



Онкологія

Гематологія

Хіміотерапія



№ 2 (58)
2019 р.
12 000 примірників*
Передплатний індекс 37634



Доктор медичних наук,
професор
Олексій Ковальов

**Інноваційні підходи
до лікування
раку легені**

Читайте на сторінці **8**



Доктор медичних наук,
професор
Роберт Молчанов

**Роль аналогів
гонадотропін-рилізінг-гормону
в лікуванні раку
передміхурової залози**

Читайте на сторінці **16**



Доктор медичних наук,
професор
Сергій Клименко

**Від імунної
тромбоцитопенічної пурпури
до тяжкої апластичної анемії:
еволюція клінічного
застосування ельтромбопагу**

Читайте на сторінці **25**



Доктор медичних наук
Світлана Гусева

**Стратегія лікування пацієнтів
з хронічним лімфоцитарним
лейкозом: дані доказової
медицини**

Читайте на сторінці **29**



Врач-патоморфолог
Дмитрий Шапочка

**Современные подходы
к тестированию ALK-мутаций
при немелкоклеточном
раке легкого**

Читайте на сторінці **5**



ДОЛАЮЧИ БАР'ЄРИ

**Алекенза (алектиніб) —
ефективність у першій
лінії терапії ALK+ НДКРЛ:¹⁻³**

- Медіана ВБП: Алекенза — 34,8 vs кризотиніб - 10,9 міс.
- Зниження прогресування в ЦНС¹⁻³

ALK — кіназа анапластичної лімфому; НДКРЛ — недрібноклітинний рак легені; ВБП — виживаність без прогресування; ЦНС — центральна нервова система.

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу Алекенза® (Alecensa®)

Склад: діюча речовина: alectinib. 1 капсула тверда містить алектиніб 150 мг у формі алектинібу гідрохлориду 61,33 мг. **Лікарська форма.** Капсули тверді. **Показання.** Лікарський засіб АЛЕКЕНЗА® як монотерапія показаний як препарат першої лінії для лікування дорослих пацієнтів з ALK*-позитивним поширеним недрібноклітинним раком легені. Лікарський засіб АЛЕКЕНЗА® як монотерапія показаний для лікування дорослих пацієнтів з ALK-позитивним поширеним недрібноклітинним раком легені, які раніше отримували кризотиніб. * ALK — кіназа анапластичної лімфому. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до алектинібу або до будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу. **Фармакологічні властивості.** Алектиніб є високоселективним і потужним інгібітором тирозинкінази ALK і RET. Під час доклінічних досліджень інгібування активності тирозинкінази ALK призводило до блокування низхідних сигнальних шляхів, зокрема STAT 3 і PI3K/AKT, та індукування загибелі клітин пухлини (апоптозу). В умовах *in vitro* та *in vivo* алектиніб виявляв активність проти мутантних форм ферменту ALK, зокрема мутацій, що відповідають за резистентність до кризотинібу. Згідно з доклінічними даними, алектиніб не є субстратом р-глікопротеїну, який є ефлюксомним транспортером у гематоенцефалічному бар'єрі, а отже, здатний проникати і затримуватися у центральній нервовій системі. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована доза препарату АЛЕКЕНЗА® становить 600 мг (чотири капсули по 150 мг) 2 рази на добу (загальна добова доза становить 1200 мг) під час прийому їжі. **Побічні реакції.** Найчастішими побічними реакціями (≥20%) були запор (35%), набряки (30%), міалгія (28%) та інші. **Термін придатності.** 3 роки. Зберігати в оригінальній упаковці з метою захисту від світла та вологості при температурі не вище 30 °C. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.

Для розповсюдження в рамках семінарів, конференцій, симпозіумів з медичної тематики.

Детальніша інформація про медичний лікарський препарат Алекенза® міститься в інструкції з медичного застосування, затверджена Наказом МОЗ України № 1979 від 31.10.2018, реєстраційне посвідчення № UA/16997/01/01.

Повідомити про побічні явища під час лікування препаратом ТОВ «Рош Україна» або поскаржитися на якість препарату Ви можете за контактними реквізитами офісу або на електронну адресу: ukraine.safety@roche.com

1. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 377:9, 2017.

2. Camidge DR, Peters S, Mok T, et al. Updated efficacy and safety data from the global phase III ALEX study of alectinib (AL) versus crizotinib (CZ) in untreated advanced ALK+ NSCLC. Poster presented at: 2018 American Society of Clinical Oncology Annual Meeting; June 1-5, 2018; Chicago, IL. (copy available at <https://meetinglibrary.asco.org> or at <https://medically.roche.com>)

3. S. Gadgeel et al. Alectinib versus crizotinib in treatment-naïve anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK) non-small-cell lung cancer: CNS efficacy results from the ALEX study; Annals of Oncology 29: 2214–2222, 2018

ТОВ «Рош Україна»: Київ, 04070, вул. П. Сагайдачного, 33.

