтверджує відсутність ризику розвитку інгібіторів на фоні застосування rFVIIa. Загалом лікування, яке включало rFVIIa, було ефективним для зупинення 93,6% з 609 епізодів кровотеч.

Отже, наявні дані переконливо свідчать про те, що rFVIIa є ефективним і безпечним препаратом для лікування гострих кровотеч при ІФГ, особливо за умови раннього початку його застосування.

Препарат rFVIIa випускається у порошку, потребує розведення за допомогою розчину, що додається у упаковці. Швидкість введення препарату 2-5 хвилин. Натомість КАПК потребує повільного болюсного введення. Тривалість такої маніпуляції може становити до 45 хвилин, що досить незручно для домашнього застосування у разі ургентного стану при кровотечі.

Оптимізація витрат на лікування ІФГ

ІФГ залишається однією з найбільш економічно обтяжливих для систем охорони здоров'я у світі. Так, у США середньорічні прямі витрати на лікування одного пацієнта з інгібіторами перевищують 1 млн доларів [17]. У країнах Європи цей показник також є доволі високим – близько 500 тис. євро [18]. В Україні ситуація ускладнюється недостатнім фінансуванням галузі охорони здоров'я й обмеженістю ресурсів.

Спонтанна кровотеча при ІФГ – гострий стан, який вимагає термінових заходів гемостазу. Зазвичай на зупинення такої кровотечі відводиться декілька годин. У складних випадках або за відсутності підходящого препарату ситуація ускладнюється продовженням кровотечі, що потребує госпіталізації та застосування альтернативних засобів. Отже, при гострій кровотечі некоректно говорити про повний курс лікування чи кількість повторюваних курсів. Утім впродовж року у пацієнтів з інгібіторами в середньому трапляється близько 0,8 епізоду спонтанних кровотеч на тлі профілактичної терапії, відповідно, економічний тягар лікування ІФГ є колосальним. Тому проблема забезпечення економічної доступності сучасних методів лікування пацієнтів з ІФГ є надзвичайно гострою як у світовому масштабі, так і в Україні. Для вирішення цієї проблеми необхідний пошук оптимальних з позиції вартості й ефективності підходів до терапії, зокрема шляхом порівняльної оцінки різних схем лікування.

З цією метою було проведено аналіз, результати якого продемонстрували переваги клінічного ефекту (частка пацієнтів, які досягли гемостазу без необхідності використання додаткових лікарських препаратів впродовж 9 годин від першого введення лікарського засобу) при застосуванні rFVIIa (більше 90%) порівняно із КАПК (63,64%). [19]. Відповідно потреба у госпіталізації та додатковому лікуванні пацієнтів, які не досягли гемостазу на тлі введення КАПК, на 26% більша порівняно з rFVIIa. А отже, ці пацієнти потребують введення альтернативного лікарського засобу (rFVIIa) для продовження лікування та подальшої зупинки кровотечі, що в свою чергу збільшує загальну тривалість та вартість одного курсу лікування.

Крім того, своєчасне зупинення кровотеч на амбулаторному рівні запобігає розвитку тяжких деструктивних змін у суглобах, що потребують госпіталізації та дорогого хірургічного лікування (артропластика, ендопротезування).

Висновки

ІФГ залишається складною терапевтичною проблемою через обмежену ефективність стандартної замісної терапії факторами згортання. Ключовим завданням є максимально швидке зупинення спонтанних кровотеч, що дозволяє запобігти розвитку тяжких наслідків. За результатами клінічних досліджень і даних клінічної практики, rFVIIa має переваги перед альтернативними засобами завдяки вищій швидкості настання гемостазу. Це дозволяє

зменшити потребу у подальшій терапії та госпіталізації пацієнтів. Кожен додатковий випадок ефективного зупинення кровотечі на амбулаторному рівні шляхом введення rFVIIa асоціюється з меншими витратами при подальшій госпіталізації порівняно з альтернативним лікуванням.

Отже, з огляду на доведену високу ефективність та економічну доцільність, rFVIIa має бути вдома у пацієнтів з ІФГ та в кабінетах сімейних лікарів для введення у перші хвилини кровотечі. Це дозволить швидше її зупинити, знизити потребу в подальшій госпіталізації пацієнтів і розвиток ускладнень.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала **Анна Хиць**

НовоСевен®

Успіх говорить сам за себе³⁻²⁰



«Я знаю чим скористатись для зупинки кровотечі.»^{1, 2, †}



ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу НОВОСЕВЕН® (NOVOSEVEN®)
Регістраційне посвідчення № UA/5178/01/04 № UA/5178/01/05

Посилання: 1. ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу НОВОСЕВЕН® (NOVOSEVEN®) наказ МОЗ України №1517 від 25.08.2023. 2. Maahs J et al. J Blood Med. 2014;5:153-156. 3. Neufeld EJ et al. Blood Rev 2015;29(5):534-541. 4. Santagostino E et al. Thromb Haemost 2006;4(2):367-371. 5. Neufeld EJ et al. Pediatr Blood Cancer 2013;60(7):1178-1183. 6. Pruthi RK et al. Thromb Haemost 2007;98(4):726-732. 7. Shapiro AD et al. Thromb Haemost 1998;80(5):773-778. 8. Parameswaran R et al. Haemophilia 2005;11(2):100-106. 9. Hay CR et al. Thromb Haemost 1997;7(8):1463-1467. 10. Amano K et al. Haemophilia 2016;23(1):50-58. 11. Baudo F et al. Blood 2012;120(1):39-46. 12. Borel-Derlon A et al. Haemophilia 2016;22 Suppl 4:3-138. Poster PO-W-4. 13. Sumner MJ et al. Haemophilia 2007;13(5):451-461. 14. Lentz SR et al. J Blood Med 2014;5:1-3. 15. Sun B et al. Br J Haematol 2019. doi: 10.1111/bjh.16128. [Epub ahead of print]. 16. Pardos-Gea J et al. Haemophilia 2018;24(3):e163-e166. 17. Tiede A, Worster A. Ann Hematol 2018;97(10):1889-1901. 18. Abshire T, Kenet G. Haemophilia 2008;14(5):898-902. 19. Rexen P et al. TH Open 2019;3:e45-e49. 20. Pollard D et al. J Haem Pract 2017;4(1):1-5.

† Зупинка кровотечі у пацієнтів відповідно до інструкції для медичного застосування лікарського засобу НОВОСЕВЕН® (NOVOSEVEN®) наказ МОЗ України №1517 від 25.08.2023.¹

* НовоСевен® Рекombінантний фактор VII активований. ** Ново Нордиск. Зображений лікар не є справжнім. Зображення використовується лише для створення образу

ТОВ «Ново Нордиск Україна», вул. Болсуновська, 13-15, м. Київ, 01014, Україна.
Телефон: (044) 389 44 00, факс: (044) 389 44 01.
www.novonordisk.ua | www.novonordisk.com | www.diabet.org.ua



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.



Едоксабан для лікування онкоасоційованої венозної тромбоемболії

Результати рандомізованого дослідження Hokusai VTE Cancer

Продовження. Початок у № 4(83), с. 17.

Hokusai VTE – міжнародне багатоцентрове відкрите рандомізоване дослідження, в якому порівнювали застосування двох режимів антикоагулянтної терапії – прямих пероральних антикоагулянтів (ПрПАК) та низькомолекулярного гепарину (НМГ) – протягом щонайменше 6 міс і до 12 міс. У дослідження включали дорослих хворих за наявності у них гостро виниклого тромбозу глибоких вен (як з клінічними проявами, так і з виявленими під час обстеження) з локалізацією в підколінній, стегновій, клубовій або нижній порожнистій вені; за наявності гостро виниклої емболії легеневої артерії із залученням сегментарних або проксимальних легеневих артерій. Пацієнтів розподілили в групу застосування НМГ протягом щонайменше 5 днів із подальшим призначенням едоксабану по 60 мг 1 раз на день (група едоксабану) або групи підшкірного введення дальтепарину по 200 МО/кг маси тіла 1 раз на день упродовж 1 міс із подальшим введенням дальтепарину по 150 мг/кг (група дальтепарину). Первинні результати дослідження опубліковані в першій частині огляду (<https://health-ua.com/article/74941-edoksaban-dlyalkuvannya-onkoasotsjovanovenozno-tromboembolii>), у цій частині представлені вторинні результати дослідження.

Вторинні результати

Вторинні результати дослідження Hokusai VTE згруповані у таблиці. Рецидив венозної тромбоемболії (ВТЕ) стався у 41 (7,9%) пацієнта групи едоксабану і 59 (11,3%) пацієнтів групи дальтепарину (різниця в ризику -3,4 процентного пункту; 95% довірчий інтервал – ДІ – від -7,0 до 0,2; відношення ризиків – ВР – 0,71 (95% ДІ 0,48-1,06; $p=0,09$)). Значуща кровотеча виникла у 36 (6,9%) пацієнтів групи едоксабану і 21 (4,0%) пацієнта групи дальтепарину (різниця в ризику

2,9 процентного пункту; 95% ДІ 0,1-5,6; ВР 1,77 (95% ДІ 1,03-3,04; $p=0,04$)).

Час до розвитку рецидиву ВТЕ та значущої кровотечі протягом загального періоду дослідження показаний на рисунку. Смерть настала у 206 (39,5%) пацієнтів групи едоксабану і 192 (36,6%) пацієнтів групи дальтепарину.

Аналіз даних підгруп

Не було статистично значущих взаємодій між підгрупою та лікуванням, за винятком підгруп, визначених залежно

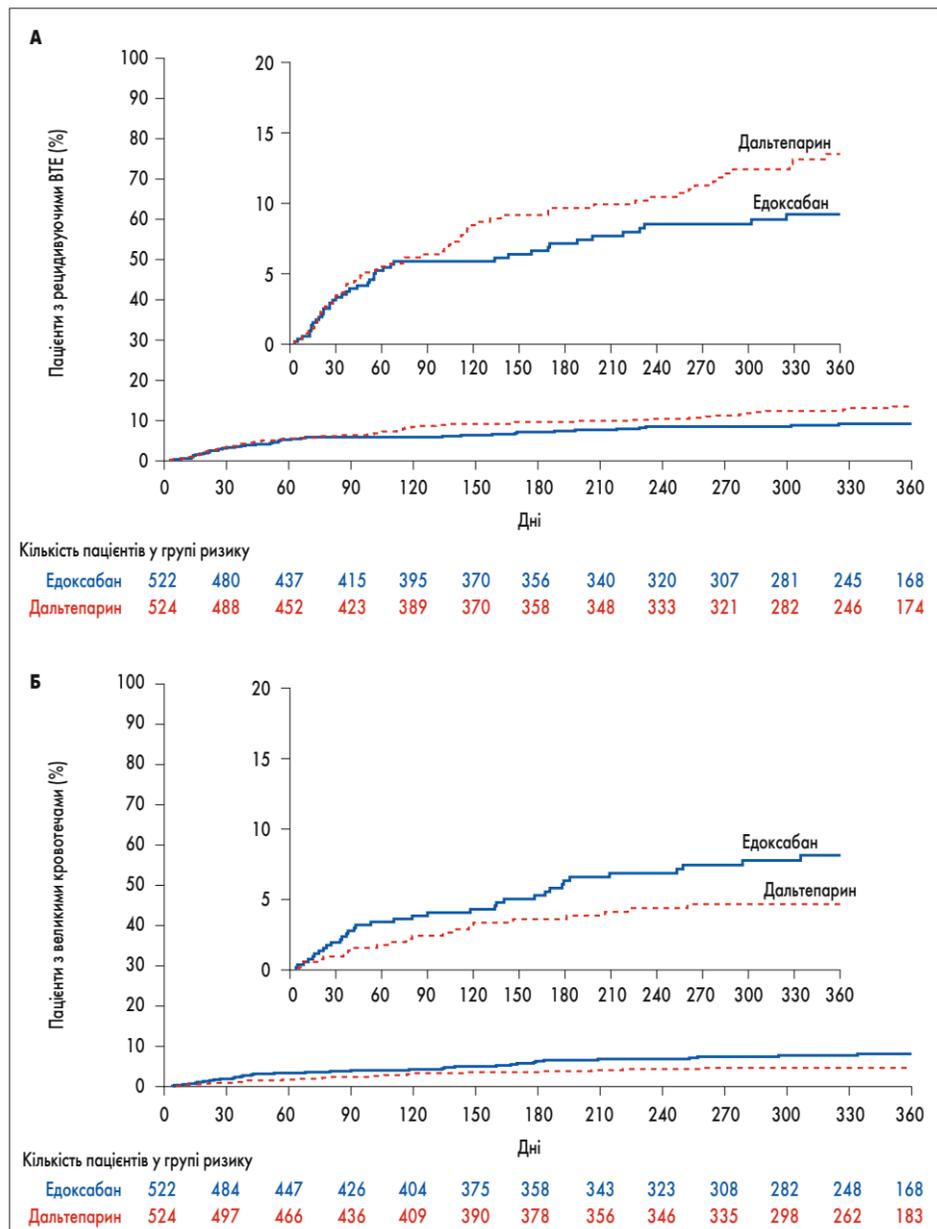


Рис. Кумулятивна частота подій за Капланом – Меєром для рецидивуючих ВТЕ (А) і великих кровотеч (Б). На вставках показано ті самі дані на збільшеній осі у

Таблиця. Клінічні результати протягом загального періоду дослідження*			
Результат	Едоксабан (n=522)	Дальтепарин (n=524)	ВР (95% ДІ)
Вторинні результати, кількість (%)			
Рецидив ВТЕ, кількість (%)	41 (7,9)	59 (11,3)	0,71 (0,48-1,06)
Рецидив тромбозу глибоких вен, кількість (%)	19 (3,6)	35 (6,7)	0,56 (0,32-0,97)
Рецидив ТЕЛА, кількість (%) [†]	27 (5,2)	28 (5,3)	1,00 (0,59-1,69)
Значні кровотечі, кількість (%)	36 (6,9)	21 (4,0)	1,77 (1,03-3,04)
Тяжкість значної кровотечі серед тих, хто мав велику кровотечу, кількість/загальна кількість (%) [‡]			
Категорія 1	0	0	
Категорія 2	24/36 (66,7)	8/21 (38,1)	
Категорія 3	12/36 (33,3)	12/21 (57,1)	
Категорія 4	0	1/21 (4,8)	
Клінічно значущі невеликі кровотечі, кількість (%) [§]	76 (14,6)	58 (11,1)	1,38 (0,98-1,94)
Великі або клінічно значущі невеликі кровотечі, кількість (%) ^{§*}	97 (18,6)	73 (13,9)	1,40 (1,03-1,89)
Смерть з будь-якої причини, кількість (%)	206 (39,5)	192 (36,6)	1,12 (0,92-1,37)
Вживаність без подій, кількість (%)	287 (55,0)	296 (56,5)	0,93 (0,77-1,11)

ТЕЛА – тромбоемболія легеневої артерії.
^{*}Загальний період дослідження визначався як час з моменту рандомізації до кінця 12 місяців або до кінця дослідження, незалежно від тривалості лікування кожного пацієнта.
[†]Жоден пацієнт у жодній із груп не мав підтвердженої фатальної ТЕЛА. Всього 6 пацієнтів у групі едоксабану і чотири пацієнти у групі дальтепарину мали незрозумілу смерть, для якої не можна було виключити ТЕЛА як причину.
[‡]Тяжкість великої кровотечі при клінічній презентації визначалася незалежним клінічним комітетом з подій (члени якого не знали про призначене лікування) за такими заздалегідь визначеними категоріями: категорія 1 включала випадки кровотеч, що не вважалися клінічною невідкладною ситуацією; категорія 2 включала випадки кровотеч, які не можна було класифікувати в жодну з інших категорій, оскільки вони потребували деякого лікування, але не вважалися клінічною невідкладною ситуацією; категорія 3 включала випадки кровотеч, що вважалися клінічною невідкладною ситуацією, такі як кровотеча з гемодинамічною нестабільністю або внутрішньочерепна кровотеча з неврологічними симптомами; категорія 4 включала випадки кровотеч, які призвели до смерті до або майже відразу після того, як пацієнт потрапив до лікарні [12].
[§]Клінічно значуща невелика кровотеча визначалася як явна кровотеча, яка не відповідала критеріям великої кровотечі, але була пов'язана з використанням медичного втручання, контактом з лікарем, перериванням призначеного лікування, дискомфортом або порушенням повсякденної активності.
^{*}Для пацієнтів, які мали більше однієї події, рахувалася тільки перша подія.
^{||}Вживаність без подій визначалася як відсутність рецидиву ВТЕ, великої кровотечі та смерті.

від того, чи мав пацієнт гастроінтестинальний рак на момент рандомізації. У пацієнтів з гастроінтестинальним раком була більша ймовірність підвищення ризику кровотечі під час лікування едоксабаном, ніж дальтепарином ($p=0,02$ для взаємодії в популяції безпеки).

Найпоширенішими небажаними явищами були прогресування новоутворення та пневмонія; для кожного з цих явищ у двох групах лікування частота була подібною.

Висновки

Отже, за результатами дослідження Hokusai VTE Cancer, в якому брали участь пацієнти з переважно поширеним онкологічним захворюванням і гострою симптоматичною або випадково виявленою ВТЕ, лікування фіксованою разовою дозою перорального едоксабану протягом 12 місяців не поступалося підшкірному введенню дальтепарину щодо позитивного результату при рецидивуючій ВТЕ.

Частота рецидивуючих ВТЕ була нижчою при застосуванні едоксабану, ніж дальтепарину (7,9 і 11,3% відповідно; ВР 0,71; 95% ДІ від 0,48 до 1,06; $p=0,09$), через нижчу частоту рецидивуючих симптоматичних тромбозів глибоких вен при застосуванні едоксабану (таблиця). Частота рецидивуючих ВТЕ через 6 місяців у групі дальтепарину в цьому дослідженні, що становила 8,8%, узгоджується

з частотою рецидивуючих ВТЕ у попередніх дослідженнях за участю пацієнтів з онкологічними захворюваннями [4, 16].

Частота великих кровотеч була значно вищою при використанні едоксабану, ніж дальтепарину (6,9 і 4,0% відповідно; ВР 1,77; 95% ДІ 1,03-3,04; $p=0,04$). Ця різниця в основному була зумовлена вищою частотою кровотеч з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту при застосуванні едоксабану. Цей висновок узгоджується з результатами попередніх досліджень щодо ПрПАК [11]. Збільшення частоти значних шлунково-кишкових кровотеч з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту відбувалося переважно у пацієнтів з гастроінтестинальним раком. Однак частота тяжких великих кровотеч (категорії 3 або 4; див. таблицю) була подібною при застосуванні едоксабану та дальтепарину.

Таким чином, у дослідженні Hokusai VTE Cancer було виявлено, що у пацієнтів з ВТЕ, асоційованим з онкологічним захворюванням, едоксабан не поступався дальтепарину щодо комбінованого впливу на результат рецидивуючої ВТЕ або великої кровотечі.

Реферативний огляд Raskob G.E. et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. N Engl J Med. 2018 Feb 15; 378(7): 615-624.
DOI: 10.1056/NEJMoa1711948.

Підготувала Анна Хиць

Нові стандарти лікування гострої лімфобластної лейкемії у дітей: зміни клінічної практики для досягнення повної ремісії

Гостра лімфобластна лейкемія (ГЛЛ) залишається найпоширенішим онкогематологічним захворюванням дитячого віку, незважаючи на досягнуті успіхи в лікуванні та покращені показники виживаності пацієнтів. Тому сьогодні пріоритетним завданням онкогематології є впровадження у клінічну практику сучасних протоколів терапії ГЛЛ у дітей на основі новітніх даних і рекомендацій провідних міжнародних фахових спільнот.



Про те, як саме змінити результати лікування ГЛЛ дотримання нових стандартів лікування та протоколів, розповів дитячий лікар-гематолог, завідувач відділення дитячої онкології, гематології та імунології

Першого медичного об'єднання Львова Михайло Васильович Адиров.

— Незважаючи на досягнуті успіхи в терапії та 5-річну виживаність на рівні 80-90%, проблема оптимізації лікування ГЛЛ не втрачає своєї актуальності. Одним з основоположних у лікуванні дітей з ГЛЛ став протокол Асоціації дитячої гематології та онкології (AIEOP) та групи Берлін-Франкфурт-Мюнхен (BFM) 2000 року. Саме ця версія лягла в основу всіх подальших оновлень протоколу AIEOP-BFM на підставі 10-річних даних і спостережень за пацієнтами. Що стосується сучасних підходів до лікування ГЛЛ в Україні, то в листопаді 2023 року затверджений національний стандарт/протокол медичної допомоги дітям з ГЛЛ з урахуванням новітніх рекомендацій AIEOP-BFM та інших провідних фахових спільнот.

Остання версія протоколу AIEOP-BFM датується 2017 роком та включає частину даних і результатів із попередніх версій. Перше, що ми імплементували з цього протоколу в національний стандарт з лікування ГЛЛ, — чотири варіанти індукційного лікування: протоколи IA, IA-CMP, IA' та IA-DEXA, які враховують імунофенотипові особливості захворювання, швидкість кліренсу бластних клітин, дають змогу зменшити кількість інфекційних ускладнень, що є першим прецедентом індивідуалізованої, але стандартизованої терапії ГЛЛ у дітей в нашій країні.

Протокол IA — стандартний протокол індукційної терапії при ГЛЛ, що включає застосування вінкристину, доксорубіцину, пегільованої аспарагінази (пегаспаргази, Онкаспар®*) і преднізолону. Модифікованою версією стандартного протоколу IA є IA-CMP, яка передбачає додавання циклофосфаміду на 10-й день. IA-CMP застосовується для пацієнтів з Т-клітинною ГЛЛ при відсутності хорошої відповіді на введення преднізолону.

Альтернативним варіантом індукційної терапії з використанням дексаметазону замість преднізолону є протокол DEXA, який призначається пацієнтам

з Т-клітинною ГЛЛ за умови хорошої відповіді на преднізолонуву профазу. Доведено покращення виживаності без прогресування (ВБП) у цій групі.

Таким чином, нові національні стандарти та протоколи дають змогу оптимізувати підходи до терапії пацієнтів з ГЛЛ.

Одним з важливих питань, яке потрібно брати до уваги в контексті лікування дітей з ГЛЛ, є застосування препаратів аспарагінази. Результати попередніх досліджень продемонстрували, що будь-яке порушення на етапі лікування, пов'язане з дефіцитом аспарагінази, тобто або невведення доз внаслідок токсичності, або редукція доз, або алергічна реакція, або наявність «тихої» інактивності (silent inactivation) аспаргази, значно впливають на ВБП.

Саме тому всі дослідницькі групи у світі перейшли на використання пегаспаргази як препарату першої лінії у фазах індукційного лікування і післяіндукційного лікування, оскільки саме тривалість і стабільність деплеції аспарагіну визначає фактично ефективність застосування препаратів аспарагінази, а з препаратами короткої дії цього іноді складно досягнути.

Дослідницька група ALL NOPHO в 2008 р. присвятила основну увагу вивченню впливу пегаспаргази на виживаність пацієнтів. У цьому дослідженні виконано широку молекулярну генетичну стратифікацію, яку також було включено в національний протокол. Результати дослідження ALL NOPHO продемонстрували, що основою ефективності препаратів аспарагінази є тривалий ефект деплеції аспарагіну.

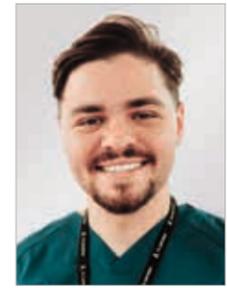
Дослідники також звернули увагу на токсичність аспарагінази. Відповідно до отриманих даних, токсичність статистично неістотно відрізнялася від такої інших препаратів. Проте у пацієнтів ≥10 років був наявний вищий ризик розвитку тромботичних ускладнень, що вказує на необхідність профілактичних заходів у цій віковій групі.

Пегільована аспарагіназа в пріоритеті всіх дослідницьких груп, оскільки вирізняється тривалою дією. Відповідно до сучасних даних, при застосуванні пегаспаргази її активність зберігається до 18-го дня, тобто на 14-й день терапії буде отримана деплеція аспарагіну. Ще одним важливим компонентом, за даними Австралійського звіту про лікарський засіб (Australian Public Assessment Report for pegaspargase), є пегіляція, яка фактично знижує імуногенність молекули і дає змогу запобігти «тихій» інактивності.

Відповідно до національного стандарту/протоколу, препаратом першого вибору для індукційної терапії ГЛЛ у дітей є пегільована аспарагіназа (пегаспаргаза, Онкаспар®). Цей препарат найчастіше використовується як в індукційній, так і постіндукційній фазах лікування у пацієнтів із вперше діагностованим ГЛЛ, які проходять лікування у США і Західній Європі.

Це пов'язано з тривалішим періодом напіввиведення та вищою ефективністю порівняно з нативними формами аспарагінази. Лише у разі виникнення тяжкої складної реакції для порятунку пацієнта, потрібно переходити на аспарагіназу ервінія кризантемі (рис.). При розвитку очікуваних проявів токсичності, які вказують на активність препарату

(коагулопатія, гепатотоксичність, гіпертригліцеридемія, тромботичні ускладнення), пегаспаргазу не відмінюють, але посилюють супутню терапію. Виняток — розвиток гострого панкреатиту, який є показанням до припинення терапії будь-якою формою аспарагінази. Описано успішне застосування протоколів прискореної десенсибілізації до пегаспаргази на основі використання високих розведень препарату.