Тел.: +380 (44) 354 30 40, факс: +380 (44) 354 30 41.

www.roche.ua

ukraine.medinfo@roche.com

UA/ALC/1903/0009

КІТРУДА®

БІЛЬШЕ ТЕРАПЕВТИЧНИХ МОЖЛИВОСТЕЙ



I лінія – монотерапія метастатичного НДРЛ^{**}, з експресією PD-L1 $\geq 50\%$, при відсутності мутацій EGFR та/або ALK¹¹



I лінія – в комбінації з пеметрекседом і карбоплатином для лікування метастатичного неплазматичного НДРЛ¹¹

II лінія – монотерапія метастатичного НДРЛ, з експресією PD-L1 $\geq 1\%$, після попереднього лікування хіміотерапією та/або таргетною терапією при позитивних мутаціях EGFR, ALK¹¹



I лінія – монотерапія нерезектабельної або метастатичної меланоми¹¹

Монотерапія дорослих і дітей зі стійкою до лікування класичною лімфомою Ходжкіна або при виникненні рецидиву після 3 або більше ліній терапії¹¹



Монотерапія пацієнтів з рецидивуючою місцево прогресуючою або метастатичною аденокарциномою шлунка або гастроезофагеального з'єднання, коли пухлина експресує PD-L1 $\geq 1\%$, а захворювання прогресує під час/після проведення двох або більше курсів хіміотерапії, що включають фторпіримідин або платину, і терапії, спрямованої на білок HER2/neu¹¹



Монотерапія дорослих і дітей з нерезектабельним або метастатичним раком при високій мікросателітній нестабільності (MSI-H) або дефіциті механізмів репарації: солідні пухлини, що прогресували при попередньому лікуванні, а також при відсутності вибору альтернативного лікування або колоректальний рак, що прогресував після лікування фторпіримідином, оксаліплатином та іринотеканом¹¹



Монотерапія рецидивуючого чи метастатичного плоскоклітинного раку голови та шиї, що прогресує при проведенні чи після проведення хіміотерапії з препаратами платини¹¹

NEW



Монотерапія місцево прогресуючої або метастатичної уротеліальної карциноми, якщо не показана хіміотерапія з цисплатином та пухлина експресує PD-L1 (CPS $\geq 10\%$)¹¹

Монотерапія місцево прогресуючої або метастатичної уротеліальної карциноми, після прогресії при проведенні чи після завершення хіміотерапії з цисплатином, або протягом 12 місяців неоад'ювантної чи ад'ювантної хіміотерапії з препаратом платини¹¹

NEW



II лінія – монотерапія пацієнтів з рецидивуючим або метастатичним раком шийки матки, з експресією PD-L1 (CPS $\geq 1\%$)¹¹

NEW



Монотерапія дорослих та дітей із рефрактерною первинною медіастинальною В-крупноклітинною лімфомою (PMBCL) або при її рецидиві після проведення 2 або більше ліній попередньої терапії¹¹



KITRUDA®
(пембролізумаб) 100 мг



НАДАЙТЕ ВАШИМ ПАЦІЄНТАМ КЛЮЧ ДО ВИЩОГО РІВНЯ ВИЖИВАННЯ¹⁻¹¹

Перед застосуванням препарату обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу KITRUDA®.

KITRUDA® (пембролізумаб), концентрат для розчину для інфузій (100 мг у флаконі)