Сучасні підходи до керування профілем токсичності при терапії пегаспаргазою розкрив дитячий лікар-гематолог Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» (м. Київ) **Олександр Андрійович Істомін.**

— Відповідно до сучасних даних, у тому числі даних Групи дитячої онкології (Children's Oncology Group), впровадження пегільованої форми аспарагінази в лікування ГЛЛ значно збільшило виживаність пацієнтів. Пегаспаргаза — фермент, який використовується для лікування ГЛЛ і лімфом. Пегаспаргазу призначають у дозі 2500 ОД/м² площі поверхні тіла. Механізм дії цього ензиму пов'язаний з його здатністю повністю виснажити аспарагін протягом 24 тижнів. Як наслідок — лейкемічні клітини, які втрачають аспарагін, втрачають і можливість синтезувати білок та зазнають апоптозу. Фармакокінетичні та фармакодинамічні дані свідчать, що аспарагіназа посилює хімотерапевтичні ефекти інших агентів.

Сьогодні на фармацевтичному ринку України й світу доступні декілька форм аспарагінази, зокрема пегаспаргаза, кризантаза та аспарагіназа ервінія кризантемі рекомбінантна. Кожна з форм аспарагінази має певні характеристики, зокрема, доступність і період напіввиведення.

Так, найдовшим періодом напіввиведення характеризується пегаспаргаза (Онкаспар®) — від 5,5 до 8,0 дня. Пегаспаргаза визначена як препарат пролонгованої дії, отже, вплив цього лікарського засобу буде набагато довшим, а потреба у введенні — меншою.

Наприклад, у США на даний момент перестали використовувати L-аспарагіназу через те, що пегаспаргаза є першою лінією терапії, має меншу токсичність та довшу тривалість дії.

Менеджмент токсичних ускладнень є ключовим фактором в отриманні пацієнтом з ГЛЛ необхідного обсягу лікування.

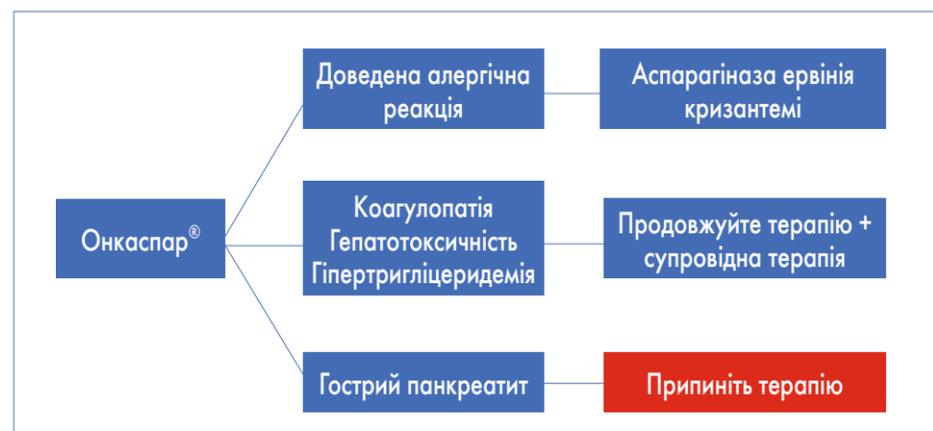


Рис. Алгоритм корекції лікування ГЛЛ при використанні пегаспаргази (Онкаспар®)

* В Україні пегільована аспарагіназа зареєстрована за торговою назвою Онкаспар®. Показання, протипоказання, спосіб застосування та дози, особливі групи пацієнтів, особливості застосування, побічні реакції тощо — повну інформацію дивіться в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Онкаспар®. P/n № UA/18776/01/01, наказ МОЗ України № 1768 від 20.08.2021, зміни внесені наказом МОЗ України № 2258 від 15.12.2022.

Відповідно до сучасних рекомендацій, сьогодні пегаспаргаза визначається як перша лінія терапії ГЛЛ. Аспарагіназа каталізує розпад L-аспарагіну до L-аспарагінової кислоти й аміаку в лейкоцитних клітинах, що призводить до апоптозу клітин, які залежать від аспарагінового циклу. Пегільована форма аспарагінази (Онкаспар®) має пролонговану дію, забезпечує кращу активність аспарагінази в крові, зменшує імуногенність порівняно з іншими формами аспарагінази. Токсичність, спричинена аспарагіназою, виникає через різні механізми. Сучасні дані демонструють, що ефективність та, відповідно, токсичність аспарагінази прямо асоціюються з активністю ензиму в сироватці крові: чим вища активність, тим вищий ефект і більші токсичні прояви.

Пегаспаргаза має низку переваг порівняно з нативними формами, в тому числі триваліший період напіввиведення, що забезпечує стійкішу деплецію аспарагіну, вищу ефективність, підтвержену в клінічних дослідженнях, порівняно з іншими формами аспарагінази, значно меншу імуногенність і ризик «тихої» інактивності, а також менш виражений профіль токсичності.

Нещодавно презентовані результати дослідження S. Gupta та співавт. (2020), у якому оцінювали токсичні ускладнення при терапії пегаспаргазою. Відповідно до отриманих даних, припинення прийому доз аспарагінази пов'язане з нижчою ВБП.

Аспарагіназа є чужорідним білком, тому ризик розвитку реакцій гіперчутливості, починаючи від легких реакцій, пов'язаних з інфузією, до летальної анафілаксії, є досить високим. Частота гіперчутливості до аспарагінази у дорослих, зазначена в літературі, становить від 10 до 15%. Ризик розвитку гіперчутливості залежить від кратності попередніх введення препарату, форми аспарагінази, індивідуальних імунологічних особливостей та факторів ризику у пацієнта.

Порівняно з L-аспарагіназою пегаспаргаза має доведено менший профіль гіперчутливості, асоціюється з нижчою частотою розвитку антиаспарагіназних антитіл. У 2002 році Avgamis та співавт. опублікували результати рандомізованого дослідження, в якому високий титр антиаспарагіназних антитіл спостерігався у 26% пацієнтів дитячого віку, котрі отримували L-аспарагіназу, порівняно лише з 2% у групі пегаспаргази. Слід зазначити, що імунна система також може виробляти антитіла, які специфічно розпізнають і зв'язуються з поліетиленгліколем. Ці антитіла корелюють із втратою терапевтичної ефективності та збільшенням побічних ефектів, здебільшого інфузійних реакцій.

Слід зазначити і ті підходи, що спрямовані на запобігання виникненню реакцій гіперчутливості. Як вказано в офіційній інструкції до препарату, пегаспаргазу (Онкаспар®) можна застосовувати шляхом внутрішньом'язової (в/м) ін'єкції або внутрішньовенної (в/в) інфузії, орієнтуючись безпосередньо на цільовий об'єм введеного препарату.

Вплив пегаспаргази на частоту виникнення реакцій гіперчутливості при в/в та в/м використанні тривалий час був предметом клінічних суперечок. У дослідженні за участю 318 дітей, які отримували пегаспаргазу, виявлено на 9% більше випадків гіперчутливості при в/в введенні препарату порівняно з в/м. Інститут Dana Farber зафіксував 11% випадків гіперчутливості при в/в застосуванні пегаспаргази порівняно з 9% при в/м. Втім, Burke та співавт. виявили, що частота реакцій гіперчутливості ≥ 3 ступеня становила 5,4% при в/м ін'єкції порівняно з 3,2% при в/в введенні у шести дослідженнях групи COG (2003–2015).

Пегаспаргазу зазвичай застосовують в/в у 100 мл розчину натрію хлориду (0,9%) або 5% розчину глюкози шляхом 60-120-хвилинної інфузії. При в/м введенні об'єм препарату не має перевищувати 2 мл у дітей та 3 мл у підлітків і дорослих. Розведений розчин можна вливати разом із уже розпочатою інфузією розчину натрію хлориду 9 мг/мл або 5% глюкози. Слід уникати одночасного введення будь-яких інших лікарських засобів під час застосування препарату Онкаспар®.

Отже, реакції 3–4 ступеня розвиваються рідше при в/в введенні, тоді як реакції нижчого ступеня спостерігаються частіше. Також варто розуміти, що не в кожному окремому випадку можна чітко відрізнити реакцію гіперчутливості від інфузійної реакції.

У настановах Університетської клініки Балтимора Bader та співавт. звертають увагу на переваги в/в введення пегаспаргази із премедикацією парацетамолом, гідрокортизоном і дифенгідраміном для запобігання реакціям гіперчутливості. Цей самий підхід застосовується і в багатьох інших спеціалізованих установах, в тому числі в Україні. Премедикація перед введенням пегаспаргази має доведений успіх у зниженні частоти реакцій гіперчутливості пацієнтів всіх вікових груп. Це яскраво продемонстровано у дослідженні Університету Мічигану, де частота переходу з використання пегаспаргази на аспарагіназу ервінія кризантемі через гіперчутливість до впровадження протоколу премедикації становила 24%, знизившись до 6% протягом 12 місяців після його впровадження. Схожі результати у лікарні Джона Гопкінса – із 17 до 8% після імплементації протоколу премедикації.

Хоча об'єм та структура премедикації не є загальноприйнятим стандартом, у професійній спільноті існує занепокоєння, що її застосування маскує симптоми, пов'язані з наявністю антитіл. Так звана тиха інактивність по суті є імунологічною реакцією із мінімальними клінічними проявами або без них. Не доведено зв'язок між премедикацією та «тихою» інактивністю. Виникнення останньої безперечно потребує переходу на лікування альтернативними формами препарату. Обґрунтованим підходом у таких випадках є вимірювання рівня активності аспарагінази (РАА). Вимірювання РАА прямо корелює з показниками виявленої «тихої» інактивності та загальними результатами виживаності.

Варто зазначити, що вимірювання РАА, на жаль, в Україні не проводиться.

Втім, навіть за таких умов застосування премедикації є клінічно виправданим, особливо в нашій країні, де доступ до таких форм, як аспарагіназа ервінія кризантемі, вкрай обмежений. Через ресурсну обмеженість далеко не всі спеціалізовані стаціонари в Україні здатні забезпечити швидкий доступ до методів інтенсивної терапії у разі виникнення реакцій гіперчутливості тяжкого ступеня.

Нижче наведено **перелік базових рекомендацій**, які, на нашу думку, мають бути дотримані **при терапії пегаспаргазою на підставі власного досвіду та міжнародних даних****.

1. Введення пегаспаргази має проводитись удень, щоб забезпечити належний нагляд персоналу у разі розвитку небажаних реакцій.

2. Варто підготувати та розмістити у визначеному місці так званий реанімаційний лист. У цьому документі формату А4 має відобразитися перелік значущих симптомів, референтні значення життєвих параметрів за віком, алгоритм дій для медичних сестер щодо моніторингу та оцінки життєвих параметрів. В окремій частині листа має бути наведено перелік препаратів або методів, завчасно розрахованих доз на введення по пацієнту.

3. У палаті пацієнта завчасно має бути підготовлена так звана реанімаційна укладка: апарат Боброва, киснева маска, інгаляційні адреноміметики. Для в/в застосування: дифенгідрамін, клемастин/фамотидин, гідрокортизон, адреналін. Медичні сестри, лікарі мають бути повідомлені про місцезнаходження укладки. Зазвичай це легкодоступні, захищені від доступу дітей місця біля ліжка пацієнта.

4. Якщо пацієнт має ускладнений алергологічний анамнез, перед введенням пегаспаргази рекомендовано узгодити план дій та обговорити можливі сценарії разом із командою лікарів-реаніматологів.

5. Слід віддати перевагу в/в введенню пегаспаргази за допомогою інфузомата. У разі реакції гіперчутливості все ще зберігається можливість зупинити інфузію, не допускаючи введення повної дози препарату.

6. За 30–60 хв до початку інфузії ввести пацієнту премедикацію в об'ємі, зазначеному в таблиці.

Препарат	Діти	Дорослі
Парацетамол	У віковому дозуванні в/в чи перорально	1000 мг в/в або перорально
Гідрокортизон	3-5 мг/кг маси тіла в/в	100-200 мг в/в
Дифенгідрамін	Від 1 до 4 років – 10 мг старше 5 років – 20 мг в/в	20-50 мг в/в

7. Подальший менеджмент реакції має здійснюватись за шкалою СТСАЕ із урахуванням всіх клінічних даних і попередньо визначених дозувань препаратів.

8. Альтернативний підхід до зменшення ризику інфузійних реакцій, пов'язаних із застосуванням пегаспаргази,

передбачає збільшення тривалості в/в інфузії. Зокрема, 10% пегаспаргази вводять протягом першої години, а решта 90% – протягом другої. Цей метод виявився ефективним у зменшенні реакцій, пов'язаних із гіперамоніємією, яка може викликати нудоту, блювання та висип.

Пацієнтам, у яких спостерігається реакція гіперчутливості ≥ 3 ступеня, включаючи анафілаксію, варто уникати повторного введення пегаспаргази. Натомість рекомендується перейти на застосування аспарагінази ервінія кризантемі, оскільки вона не спричиняє відомої перекресної реакції з продуктами, отриманими з *E. coli*, і має відповідні дозволи Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США та Європейського агентства з лікарських засобів.

Незважаючи на прогрес у терапії пегаспаргазою, керування профілем токсичності цього препарату є професійним викликом. Вирішення цього клінічного питання потребує не лише досвіду, а й подальших багатоцентрових проспективних клінічних досліджень.

У науковій спільноті досі відсутні стандартизовані підходи до менеджменту гіпербілірубінемії 2–3 ступеня. Роль L-карнітину як перспективного агента не підкріплена достатньою кількістю результатів рандомізованих досліджень.

Аспарагіназасоційований панкреатит – загрозливий для життя ускладнення, яке в розвинених стадіях потребує повного припинення терапії будь-якою формою аспарагінази. Як і патофізіологічні механізми, так і проспективні методи керування токсичністю, на жаль, на сьогодні відсутні. В окремих наукових роботах і описах клінічних випадків йдеться про застосування октреотиду для профілактики та/або лікування ускладнень з боку підшлункової залози.

Детальний опис методик виявлення та терапії асоційованих із застосуванням пегаспаргази ускладнень – окремий пласт клінічної інформації, що потребує окремого висвітлення.*** Наприкінці хочеться відзначити важливість не лише ризикадаптованих стратегій, а й мультидисциплінарного підходу.

Незважаючи на позитивну динаміку, проблема ГЛЛ у дитячому віці залишається досить актуальною. Ключовими шляхами покращення ефективності лікування є ведення пацієнтів з використанням зважених та обґрунтованих сучасних протоколів лікування і ретельний моніторинг фармакодинаміки для підбору адекватних доз лікарських засобів; пошук нових молекулярно-генетичних маркерів прогнозу; ширший доступ до інноваційних видів терапії (імунотерапії, таргетних препаратів) при рефрактерних формах; удосконалення супровідної терапії, що дозволяє уникнути летальних ускладнень під час індукції. Важливо також віддавати перевагу пегільованим формам аспарагінази, що доведено мають вищу ефективність, меншу імуногенність і довший період дії. Таким чином, перехід до персоналізованих схем терапії має стати пріоритетом оптимізації лікування ГЛЛ у дітей.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала **Анна Сочнева**



**Перелік містить дані клінічних спостережень і наданий авторами на основі інформації з їхньої клінічної практики.

***Зарєстрований профіль безпеки та особливості групи пацієнтів, особливості застосування, побічні реакції тощо – повну інформацію дивіться в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Онкаспар®.

P/n № UA/18776/01/01, наказ МОЗ України № 1768 від 20.08.2021, зміни внесено наказом МОЗ України № 2258 від 15.12.2022.

Рак передміхурової залози

Стандарт медичної допомоги

Рак передміхурової залози (РПЗ) – злоякісне новоутворення, що розвивається з епітелію передміхурової залози. РПЗ вважається одним із найпоширеніших видів раку у чоловіків та однією з головних причин смерті у чоловіків похилого віку в Україні і світі. Лікарі загальної практики – сімейної медицини, лікарі інших спеціальностей мають бути обізнані щодо основних факторів ризику та початкових клінічних проявів РПЗ з метою їх раннього виявлення та направлення пацієнта до закладу охорони здоров'я (ЗОЗ), що надає спеціалізовану медичну допомогу, а також сприяти виконанню усіх рекомендацій фахівців онкологічного профілю під час протипухлинного лікування та організації належної паліативної допомоги пацієнтам, які виявляють бажання перебувати вдома на термінальних стадіях захворювання.

Розділ I. Організація надання медичної допомоги пацієнтам з РПЗ

Положення. Медична допомога пацієнтам з РПЗ надається у ЗОЗ, що забезпечують спеціалізовану медичну допомогу.

Медична допомога при РПЗ потребує міждисциплінарної співпраці та інтегрованого ведення пацієнтів мультидисциплінарною командою фахівців, до якої мають бути включені лікарі загальної практики – сімейної медицини, урологи, онкологи, хірурги-онкологи, радіологи, лікарі з променевої терапії та інші фахівці.

Усі можливі варіанти лікування слід обговорювати з пацієнтом у такий спосіб, який буде зрозумілим йому та буде враховувати його індивідуальний культурний і освітній рівень. Особливо важливим є обговорення мети, яка буде поставлена при виборі схеми лікування.

Обґрунтування. РПЗ є серйозною проблемою для здоров'я чоловіків, другим за частотою діагностування раку у чоловіків, при цьому захворюваність в основному залежить від віку.

Сімейний анамнез та етнічне походження асоціюються з підвищеною захворюваністю на РПЗ, що свідчить про генетичну схильність. Генетичні фактори асоціюються з ризиком агресивного РПЗ.

Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові

1. Наявні локально узгоджені письмові документи, що координують та інтегрують медичну допомогу для забезпечення діагностики та лікування пацієнтів з РПЗ.

2. Існує задокументований індивідуальний план обстеження та лікування РПЗ, узгоджений з пацієнтом, членами сім'ї/особами, які здійснюють догляд.

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

Бажані

1. Надання інформації щодо факторів ризику захворювання на РПЗ, пов'язаних із віком та спадковістю, а саме: чоловіки з підвищеним ризиком розвитку РПЗ – це чоловіки старше 50 років або старше 45 років з РПЗ у сімейному анамнезі (по лінії батька чи матері).

2. Надання інформації пацієнтам, які перенесли спеціальне лікування, щодо можливих віддалених побічних ефектів лікування, необхідності проведення періодичних обстежень у зв'язку з високою небезпекою виникнення рецидиву або іншої пухлини, а також рекомендацій щодо способу життя, режиму харчування та фізичних навантажень.

Розділ II. Діагностика РПЗ

Положення. РПЗ може бути запідозрений на підставі скарг пацієнта, пальцевого ректального дослідження (ПРД) та/або визначення рівня простатичного специфічного антигену (ПСА). Перед проведенням тесту на ПСА необхідне консультування пацієнта щодо потенційних ризиків і користі.

Діагноз РПЗ встановлюється в ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу, на основі гістологічного (цитологічного) висновку та матеріалів морфологічного дослідження біоптату (дослідження післяопераційного матеріалу). З метою визначення стратегії лікування проводиться всебічне обстеження пацієнта для правильного встановлення ознак злоякісного росту, стадії захворювання, огляд онколога/уролога, хімотерапевта, лікаря з променевої терапії, інших фахівців за необхідності.

Для визначення стадії РПЗ використовується класифікація пухлин, лімфатичних вузлів, метастазів (TNM), наведена у таблицях 1 і 2.

Обґрунтування. Чоловіки з підвищеним ризиком розвитку РПЗ – це чоловіки старше 50 років або старше 45 років з РПЗ у сімейному анамнезі. Скринінг РПЗ, який базується на визначенні рівня ПСА, сприяє доклінічному виявленню патології передміхурової залози. Існують дані щодо наявності у пацієнтів з РПЗ скарг на біль униз живота чи промежині, проблем із сечовипусканням, гематурії, гемоспермії, болю в кістках – при запущених стадіях.

Мутації зародкової лінії можуть стимулювати розвиток агресивного РПЗ, тому в чоловіків з РПЗ в особистому або сімейному анамнезі чи іншими типами раку, що виникають

унаслідок мутацій гена репарації ДНК, слід розглядати можливість тестування зародкової лінії.

Калькулятори ризику, що об'єднують клінічні дані (вік, результати ПРД, рівень ПСА тощо), можуть бути корисними для визначення (на індивідуальній основі) потенційного ризику раку, тим самим зменшуючи кількість непотрібних біопсій.

Рішення про те, чи продовжувати діагностику або визначення стадії, залежить від того, які варіанти лікування доступні для пацієнта з урахуванням очікуваної тривалості життя. Зазвичай можна уникнути діагностичних процедур, які не вплинуть на рішення щодо лікування.

Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові

1. Дослідження рівня ПСА з метою раннього виявлення РПЗ може бути рекомендоване чоловікам із підвищеним ризиком РПЗ (чоловіки віком від 50 років; чоловіки віком від 45 років з наявністю РПЗ у членів родини; чоловіки віком від 40 років з мутаціями *BRCА2*).

2. Визначати початковий рівень ПСА можна через кожні 2 роки для осіб, що спочатку входять до групи ризику, або відкласти до 8 років у тих, хто не входить до групи ризику з початковим ПСА <1 нг/мл у віці 40 років і ПСА <2 нг/мл у віці 60 років та має негативний сімейний анамнез.

3. Заходи зі встановлення діагнозу РПЗ включають збір анамнезу (наявність скарг на біль, дизурію, гематурію); визначення рівня ПСА, особливо у чоловіків старших

Таблиця 1. Система стадіювання РПЗ і ступінь поширення пухлинного процесу (Міжнародна класифікація TNM, 2017)	
T – первинна пухлина (лише на підставі ПРД)	
Tx	Первинна пухлина не може бути оцінена
T0	Немає ознак первинної пухлини
T1	Клінічно незрозуміла пухлина, яка не пальпується
T1a	Випадкове гістологічне виявлення пухлини в 5% або менше тканини, яку було видалено
T1b	Випадкове гістологічне виявлення пухлини в більш ніж 5% тканини, яку було видалено
T1c	Пухлина, виявлена за допомогою пункційної біопсії (наприклад, через підвищений рівень ПСА)
T2	Пухлина, яка пальпується та обмежена передміхуровою залозою
T2a	Пухлина уражає половину однієї частки або менше
T2b	Пухлина уражає більше половини однієї частки, але не обидві частки
T2c	Пухлина уражає обидві частки
T3	Пухлина поширюється через простатичну капсулу
T3a	Екстракапсулярне поширення (однобічне або двобічне)
T3b	Пухлина проростає сім'яний пухирець
T4	Пухлина зростається або поширюється на сусідні структури, крім сім'яних пухирців: зовнішній сфінктер, пряму кишку, м'язи-підіймачі та/або стінку таза
N – Регіонарні (тазові) лімфатичні вузли¹	
Nx	Регіонарні лімфатичні вузли оцінити неможливо
N0	Відсутність метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах
N1	Метастази в регіонарних лімфатичних вузлах
M – Віддалені метастази²	
M0	Віддалених метастазів немає
M1	Віддалені метастази
M1a	Нерегіонарний(і) лімфатичний(і) вузол(и)
M1b	Кістка(и)
M1c	Інші локалізації

¹Метастаз розміром не більше 0,2 см можна позначити pN1m1; ²якщо наявно більше ніж одна локалізація метастазування, використовується найпоширеніша категорія (p)M1.

Таблиця 2. Групи ризику за EAU щодо біохімічного рецидиву локалізованого та місцево-поширеного РПЗ			
Низький ризик	Проміжний ризик	Високий ризик	
ПСА <10 нг/мл і оцінка за ШГ <7 (ступінь 1 за ISUP) та cT1-2a	ПСА <10-20 нг/мл або оцінка за ШГ 7 (ступінь 2/3 за ISUP) або cT2b	ПСА >20 нг/мл будь-який рівень ПСА або оцінка за ШГ >7 (ступінь 4/5 за ISUP) або cT2c	Будь-який рівень ПСА Будь-яка оцінка за ШГ (будь-який ступінь за ISUP) cT3-4 або cN+
Локалізований			Місцево-поширений
EAU – Європейська асоціація урологів; ШГ – шкала Глісона; ISUP – Міжнародне товариство урологічної патології.			

за 50 років; ПРД (тільки після дослідження рівня ПСА у крові); інші лабораторні, інструментальні дослідження; біопсію.

4. Перед біопсією передміхурової залози необхідно провести магнітно-резонансну томографію (МРТ). Інтерпретація та оцінка результатів МРТ здійснюється відповідно до рекомендацій Системи збору даних та повідомлення результатів візуалізації простати (PI-RADS).

5. За недоступності МРТ систематична біопсія є прийнятною альтернативою.

6. Для пацієнтів, яким біопсію не виконували, якщо результат МРТ позитивний (тобто PI-RADS ≥ 3), слід комбінувати прицільну та систематичну біопсію. Якщо результат МРТ негативний (тобто PI-RADS ≤ 2), а клінічна підозра на РПЗ низька, не потрібно проводити біопсію на основі спільного прийняття рішення з пацієнтом.

7. У пацієнтів із попередньою негативною біопсією, якщо результат МРТ позитивний (тобто PI-RADS ≥ 3), необхідно виконати лише прицільну біопсію. Якщо результат МРТ негативний (тобто PI-RADS ≤ 2), а клінічна підозра на РПЗ висока, слід провести систематичну біопсію на основі спільного прийняття рішень з пацієнтом.