Препарат Китруда® показаний дорослим як монотерапія пізніх стадій меланоми (нерезектабельної або метастатичної); як монотерапія 1-ї лінії метастатичного недрібноклітинного раку легень (НДРЛ), у разі, коли $\geq 50\%$ пухлинних клітин експресують PD-L1, при відсутності позитивних мутацій EGFR та/або ALK; в I лінії в комбінації з пеметрекседом і карбоплатином для лікування метастатичного неплоскоклітинного НДРЛ; як монотерапія локально прогресуючого або метастатичного НДРЛ, у разі, коли $\geq 1\%$ пухлинних клітин експресують PD-L1, у пацієнтів, які отримали раніше, як мінімум, один курс хіміотерапії та/або таргетну терапію при позитивних мутаціях EGFR та/або ALK; монотерапія дорослих і дітей зі стійкою до лікування класичною лімфомою Ходжкіна або при виникненні рецидиву після 3 або більше ліній терапії; монотерапія рецидивуючого чи метастатичного плоскоклітинного раку голови та шиї, що прогресує при проведенні чи після проведення хіміотерапії з препаратами платини; монотерапія місцево прогресуючої або метастатичної уротеліальної карциноми, якщо не показана хіміотерапія з цисплатиною та експресією PD-L1 (CPS $\geq 10\%$); монотерапія місцево прогресуючої або метастатичної уротеліальної карциноми, після прогресії при проведенні чи після завершення хіміотерапії з цисплатином, або протягом 12 місяців неoad'ювантної чи ад'ювантної хіміотерапії з препаратом платини; монотерапія дорослих і дітей з нерезектабельним або метастатичним раком при високій мікросателітній нестабільності (MSI-H) або дефіциті механізмів репарації: солідні пухлини, що прогресували при попередньому лікуванні, а також при відсутності вибору альтернативного лікування або колоректальний рак, що прогресував після лікування фторпіримідином, оксаліплатином та іринотеканом; монотерапія рецидивуючої місцево прогресуючої або метастатичної аденокарциноми шлунка або гастроєзофагеального з'єднання, коли пухлина експресує PD-L1 (combined positive score (CPS) ≥ 1), що підтверджено валідованим тестом, а захворювання прогресує під час/після проведення двох або більше курсів хіміотерапії, що включають фторпіримідин або платину, і терапії, спрямованої на білок HER2/neu; монотерапія дорослих та дітей із рефрактерною первинною медіастинальною В-крупноклітинною лімфомою (PMBCL) або при її рецидиві після проведення 2 або більше ліній попередньої терапії, 2-а лінія в монотерапії рецидивуючого або метастатичного раку шийки матки з PD-L1 (CPS $\geq 1\%$). **Протипоказання.** Тяжка гіперчутливість до діючої речовини (пембролізумаб) або будь-якої допоміжної речовини препарату. **Коротка характеристика профіля безпеки.** Більшість побічних реакцій, пов'язаних з імунною системою, що виникали під час лікування пембролізумабом, були оборотними і зникали при припиненні застосування пембролізумаба, призначенні кортикостероїдів і/або підтримуючої терапії. Оцінку безпеки отримано у 5 рандомізованих, відкритих клінічних дослідженнях з активним контролем (KEYNOTE-012, KEYNOTE-087, KEYNOTE-170, KEYNOTE-052 і KEYNOTE-059 та KEYNOTE-158), у яких препарат Китруда® застосовували 192 пацієнтам з плоскоклітинним раком голови та шиї, 210 пацієнтам з класичною лімфомою Ходжкіна, 53 пацієнтам з медіастинальною В-крупноклітинною лімфомою, 370 пацієнтам з уротеліальною карциномою, 259 пацієнтам з раком шлунка і 98 пацієнтам з раком шийки матки. У цих дослідженнях препарат Китруда® призначали у дозах 2 мг/кг 1 раз на 3 тижні, 200 мг 1 раз на 3 тижні або 10 мг/кг 1 раз на 2 або 3 тижні. У цій популяції пацієнтів найпоширенішими побічними реакціями (>10%) при введенні пембролізумабу були втома, висип, свербіж, діарея, нудота і артралгія. Більшість побічних реакцій були 1 або 2 ступеня тяжкості, найсерйозніші з них – імунозалежні реакції і тяжкі реакції, пов'язані з проведенням інфузії. Імунозалежні побічні реакції, викликані призначенням препарату Китруда® включають пневмоніт, коліт, гепатит, ендокринопатії, нефрит, гострі шкірні реакції, відторгнення трансплантованого солідного органу. Базуючись на тяжкості побічних реакцій, лікування з Китруда® має бути припинене або відтерміноване та призначене симптоматичне лікування та/або за потреби призначені кортикостероїди. Імунозалежні побічні реакції, включаючи смертельні випадки виникали у пацієнтів з класичною лімфомою Ходжкіна, котрі отримали алотенну трансплантацію кісткового мозку після лікування з Китруда®.

МСД не рекомендує застосовувати препарат в цілях, котрі відрізняються від описаних в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.

* – зареєстрована торгова марка MERCK & CO., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A.

** НДРЛ – недрібноклітинний рак легень.

Посилання: **1.** Hamid O., Robert C., Daud A., et al. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. Annals of Oncology 0: 1–7, 2019. **2.** Roy S. Herbst, Paul Baas, Dong-Wan Kim, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet. 2016; 387 (10027): 1540–1550. **3.** Martin Reck, M.D., Ph.D., Delvys Rodríguez-Abreu, M.D., Andrew G. Robinson, M.D., et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2016; 375:1823–1833. **4.** Leena Gandhi, M.D., Ph.D., Delvys Rodríguez-Abreu, M.D., Shirish Gadgeel, M.B., B.S., et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2018; 378: 2078–2092. **5.** Bellmunt J., de Wit R., Vaughn D.J., et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. N Engl J Med. 2017 Mar 16; 376 (11): 1015–1026. **6.** Selwert T.Y., Burtress B., Mehra R., et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. Lancet Oncol. 2016 Jul; 17 (7): 956–965. **7.** Robert Chen, Pier Luigi Zinzani, Michelle A. Fanale, et al. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphom. Clinical Oncology 35, no. 19, 2017 2125–2132. **8.** Fuchs C.S., Doi T., Jang R.W., et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. JAMA Oncol. 2018 May 10; 4 (5): e180013. **9.** Chung H.C. Pembrolizumab treatment of advanced cervical cancer: Updated results from the phase 2 KEYNOTE-158 study. Journal of Clinical Oncology 36, no. 15_suppl (May 20 2018) 5522–5522. **10.** Armand ÉP et al. Pembrolizumab for R/R PMBCL patients: Results from the phase II Keynote-170 trial and updated data from the phase Ib Keynote-013. ASH 2018, abstract 228. **11.** Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Китруда®. Реєстраційне посвідчення № UA/16209/01/01, наказ МОЗ № 887 від 1.08.2017 року. ЗМІНИ ВНЕСЕНО Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 21.03.2019 № 629.