8. При РПЗ ≥ 3 ступеня за ISUP необхідно виконати онкологічний скринінг з метою стадіювання за допомогою попереочно-зрізових зображень органів черевної порожнини та малого таза й остеосцинтиграфію.

9. Проведенню біопсії передміхурової залози трансперитонеальним доступом слід надавати перевагу через менший ризик інфекційних ускладнень.

10. Перед виконанням біопсії передміхурової залози трансперитонеальним доступом проводиться ректальне очищення повідон-йодом і хірургічна дезінфекція шкіри промежини через нижчий ризик інфекційних ускладнень.

11. З метою антибіотикопрофілактики при проведенні трансректальної біопсії може бути застосована цільова профілактика на основі ректального мазка або посіву калу; розширена профілактика (два або більше антибактеріальних препаратів різних класів); альтернативні антибактеріальні препарати (наприклад, фосфоміцин, цефалоспорино, аміноглікозиди).

12. З метою антибіотикопрофілактики при проведенні трансперитонеальної біопсії можна одноразово перорально застосувати цефуроксим, цефалексин або цефазолін.

13. Зразки біопсії передміхурової залози з різних ділянок подаються окремо для обробки та висновку щодо патології. Висновок надається для кожного зразка та містить інформацію щодо прогностичних характеристик, які мають значення для вибору стратегії лікування.

Бажані

Запропонувати провести тестування щодо мутацій зародкової лінії для пацієнтів таких груп: з метастатичним РПЗ; з РПЗ високого ризику та членом родини з діагнозом РПЗ у віці <60 років; з кількома членами сім'ї з діагнозом клінічно значущий РПЗ у віці <60 років або з членом сім'ї, який помер від РПЗ; з сімейним анамнезом мутацій зародкової лінії високого ризику або сімейним анамнезом кількох видів раку у членів однієї сім'ї.

Розділ III. Лікування пацієнтів з РПЗ

Положення. Пацієнтам з РПЗ лікування призначають на підставі визначення стадії захворювання, наявності супутньої патології, з урахуванням віку, оцінювання очікуваної тривалості життя та стану здоров'я (табл. 3, рис.).

Лікування РПЗ передбачає застосування хірургічного втручання, променевої терапії, медикаментозного лікування в різних комбінаціях.

Максимальне виявлення ранніх стадій РПЗ сприяє покращенню розпізнавання неактивних форм (з повільним ростом) та агресивних варіантів (швидко прогресуючі) з метою зведення до мінімуму практики призначення негайного лікування (гіперлікування) РПЗ з повільним перебігом.

Обґрунтування. РПЗ має достатньо широкий спектр форм, і це означає, що не всі чоловіки з РПЗ потребують лікування. Спрямування на максимальне виявлення ранніх стадій РПЗ допоможе покращити розпізнавання як неактивних його форм (з повільним ростом), так і агресивних варіантів (швидко прогресуючих) шляхом надання точної біологічної характеристики захворювання.

Ідентифікація та вибіркоче лікування агресивних видів раку сприятиме значному зниженню захворюваності та смертності, обмежуючи при цьому шкідливий вплив на якість життя.

Активне спостереження спрямоване на уникнення лікування у чоловіків з клінічно локалізованим РПЗ, які не потребують негайного лікування, але водночас на визначення правильного моменту для початку лікування тих, хто з часом його потребує. Пацієнти перебувають під ретельним спостереженням, яке включає дослідження рівня на ПСА, клінічне обстеження, МРТ і повторні біопсії передміхурової залози.

Таблиця 3. Скринінговий метод оцінювання стану пацієнтів похилого віку Geriatric 8

Питання	Можливі відповіді та бали
A Чи зменшилося споживання їжі за останні 3 місяці через втрату апетиту, проблеми з травленням, труднощі з жуванням або ковтанням?	Різка зниження споживання їжі – 0 Помірне зниження споживання їжі – 1 Відсутність зменшення споживання їжі – 2
B Втрата маси тіла за останні 3 місяці	Втрата маси тіла >3 кг – 0 Не відомо – 1 Втрата маси тіла від 1 до 3 кг – 2 Немає втрати маси тіла – 3
C Рухомість	Прикутий до ліжка або стільця – 0 Здатний встати з ліжка, але не виходить – 1 Виходить – 2
D Нейропсихологічні проблеми	Тяжка деменція або депресія – 0 Помірна депресія – 1 Психологічні проблеми відсутні – 2
E ІМТ (маса тіла в кілограмах) / (зріст у метрах квадратних)	ІМТ <19 – 0 ІМТ від 19 до <21 – 1 ІМТ від 21 до <23 – 2 ІМТ ≥23 – 3
F Приймає більше трьох призначених препаратів на день?	Так – 0 Ні – 1
G Як пацієнт оцінює стан свого здоров'я порівняно з іншими людьми того ж віку?	Не так добре – 0,0 Не знаю – 0,5 Так само чи добре – 1,0 Краще – 2,0
H Вік	>85 – 0 80-85 – 1 <80 – 2
Загальний бал	0-7

Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові

1. При відкладеному лікуванні (активне спостереження (АС)/пильне очікування (ПО)) у пацієнтів без симптомів з клінічно локалізованим захворюванням і очікуваною тривалістю життя <10 років (з урахуванням супутніх захворювань і віку) використовують тактику спостережливого очікування; пацієнту має бути надана інформація щодо побічних ефектів активних місцевих методів лікування.

2. Під час хірургічного втручання для встановлення найточнішого діагнозу виконується розширена дисекція лімфатичних вузлів.

3. Якщо існує ризик іпсилатерального екстракапсулярного поширення (на основі стадії сТ, ступеня за ISUP, даних МРТ або при об'єднанні цієї інформації в номограму), нервозберігаюча операція не проводиться.

4. При радикальному лікуванні РПЗ методом променевої терапії необхідно призначити променевою терапію (ПТ) з модульованою інтенсивністю або об'ємно-дугову ПТ та ПТ з візуалізаційним контролем.

5. Пацієнтам із локалізованим захворюванням передміхурової залози проводять помірне гіпофракціонування за допомогою ПТ з модульованою інтенсивністю/об'ємно-дугової ПТ та ПТ з візуалізаційним контролем простати.

6. Пацієнтам з належною функцією сечовипускання та захворюванням з низьким або проміжним ризиком 2 ступеня за ISUP та <33% залучених зразків для біопсії призначають низькодозову брахітерапію у монорежимі.

7. Пацієнтам з хорошою функцією сечовипускання і захворюванням середнього ризику (ISUP G3 та/або ПСА 10-20 нг/мл), високого ризику та/або місцево-поширеним

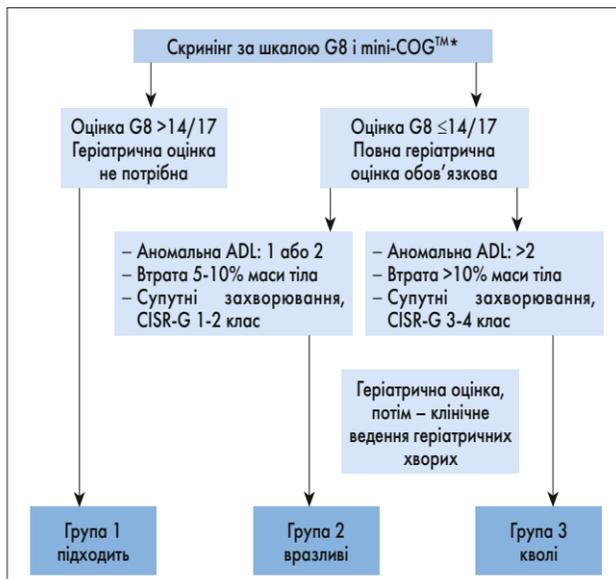


Рис. Алгоритм прийняття рішень щодо перевірки стану здоров'я чоловіків віком >70 років

Mini-COG™ – когнітивний тест mini-COG™; ADL – повсякденна діяльність; CISR-G – кумулятивне захворювання, рейтинговий бал – геріатрія.

*Для mini-COG™ порогова точка <3/5 вказує на необхідність направлення пацієнта для повного оцінювання щодо потенційної деменції.

Таблиця 4. Лікування РПЗ відповідно до стадії захворювання, наявності метастазів, паліативне лікування

Рекомендації	
Захворювання низького ризику	
АС	Вибір пацієнтів Надати рекомендації щодо АС пацієнтам з очікуваною тривалістю життя >10 років і з низьким ризиком захворювання Пацієнтів з внутрішньопроковою та крибриформною гістологією при біопсії слід виключити з АС Перед підтверджувальною біопсією слід провести МРТ, якщо МРТ не проводилася до первинної біопсії Виконати прицільну біопсію (будь-якого ураження за PI-RADS >3) та систематичну біопсію, якщо проводиться підтверджувальна біопсія Якщо пацієнту було попередньо виконано МРТ, а потім – систематичну та прицільну біопсію, немає потреби в підтверджувальних біопсіях
	Подальша стратегія Повторні біопсії слід проводити не рідше одного разу на 3 роки протягом 10 років У разі прогресування ПСА або зміни результатів ПРД чи МРТ не потрібно призначати активне лікування без повторної біопсії
Активне лікування	Надати рекомендації щодо операції або ПТ як альтернативи АС пацієнтам, які підходять для такого лікування та погоджуються на компроміс між токсичністю і запобіганням прогресуванню захворювання
Дисекція тазового лімфатичного вузла	Не потрібно проводити дисекцію тазового лімфатичного вузла
Радіотерапія	Надати рекомендації щодо брахітерапії низької потужності пацієнтам із низьким ризиком РПЗ і належною функцією сечовипускання Використовувати ІМПТ/об'ємно-модульовану дугову ПТ та ПТ під візуальним контролем із загальною дозою 74-80 Гр або помірним гіпофракціонуванням (60 Гр/20 фракцій за 4 тижні або 70 Гр/28 фракцій за 6 тижнів), без АДТ
Захворювання середнього ризику	
АС	Надати рекомендації щодо АС ретельно відібраним пацієнтам зі ступенем 2 за ISUP (тобто зразок типу 4 <10%, ПСА <10 нг/мл, <сТ2а, низький ступінь захворювання при візуалізації та малому об'ємі біоптату, визначається як <3 позитивних зразки і включення раку <50% відібраного зразка/на зразок) або іншим окремим елементом захворювання середнього ризику з незначним поширенням захворювання при візуалізації та малим об'ємом біоптату, допускаючи потенційно підвищений ризик метастатичного прогресування Пацієнтів зі ступенем 3 за ISUP слід виключити із протоколів АС Перерозподілити пацієнтів із групи захворювання малого об'єму зі ступенем 2 за ISUP, включених у протоколи АС, якщо повторні систематичні біопсії, не основані на МРТ, проведені під час моніторингу, виявляють >3 позитивних зразків, або зі ступенем 2 за ISUP з максимальним відібраним зразком >50%/зразок
РП	Надати рекомендації щодо РП пацієнтам із захворюванням середнього ризику та очікуваною тривалістю життя >10 років Надати рекомендації щодо нервозберігаючої операції пацієнтам із низьким ризиком екстракапсулярного захворювання
Розширена дисекція тазового лімфатичного вузла	Провести розширену дисекцію тазового лімфатичного вузла при захворюванні середнього ризику на основі прогнозованого ризику інвазії в лімфатичний вузол
Радіотерапія	Надати рекомендації щодо брахітерапії пацієнтам із належною функцією сечовипускання та сприятливим розвитком захворювання середнього ризику Для ІМПТ/об'ємно-дугової ПТ та ПТ під візуальним контролем слід використовувати загальну дозу 76-78 Гр або помірне гіпофракціонування (60 Гр/20 фракцій за 4 тижні або 70 Гр/28 фракцій за 6 тижнів) у поєднанні з короткочасною АДТ (4-6 місяців) Надати рекомендації щодо підсиленої брахітерапії у поєднанні з ІМПТ/об'ємно-дуговою ПТ та ПТ під візуальним контролем і короткотривалою АДТ (4-6 місяців) пацієнтам із належною функцією сечовипускання та несприятливим середнім ризиком захворювання Для пацієнтів, які не бажають проходити АДТ, призначають загальну дозу ІМПТ/об'ємно-дугової ПТ та ПТ під візуальним контролем 76-78 Гр, або помірне гіпофракціонування (60 Гр/20 фракцій за 4 тижні або 70 Гр/28 фракцій за 6 тижнів), або у поєднанні з посиленою низькодозовою чи високодозовою брахітерапією
Інші терапевтичні варіанти	Надати рекомендації щодо абляційної терапії всієї залози (наприклад, кріотерапія, високоінтенсивний сфокусований ультразвук тощо) Не пропонувати АДТ у монорежимі чоловікам без симптомів із середнім ступенем ризику, які не можуть отримати місцеве лікування
Локалізована хвороба високого ризику	
РП	Відібраним пацієнтам із локалізованим РПЗ високого ризику надати рекомендації щодо РП як частини потенційної мультимодальної терапії
Розширена дисекція тазового лімфатичного вузла	Виконати розширену дисекцію тазового лімфатичного вузла при РПЗ високого ризику Не проводити заморожений зріз вузлів під час РП, щоб вирішити, чи потрібно продовжити або припинити процедуру
Радіотерапія	У пацієнтів із локалізованим захворюванням високого ризику використовувати ІМПТ/об'ємно-дугову ПТ та ПТ під візуальним контролем з 76-78 Гр у поєднанні з тривалою АДТ (2-3 роки) Пацієнтам із локалізованим захворюванням високого ризику та належною функцією сечовипускання призначають ІМПТ/об'ємно-дугову ПТ та ПТ під візуальним контролем із посиленою брахітерапією (низькодозовою або високодозовою) у поєднанні з тривалою АДТ (2-3 роки)
Терапевтичні варіанти, крім хірургічного втручання або радіотерапії	Не слід пропонувати пацієнтам з локалізованим захворюванням високого ризику терапію всієї залози або фокальну терапію АДТ у монорежимі призначають лише тим пацієнтам, які не хочуть або не можуть отримати будь-яку форму місцевого лікування, якщо ПСА-ДТ у них становить <12 місяців, а ПСА >50 нг/мл або пухлина низькодиференційована
Місцево-поширене захворювання	
РП	Вибраним пацієнтам із місцево-поширеним ПСА надати рекомендації щодо РП як частини мультимодальної терапії
Розширена дисекція тазового лімфатичного вузла	Виконати розширену дисекцію тазового лімфатичного вузла до РП при локально поширеному РПЗ
Радіотерапія	Надати пацієнтам із місцево-поширеним захворюванням рекомендації щодо ІМПТ/об'ємно-дугової ПТ та ПТ під візуальним контролем у поєднанні з тривалою АДТ Надати пацієнтам із місцево-поширеним захворюванням та належною функцією сечовипускання рекомендації щодо ІМПТ/об'ємно-дугової ПТ та ПТ під візуальним контролем із посиленою брахітерапією (низькодозовою чи високодозовою) у поєднанні з тривалою АДТ Надати рекомендації щодо тривалої АДТ принаймні на 2 роки Призначити абіратерон протягом 2 років, пропонуючи ІМПТ/об'ємно-дугову ПТ та ПТ під візуальним контролем передміхурової залози та малого таза (у разі сN1) у поєднанні з тривалою АДТ для пацієнтів з M0 та сN1 або ≥2 факторами високого ризику (сТ3-4, ≥8 за шкалою Глісона або рівнем ПСА ≥40 нг/мл)
Терапевтичні варіанти, крім хірургічного втручання або радіотерапії	Не слід пропонувати лікування всієї залози або фокальне лікування пацієнтам із місцево-поширеним РПЗ Надати рекомендації щодо АДТ у монорежимі лише тим пацієнтам, які не хочуть або не можуть отримати будь-яку форму місцевого лікування, якщо у них спостерігається ПСА-ДТ <12 місяців, або ПСА >50 нг/мл, низькодиференційована пухлина або неприємні місцеві симптоми, пов'язані з хворобою Надати пацієнтам із захворюванням сN1 рекомендації щодо місцевого лікування (або РП, або ІМПТ/об'ємно-дугової ПТ та ПТ під візуальним контролем) та тривалої АДТ
Ад'ювантне лікування після РП	
pN0 і pN1	Не слід призначати ад'ювантну АДТ пацієнтам з pN0 Надати рекомендації щодо ад'ювантної ІМПТ/об'ємно-дугової ПТ та ПТ під візуальним контролем пацієнтам із високим ризиком (pN0) з побічною патологією (ступінь 4-5 за ISUP і pT3 з/без позитивних полів) Надати рекомендації щодо трьох варіантів лікування пацієнтів із захворюванням pN1 після розширеної дисекції тазового лімфатичного вузла на основі характеристик ураження вузлів: ад'ювантна АДТ; ад'ювантна АДТ з ІМПТ/об'ємно-дуговою ПТ та ПТ під візуальним контролем; спостереження (ПО) для пацієнтів після розширеної дисекції лімфатичного вузла і ≤2 вузлів та рівнем ПСА <0,1 нг/мл
Нелікувальні або паліативні методи лікування в умовах першої лінії	
Локалізована хвороба	
ПО	Надати рекомендації щодо ПО пацієнтам без симптомів, які не підходять для місцевого лікування, та пацієнтам з очікуваною короткою тривалістю життя
Місцево-поширене захворювання	
ПО	Надати рекомендації щодо відстроченого лікування з використанням АДТ у монорежимі при M0 пацієнтам без симптомів з ПСА-ДТ >12 місяців, ПСА <50 нг/мл і добре диференційованою пухлиною, які не бажають або не можуть отримати будь-який вид місцевого лікування
Стигий рівень ПСА після РП	
	Надати рекомендації щодо позитронно-емісійної томографії з простатоспецифічним мембранним антигеном чоловікам зі стійким рівнем ПСА >0,2 нг/мл, якщо результати впливатимуть на рішення щодо подальшого лікування Чоловікам без ознак метастатичного захворювання призначити ПТ порятунку та додаткову гормональну терапію
АДТ – андрогендеприваційна терапія; РП – радикальна простатектомія; ІМПТ – ПТ з модульованою інтенсивністю; ПСА-ДТ – час збільшення рівня ПСА у 2 рази.	

Продовження на стор. 50.

Рак передміхурової залози

Стандарт медичної допомоги

Продовження. Початок на стор. 48.

Таблиця 5. Рекомендації щодо лікування метастатичного захворювання, другої лінії терапії та паліативного лікування	
Метастатична хвороба в умовах першої лінії	
Пацієнти з М1	Надати рекомендації щодо негайної системної АДТ для полегшення симптомів і зменшення ризику потенційно серйозних наслідків прогресуючого захворювання (компресія спинного мозку, патологічні переломи, обструкція сечоводів) пацієнтам із симптомами М1 Надати рекомендації щодо антагоністів лютеїнізуючого гормону – рилізінг-гормону або орхієктомії до початку АДТ, особливо у пацієнтів із загрозою клінічних ускладнень, таких як компресія спинного мозку чи обструкція вихідного отвору сечового міхура Надати рекомендації щодо раннього системного лікування пацієнтам з М1 і безсимптомною пухлиною Надати рекомендації щодо короткочасного введення антагоніста андрогенових рецепторів попередніх поколінь пацієнтам з М1, які починають приймати агоніст лютеїнізуючого гормону – рилізінг-гормону, для зниження ризику явища «спалаху» Не призначати пацієнтам із захворюванням М1 монотерапію антагоністами андрогенових рецепторів Надати рекомендації щодо комбінованої терапії, включаючи АДТ та системну терапію, усім пацієнтам з М1 Не пропонувати АДТ у монорежимі пацієнтам, які вперше звернулися із захворюванням М1, якщо вони не мають протипоказань для комбінованої терапії, мають достатню очікувану тривалість життя, щоб отримати користь від комбінованої терапії (>1 року), і погоджуються прийняти підвищений ризик побічних ефектів Надати рекомендації щодо АДТ у поєднанні з хіміотерапією (доцетаксел) пацієнтам, у яких першим проявом є захворювання М1 і які підходять для прийому доцетакселу Надати рекомендації щодо АДТ у поєднанні з абіратероном або ензалутамідом пацієнтам, у яких першим проявом є захворювання М1 і які придатні для такого лікування
БХР після лікування з лікувальною метою	
БХР після РП	Надати рекомендації щодо моніторингу, включаючи визначення рівня ПСА, пацієнтам із низьким ризиком БХР Надати рекомендації щодо ІМПТ/об'ємно-дугової ПТ та ПТ під візуальним контролем порятунку на ранній стадії для чоловіків із двома послідовними підвищеннями ПСА При негативному результаті позитронно-емісійної комп'ютерної томографії проведення ПТ порятунку не відкладається Не слід чекати досягнення порогового рівня ПСА до початку лікування, якщо прийнято рішення про ПТ порятунку – необхідно її провести (щонайменше 64 Гр) якнайшвидше Надати рекомендації щодо гормональної терапії додатково до ПТ порятунку чоловікам із БХР Надати рекомендації щодо РП порятунку, брахітерапії, фокусованого ультразвуку високої інтенсивності або кріохірургічної абляції ретельно відібраним пацієнтам із підтвердженим біопсією місцевим рецидивом
Системна терапія порятунку	Не пропонувати АДТ пацієнтам з М0 та ПСА-ДТ >12 місяців
Лікування, що подовжує життя, при кастраційно-резистентному захворюванні	
	Перед проведенням діагностики КРРПЗ слід переконатися, що рівень тестостерону становить <50 нг/дл Консультації, спостереження та лікування пацієнтів із мКРРПЗ в слід проводити мультидисциплінарною командою препаратами, що подовжують життя Надати пацієнтам з мКРРПЗ рекомендації щодо соматичного та/або гермінального молекулярного тестування, а також тестування на дефіцит системи репарації неспарених основ або мікросателітної нестабільності
Системне лікування кастраційно-резистентного захворювання	
	Вибір лікування слід здійснювати з урахуванням статусу дієздатності, симптомів, супутніх захворювань, локалізації та ступеня захворювання, геномного профілю, уподобань пацієнта та попереднього лікування гормоночутливого метастатичного РПЗ: абіратерон, кабазитаксел, доцетаксел, ензалутамід, олапариб Надати пацієнтам з мКРРПЗ, які є кандидатами на цитотоксичну терапію і раніше не отримували хіміотерапію, рекомендації щодо прийому доцетакселу у дозі 75 мг/м ² площі поверхні тіла через кожні 3 тижні Надати пацієнтам з мКРРПЗ і прогресуванням після хіміотерапії доцетакселом рекомендації щодо додаткових варіантів лікування, які подовжують життя, зокрема абіратерону, кабазитакселу, ензалутаміду й олапарибу, у разі змін репарації ДНК шляхом гомологічної рекомбінації Подальші рішення щодо лікування мКРРПЗ слід приймати на основі статусу дієздатності, попереднього лікування, симптомів, супутніх захворювань, геномного профілю, ступеня захворювання та переваг для пацієнта Надати рекомендації щодо прийому абіратерону або ензалутаміду пацієнтам, які раніше отримали одну або дві лінії хіміотерапії Надати рекомендації щодо хіміотерапії пацієнтам, яких раніше лікували абіратероном або ензалутамідом Надати рекомендації щодо застосування кабазитакселу пацієнтам, яких раніше лікували доцетакселом Надати рекомендації щодо прийому кабазитакселу пацієнтам, яких раніше лікували доцетакселом та які мали прогресування протягом 12 місяців лікування абіратероном або ензалутамідом
Підтримуючий догляд при кастраційно-резистентній хворобі	
	Надати рекомендації щодо засобів захисту кісток пацієнтам із мКРРПЗ і метастазами в скелеті для запобігання кістковим ускладненням Необхідно контролювати рівень кальцію в сироватці крові та додатково призначати препарати кальцію і вітаміну D при застосуванні деносумабу або бисфосфонатів У разі болю, пов'язаного з метастазами в кістках, на ранній стадії використовують такі паліативні заходи, як ІМПТ/об'ємно-дугова ПТ та ПТ під візуальним контролем, а також адекватне застосування анальгетиків Пацієнтам з компресією спинного мозку негайно призначають кортикостероїди у високих дозах та оцінюють необхідність операції на хребті з подальшим опроміненням. Якщо операція не підходить, пропонують ПТ
Неметастатична кастраційно-резистентна хвороба	
	Надати рекомендації щодо застосування ензалутаміду пацієнтам з М0 КРРПЗ і високим ризиком розвитку метастазів (ПСА-ДТ <10 місяців) для подовження часу до метастазування та загальної виживаності

БХР – біохімічний рецидив; КРРПЗ – кастраційно-резистентний РПЗ; мКРРПЗ – метастатичний КРРПЗ.

захворюванням призначають підсилення низькодозової або високодозової брахітерапії в комбінації з ПТ із модульованою інтенсивністю/об'ємно-дуговою ПТ та ПТ з візуалізаційним контролем.

8. Лікування РПЗ залежно від стадії захворювання, локалізації, наявності метастазів, друга лінія терапії, паліативне лікування здійснюється згідно з рекомендаціями, наведеними у таблицях 4 і 5.

Розділ IV. Подальше спостереження

Положення. У зв'язку з небезпекою виникнення рецидиву та/або метастазів пацієнти з РПЗ підлягають спостереженню з плановими оглядами в ЗОЗ, що надає спеціалізовану медичну допомогу, у якому вони отримували лікування або за місцем реєстрації. Подальше спостереження включає оцінку негайних і віддалених результатів лікування, дотримання плану лікування, моніторинг побічних ефектів або ускладнень терапії, функціональних результатів, психологічну підтримку пацієнтів з РПЗ та, за необхідності, початок подальшої терапії.

Увага до психосоціальних проблем пацієнтів з РПЗ є невід'ємною частиною якісної клінічної допомоги та включає потреби доглядальників і партнерів, залучення мультидисциплінарної команди фахівців. Урахування якості життя передбачає розуміння цінностей і уподобань пацієнта для визначення та обговорення оптимальних пропозицій щодо лікування.

Обґрунтування. Обстеження відповідно до плану спостереження сприяє ранньому виявленню рецидиву захворювання та/або метастазів. Процедури, показані під час контрольних візитів, проводяться залежно від клінічної ситуації. Історія хвороби обов'язково враховується під час кожного наступного візиту та включає психологічні аспекти, ознаки прогресування захворювання та ускладнення, пов'язані з лікуванням.

Під час першого відвідування після лікування зосереджують увагу на виявленні ускладнень, пов'язаних із лікуванням, і наданні допомоги пацієнтам, щоб вони могли впоратися з новою ситуацією, окрім інформування про патологічний аналіз. Чоловіки з РПЗ мають підвищений ризик депресії та потребують уваги до стану психічного здоров'я. Спостереження чоловіків з діагнозом РПЗ дає можливість проведення раннього лікування захворювання та вирішення проблем, пов'язаних із лікуванням.

Лікування РПЗ може вплинути як на фізичний, так і психічний стан людини, а також на стосунки з партнером та професійну діяльність, що пов'язано з індивідуальним сприйняттям якості життя.

При лікуванні РПЗ не слід зосереджуватися лише на передміхуровій залозі: побічні ефекти лікування можуть проявлятися системно та мати великий вплив на якість життя пацієнта. Психологічний дистрес може бути викликаний самим діагнозом раку, симптомами раку та/або побічними ефектами лікування.

Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові

1. Пацієнтам, які перенесли спеціальне лікування, надається інформація щодо можливих віддалених побічних ефектів, необхідності проведення періодичних обстежень у зв'язку з високою небезпекою виникнення рецидиву або іншої пухлини, а також рекомендації щодо способу життя, режиму харчування та фізичних навантажень.

2. Пацієнти обстежуються через 3 і 6 місяців після початку лікування. Мінімальне обстеження включає дослідження рівня ПСА, ПРД, оцінювання інтенсивності симптомів захворювання та побічних ефектів лікування.

3. Період спостереження індивідуально адаптований для кожного пацієнта з урахуванням симптомів захворювання, прогностичних факторів і лікування, що проводиться.

4. У пацієнтів, які отримують інтермітуючу гормональну терапію, аналіз крові на ПСА й тестостерон виконується через кожні 3 місяці протягом всього лікування.

5. У пацієнтів зі стадією М0 та хорошою відповіддю на лікування обстеження проводиться через кожні 6 місяців і включає щонайменше заповнення історії хвороби, ПРД, визначення ПСА в сироватці крові.

6. Пацієнтам зі стадією М1 і хорошою відповіддю на лікування обстеження проводиться через 3-6 місяців після початку лікування. Мінімальне обстеження включає збір анамнезу, зокрема, скарг і симптомів, ПРД, визначення рівнів ПСА, гемоглобіну, креатиніну та лужної фосфатази в сироватці крові.

7. У пацієнтів (особливо зі стадією М1b) оцінюються клінічні ознаки, які можуть свідчити про компресію спинного мозку.

8. При прогресуванні захворювання або відсутності відповіді на проведене лікування частота відвідувань лікаря і план діагностичних досліджень розробляються індивідуально.

9. У пацієнтів із підозрою на прогресування захворювання визначається рівень тестостерону з метою виключення гормонорезистентності (тестостерон <0,5 нг/мл).

10. Рутинне обстеження в стабільних пацієнтів не рекомендоване.

11. Пацієнтам, які підлягають АС, надається інформація, що загальна якість життя еквівалентна 5 рокам порівняно з РП або зовнішньою ПТ.

12. Пацієнтам надається інформація щодо негативного впливу хірургічного втручання на сечовидільну та статеву функцію, а також негативний вплив ПТ на функцію кишечника.

13. Пацієнтам, які пройшли брахітерапію, надається інформація щодо негативного впливу на подразнювальну сечовипускальну симптоматику через рік, але не після 5 років.

14. Пацієнтам, які приймають АДТ, рекомендується 12 тижнів комбінованих аеробних і силових вправ під наглядом підготовленого спеціаліста з фізичних вправ; необхідно підтримувати здорову масу тіла та дотримуватися дієти, відмовитися від куріння, зменшити вживання алкогольних напоїв до <2 одиниць на день і проходити щорічний скринінг на діабет і гіперхолестеринемію, підтримувати рекомендований рівень кальцію і вітаміну D.

15. Пацієнтам із захворюванням Т1-Т3 надаються рекомендації щодо багатопрофільної реабілітації під керівництвом медсестри на основі особистих цілей пацієнтів щодо нетримання сечі, статевої функції, депресії та страху рецидиву, соціальної підтримки та позитивних змін способу життя після будь-якого радикального лікування.

16. Пацієнтам, які починають тривалу АДТ, рекомендовано сканування шляхом подвійної рентгенівської абсорбциометрії для визначення мінеральної щільності кісткової тканини.

17. Пацієнтам, які тривалий час приймають АДТ, рекомендується антирезорбційна терапія, якщо Т-показник ВМД <-2,5 або наявний додатковий клінічний фактор ризику переломів, або підтверджено, що щорічна втрата кісткової маси при АДТ перевищує 5%.

Індикатори якості медичної допомоги

1. Наявність у ЗОЗ клінічного маршруту пацієнта з РПЗ.

2. Частка випадків РПЗ, виявлених протягом звітного періоду, для яких діагноз підтверджено.

3. Виживаність пацієнтів з РПЗ.

Індикатор ґрунтується на положеннях Стандарту медичної допомоги «Рак передміхурової залози». Дані подаються лікарями ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам, розташованих на території обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

Дата оновлення стандарту – 2028 рік.

Затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я України № 1141 від 22.06.2023.

Текст адаптовано та уніфіковано відповідно до стандартів Тематичного випуску Медичної газети «Здоров'я України».

Повний текст за посиланням: <https://www.dec.gov.ua/mtd/rak-peredmihurvoyi-zalozy>.

November: факти про рак передміхурової залози

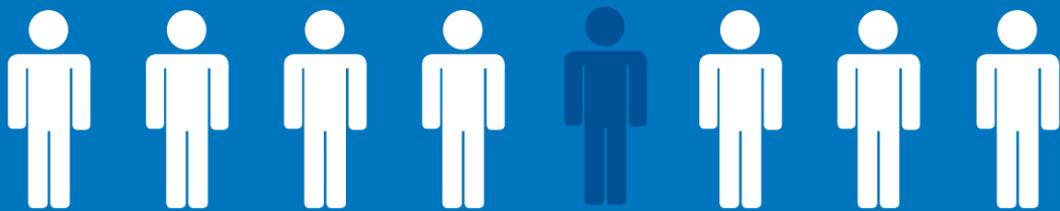


Щороку в листопаді відбувається акція **November**, або «Вусопад».

Чоловіки у всьому світі впродовж місяця відрощують вуса, інформуючи оточуючих про проблему раку простати – одного із найбільш поширених онкологічних захворювань у чоловіків.

Рак передміхурової залози (РПЗ) – злоякісне новоутворення, що розвивається з епітелію передміхурової залози та вважається одним із найпоширеніших онкологічних захворювань у чоловіків у світі.

Кожен **7-й** чоловік може захворіти



РПЗ посідає 2-ге місце у структурі онкозахворювань у чоловіків в Україні після раку легені, трахеї та бронха.



Вживаність при РПЗ зростає

1970-ті
25%

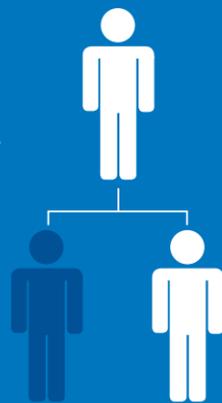
10-річна виживаність при РПЗ

Сьогодні
80%

2,5x

Підвищений у 2,5 рази ризик розвитку РПЗ

мають чоловіки старшого та похилого віку, а також ті, у кого виявлена спадкова схильність до цього захворювання (хтось із близьких родичів – батько чи брат – хворів на РПЗ).



На РПЗ хворіють переважно чоловіки старші 50 років.



Третина хворих – чоловіки старші 65 років.

Щороку в Україні діагностують понад 7000 нових випадків РПЗ, понад 3000 чоловіків помирають.

онкаспар®

пегаспаргаза

порошок для розчину для ін'єкцій/інфузій

Перша лінія лікування гострого лімфобластного лейкозу¹⁻⁴

Фото з фотобанку.

1. Показання, протипоказання, спосіб застосування та дози, особливі групи пацієнтів, особливості застосування, побічні реакції тощо повну інформацію дивіться в діючій інструкції для медичного застосування лікарського засобу ОНКАСПАР® Р/П № UA/18776/01/01, Наказ МОЗ України № 1768 від 20.08.2021; зміни внесено Наказ МОЗ України № 2258 від 15.12.2022 р. 2. NCCN. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 3, 2024. 3. NCCN. Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 3, 2023. 4. Стандарти медичної допомоги: гострий лімфобластний лейкоз у дітей (лікування в першому гострому періоді), Наказ МОЗ України №1935 від 09.11.2023.

КОРОТКА ОСНОВНА ІНФОРМАЦІЯ

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Онкаспар®

СКЛАД: 1 флакон містить 3750 МО пегаспаргази; після відновлення в 1 мл розчину міститься 750 МО пегаспаргази (750 МО/мл).

ЛІКАРСЬКА ФОРМА: Порошок для розчину для ін'єкцій/інфузій.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНА ГРУПА: Антинеопластичні та імунomodуючі засоби, інші антинеопластичні засоби, пегаспаргаза. Код АТХ: L01XX24.

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ: Механізм дії Аспарагінази полягає у ферментному розщепленні амінокислоти Аспарагіну на аспарагінову кислоту та амоній. Нестача Аспарагіну в крові призводить до інгібування синтезу білку, синтезу ДНК та синтезу РНК, зокрема, в лейкоцитних бластних клітинах, не здатних до синтезу Аспарагіну, через що відбувається їх апоптоз.

ПОКАЗАННЯ: Онкаспар® показаний як компонент антинеопластичної комбінованої терапії при гострому лімфобластному лейкозі (ПЛЛ) у дітей від народження до 18 років, а також дорослих пацієнтів.

ПРОТИПОКАЗАННЯ: Реакції гіперчутливості до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини; печінкова недостатність тяжкого ступеня (рівень білірубину у > 3 рази перевищує верхню межу норми [ВМН]; трансамінзи – у > 10 разів вищий за ВМН); серйозний тромбоз в анамнезі при проведенні попередньої терапії із застосуванням Аспарагінази та пегаспаргази в анамнезі, в тому числі панкреатит, пов'язаний із попередньою терапією із застосуванням Аспарагінази; серйозні геморагічні події в анамнезі, пов'язані із попередньою терапією із застосуванням Аспарагінази.

ВЗАЄМОДІЯ: Викликане пегаспаргазою зниження вмісту білка у сироватці крові може збільшувати токсичний вплив інших лікарських засобів, які зв'язуються із білками. Взаємодія метотрексату та цитарабіну з препаратом Онкаспар® може розширяться: їх попереднє застосування може синергетично підсилити дію пегаспаргази. Пегаспаргаза може перешкодити метаболічному перетворенню та виведенню інших лікарських засобів, через вплив на синтез білка та функції печінки, а також при комбінованому застосуванні з іншими хімотерапевтичними засобами, здатними до взаємодії з СУР і ферментами. При застосуванні препарату Онкаспар® можливе копіювання вмісту факторів коагуляції. Це може сприяти розвитку тенденції до кровотечі та/або тромбозу. Отже, слід бути обережним при одночасному застосуванні антикоагулянтів, таких, як кумарин, гепарин, дипіридамол, ацетилсаліцилова кислота або нестероїдні протизапальні препарати, або при одночасному введенні хімотерапії із застосуванням метотрексату, даунорубіцину та кортикостероїдів. У разі одночасного введення глюкокортикоїдів (наприклад, преднізону) та пегаспаргази зміни параметрів коагуляції (зниження вмісту фібриногену та дефіциту антитромбіну III, AT III) можуть бути більш істотними. Пегаспаргаза може підвищити ризик виникнення глюкокортикоїд-індукованого виникнення у дітей та підлітків при одночасному застосуванні обох препаратів, з більш високою частотою виникнення у дітей, через потенційно вищий ризик впливу дексаметазону. При введенні вінкристину безпосередньо до або одночасно із пегаспаргазою, токсичний вплив останньої може збільшитися. При введенні засобу Онкаспар® перед вінкристином можливе збільшення нейротоксичного впливу вінкристину. Отже, вінкристин слід вводити прийнятні за 12 годин до введення засобу Онкаспар®, для мінімізації токсичного впливу. Непряма взаємодія пегаспаргази та оральних контрацептивів не може бути виключена, через гепатотоксичний вплив пегаспаргази, внаслідок чого можливе зниження печінкою оральних контрацептивів. Отже, одночасне застосування препарату Онкаспар® та оральних контрацептивів не рекомендується. Жінкам дітородного віку слід використовувати інші методи контрацепції, відмінні від оральних контрацептивів. Одночасна вакцинація живими вакцинами може підвищувати ризик тяжких інфекцій, зумовлений імуносупресивною активністю пегаспаргази, наявність осередку захворювання та комбінованої хімотерапії. З огляду на це, вакцинацію живими вакцинами слід проводити не раніше, ніж через 3 місяці після завершення повного курсу антилейкемічної терапії.

ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ: Антитіла до аспарагінази. Наявність антитіл до аспарагінази може бути асоційованою із низькою активністю аспарагінази внаслідок потенційної нейтралізуючої активності цих антитіл. Реакції гіперчутливості: Реакції гіперчутливості до пегаспаргази, в тому числі із загрозливою для життя анафілаксією, можливі в період терапії, в тому числі у пацієнтів з відомою реакцією підвищеної чутливості до препаратів аспарагінази, отри-

маних з *E. coli*. Провести премедикацію пацієнтів за 30–60 хв. до застосування препарату Онкаспар® (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Іншими реакціями гіперчутливості можуть бути ангіоневротичний набряк, набряк губ, набряк повік, еритема, зниження артеріального тиску, бронхоспазм, задишка, свербіж та висипання. У випадку серйозної реакції гіперчутливості до препарату, застосування засобу Онкаспар® слід припинити.

Вплив на підшлункову залозу: При застосуванні препарату Онкаспар® повідомлялося про випадки панкреатиту, в тому числі геморагічного або некротизуючого з летальними наслідками. Пацієнтів слід інформувати щодо ознак та симптомів панкреатиту, який, при відсутності лікування, може стати причиною летальних випадків. При підозрі на панкреатит подальше застосування препарату Онкаспар® слід припинити; якщо діагноз панкреатит підтверджений, поновлювати застосування засобу Онкаспар® не слід. Коагулопатія: Можливе виникнення тромбозу серйозного ступеня, в тому числі з тромбозом сагітального синусу у пацієнтів, які отримують пегаспаргазу. Застосування препарату Онкаспар® пацієнтами із тромбозом серйозного ступеня необхідно припинити. Необхідний моніторинг параметрів коагуляції до початку терапії, періодично в період терапії та після її завершення. Остеонекроз: При застосуванні глюкокортикоїдів, остеонекроз (аваскулярний некроз) є можливим ускладненням гіперкоагуляції, яке спостерігається у дітей та підлітків, з більшою частотою виникнення у дітей. Тому рекомендується ретельний моніторинг пацієнтів дитячого та підліткового віку для виявлення будь-яких клінічних ознак/симптомів остеонекрозу. На основі клінічної оцінки та оцінки користі/ризиків для індивідуального пацієнта. Вплив на печінку: Комбінована терапія із застосуванням препарату Онкаспар® та інших засобів гепатотоксичної дії може призвести до гепатотоксичності тяжкого ступеня. Слід бути обережним при застосуванні засобу Онкаспар® в комбінації із засобами гепатотоксичної дії, зокрема, при наявності порушення функцій печінки. Необхідний моніторинг пацієнтів для своєчасного виявлення змін параметрів функцій печінки. Вплив на центральну нервову систему: Комбінована терапія із застосуванням препарату Онкаспар® може завдати токсичного впливу на центральну нервову систему. Повідомлялося про випадки енцефалопатії (в тому числі синдромом задньої оборотної лейкоенцефалопатії). Онкаспар® може спричиняти ознаки та симптоми з боку центральної нервової системи у вигляді сонливості, сплутаного стану свідомості, конвульсій. Необхідний ретельний моніторинг для виявлення таких симптомів, зокрема, якщо Онкаспар® застосовують одночасно із лікарськими засобами нейротоксичної дії (такими, як вінкристин та метотрексат). Мієлосупресія: Пегаспаргаза може викликати мієлосупресію, прямо або опосередковано. Отже, застосування препарату Онкаспар® може підвищити ризик інфекцій. Гіперамоніємія: Аспарагіназа сприяє швидкому перетворенню аспарагіну на глутаміну на аспарагінову кислоту та глутамінову кислоту, із виділенням амонію в якості спільного побічного продукту обох реакцій. Внутрішньовенне введення аспарагінази, таким чином, може викликати значне підвищення рівня амонію після введення. Симптоми гіперамоніємії часто носять транзиторний характер та можуть включати: нудоту, блювання, головний біль, запаморочення та шкірні висипання. У тяжких випадках можливий розвиток енцефалопатії з ураженням печінки або без нього, зокрема, у пацієнтів старшого віку, які можуть загрожувати життю або призводити до летального випадку. При наявності симптомів гіперамоніємії необхідний ретельний моніторинг вмісту амонію. Контрацепція: Слід застосовувати ефективний метод неоральної контрацепції в період терапії препаратом Онкаспар® та протягом прийнятних шести місяців після завершення терапії. Вміст натрію: Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на одну дозу, тобто практично вільний від натрію.

ЗАСТОСУВАННЯ У ПЕРІОД ВАГТНОСТІ АБО ГОДУВАННЯ ГРУДЮ: Жінки дітородного віку / Контрацепція для чоловіків та жінок: Чоловікам та жінкам слід використовувати ефективні методи контрацепції в період лікування та протягом прийнятних шести місяців після завершення терапії із застосуванням препарату Онкаспар®. Жінкам дітородного віку слід використовувати метод контрацепції, відмінний від оральних контрацептивів. Вагітність: Не слід застосовувати в період вагітності. Годування груддю: Годування груддю слід припинити на період терапії препаратом Онкаспар® і його не слід поновлювати аж до завершення лікування цим препаратом. Фертильність*.

ЗДАТНІСТЬ ВПЛИВАТИ НА ШВИДКІСТЬ РЕАКЦІЇ ПРИ КЕРУВАНІ АВТОТРАНСПОРТНОЮ АБО ІНШИМИ МЕХАНІЗМАМИ*: Онкаспар® істотно впливає на здатність керувати транспортними засобами та робити з механізмами. Повідомлялося про такі побічні реакції у пацієнтів, які отримували Онкаспар® з іншими хімотерапевтичними лікарськими засобами: сонливість, сплутаність свідомості, запаморочення, неперитомість, судороги. Пацієнтам, які отримують Он-

каспар®, рекомендується не керувати транспортними засобами та не працювати з механізмами, якщо у них наявні ці або інші побічні реакції, які впливають на здатність керувати транспортними засобами та робити з механізмами. СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ*: Онкаспар® призначається та вводиться виключно лікарями та/або спеціалістами галузі охорони здоров'я, які мають досвід застосування антинеопластичних лікарських засобів. Препарат слід вводити виключно в лікарні, в якій наявне належне реанімаційне обладнання. Онкаспар®, як правило, застосовують у складі комбінованої хімотерапії, разом з іншими антинеопластичними засобами. Рекомендована премедикація. Необхідно провести премедикацію пацієнтів парацетамолом, блокаторами H₁-рецепторів (наприклад, дифенгідраміном) та блокаторами H₂-рецепторів (наприклад, фамотидином) за 30–60 хв. до застосування препарату Онкаспар® для зниження ризику та ступеня тяжкості як інфузійних реакцій, так і реакцій гіперчутливості. Діти та дорослі віком <21 року: Рекомендована доза для пацієнтів з площею поверхні тіла (ППТ [BSA]) ≥ 0,6 м² та віком ≤ 21 років становить 2500 МО пегаспаргази (еквівалент 3,3 мл засобу Онкаспар®/м² площі поверхні тіла кожні 14 днів. Для дітей з площею поверхні тіла < 0,6 м² доза становить 82,5 МО пегаспаргази (еквівалентно 0,1 мл засобу Онкаспар®/кг маси тіла кожні 14 днів. Дорослі віком >21 років: Якщо лікар не призначає інакше, рекомендована доза для дорослих віком >21 років становить 2000 МО пегаспаргази (еквівалентно 2,67 мл засобу Онкаспар®/м² площі поверхні тіла кожні 14 днів. Онкаспар® слід вводити в формі внутрішньовенної (в/в) ін'єкції або внутрішньовенної (в/в) інфузії. При меншій об'ємів перевагу слід надавати внутрішньовенному способу введення. При введенні препарату Онкаспар® внутрішньовенно, об'єм ін'єкції в одну ділянку не повинен перевищувати 2 мл для дітей та підлітків та 3 мл для дорослих. Якщо потрібно ввести більший об'єм, дозу слід розподіляти та вводити у кілька ділянок. Тривалість внутрішньовенної інфузії засобу Онкаспар®, як правило, становить від 1 до 2 годин, засіб вводять після розведення в 100 мл натрію хлориду, концентрацією 9 мг/мл (0,9%) розчині для ін'єкції або 5% розчині глюкози. Не слід вводити інші лікарські засоби через одну внутрішньовенну систему під час введення засобу Онкаспар®.

ПЕРЕДОЗУВАННЯ*: ПОВІЧНІ РЕАКЦІЇ*: Дуже часто: фебрильна нейтропенія, реакції підвищеної чутливості, кров'яниста, анафілактична реакція, зниження апетиту, гіперлікемія, емболія, панкреатит, діарея, абдомінальний біль, нудота, шкірні висипання, зниження маси тіла, гіпоальбунемія, збільшення рівня аланіну амінотрансферази, збільшення рівня аспартат амінотрансферази, гіпертригліцеридемія, зниження рівня фібриногену в крові, збільшення рівня ліпази, збільшення рівня амілази, збільшення часткового активованого тромбопластичного часу, підвищення рівня пірибутиру в крові. Часто: інфекційні захворювання, сепсис, анемія, коагулопатія, гіперлікемія, гіперхлоремія, гіперхлоремія, судороги, периферична моторна нейропатія, неперитомість, тромбоз, гіпоксія, блювання, стоматит, асцит, гепатотоксичність, стеатоз печінки, біль в кінцівках, збільшення протромбінового часу, збільшення міжнародного нормалізованого співвідношення, гіпокаліємія, збільшення холестерину в крові, гіпофібриногенемія, збільшення вмісту гамма-глутамілу трансферази. Рідко: синдром задньої оборотної лейкоенцефалопатії, некротизуючий панкреатит, геморагічний панкреатит, некроз печінки, жовтяниця, застій жовчі, печінкова недостатність. Частота невідома: недостатність кісткового мозку, анафілактичний шок, діабетичний кетоацидоз, гіполікемія, остеонекроз, сплутана свідомість, сонливість, тремор, інсульт, крововилив, тромбоз верхнього сагітального синусу, псевдокіста підшлункової залози, паротит, токсичний епідермальний некроліз, гостра ниркова недостатність, пірексія, збільшення рівня сечовини в крові, антитіла до пегаспаргази, зниження кількості нейтрофілів, зниження кількості тромбоцитів, гіперамоніємія.

УПАКОВКА*: По 3750 МО у флаконі; по 1 флакону в коробці з картону з маркуванням українською мовою; по 3750 МО у флаконі з маркуванням іноземною мовою; по 1 флакону в стандартно-експортній упаковці з маркуванням іноземною мовою, яка міститься в коробці з картону з маркуванням українською мовою; по 3750 МО у флаконі з маркуванням іноземною мовою; по 1 флакону в коробці з картону з маркуванням іноземною мовою зі стікером українською мовою.

КАТЕГОРІЯ ВІДПУСКУ*: За рецептом.

ВИРОБНИК*: Лабораторії Серв в Індустрі/Les Laboratoires Servier Industrie.

*Детальна інформація вилучена в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу ОНКАСПАР® Р/П № UA/18776/01/01; Наказ МОЗ України №1768 від 20.08.2021, зміни внесено Наказ МОЗ України № 2258 від 15.12.2022 р.

Інформація для професійної діяльності спеціалістів охорони здоров'я.

SERVIER
moved by you

Імпортер: товариство з обмеженою відповідальністю «Серв'є Україна»: 04070, м. Київ, вул. Набережно-Хрещатицька, 41. Тел.: (044) 490-34-41.
Для додаткової інформації відвідайте сайт: www.servier.ua
Copyright © 2023 рік. ТОВ «Серв'є Україна». Всі права захищені.
OSP-C1-2 (2023-2025, 2 years)-20