ТОВ «МСД Україна»,
адреса: 03038, м. Київ,
БЦ «Горизонт Парк»,
вул. М. Амосова 12, 3 поверх.
Тел.: +38 (044) 393-74-80;
факс.: +38 (044) 393-74-81.

Даний матеріал призначений для спеціалістів охорони здо-
ров'я і для розповсюдження на спеціалізованих медичних за-
ходах та для публікації в спеціалізованих медичних виданнях.
UA-KEY-000004
Матеріал готовлений: квітень 2019.
Матеріал придатний до: квітень 2020.

Якщо у Вас з'явилися питання стосовно препаратів компанії МСД, пишть нам на адресу: medinfo@merck.com, або звертайтеся на <http://medical-msd.com>. Для інформування про небажані явища, що виникли при використанні лікарських засобів компанії МСД, телефонуйте +38 044 393 74 80 або пишть pharmacovigilance.ukraine&cis@merck.com. Авторські права © [2019] ТОВ «МСД Україна». Всі права захищені.

МОЖЛИВІСТЬ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ*

ІМУНООНКОЛОГІЯ



ТЕЦЕНТРИК®

атезолізумаб



* Програма підтримки пацієнтів

У разі виникнення побічних реакцій під час лікування препаратом ТОВ «Рош Україна» або при наявності скарги на якість препарату звертайтеся за телефоном: +38044 354 30 40, факсу: +380 (44) 354 30 41 або на електронну адресу: ukraine.safety@roche.com
Запит медичної інформації про продукти ТОВ «Рош Україна» ви можете відправити на електронну адресу: ukraine.medinfo@roche.com
ТОВ «Рош Україна». Київ, 04070, вул. П. Сагайдачного, 33. Тел.: +380 (44) 354 30 40, факс: +380 (44) 354 30 41. www.roche.ua
Коротка інструкція (інформація про лікарський засіб) знаходиться на стор. 10
Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників
Для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних закладів та спеціалістів охорони здоров'я

ТОВ «Рош Україна».

Київ, 04070, вул. П. Сагайдачного, 33.

Тел.: +380 (44) 354 30 40, факс: +380 (44) 354 30 41.

www.roche.ua



UA/TCN/1806/0005 (1)

Д.А. Шапочка, заведующий отделом молекулярной патологии и генетики, Патоморфологическая лаборатория CSD Health Care, г. Киев

Современные подходы к тестированию ALK-мутаций при немелкоклеточном раке легкого

Применение алектиниба в лечении ALK-позитивного НМРЛ

Рак легкого остается наиболее распространенным онкологическим заболеванием в мире. Данная патология является чрезвычайно гетерогенной как с морфологической, так и с генетической точки зрения. Большинство опухолей легкого (~85%) составляет немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), и хотя данный термин интенсивно используется в клинической практике, он крайне недостаточно характеризует заболевание для определения наиболее эффективной тактики лечения. НМРЛ следует обязательно разделять на плоскоклеточный рак и аденокарциному, при которых, даже без учета молекулярно-генетических характеристик, требуется разная тактика лечения.

Аденокарцинома является наиболее частой морфологической формой рака легкого и составляет около 50% всех его подтипов. При этом в структуре аденокарциномы легкого тоже можно выделить широкий спектр морфологических форм, которые значительно отличаются по клиническим и молекулярным характеристикам, что обуславливает разную чувствительность к терапии.

Но именно молекулярно-генетические характеристики аденокарциномы легкого привели к первым существенным успехам в лечении данного заболевания по сравнению с химиотерапией. С 2000-х годов идентифицируется все больше мишеней для терапии и разрабатываются все новые препараты, применение которых эффективно при наличии соответствующего генетического нарушения. Так, на сегодняшний день одобрено использование таргетных препаратов при наличии мутаций *EGFR*, *BRAF*, транслокаций генов *ALK*, *ROS1*, *NTRK1/2/3*. Таким образом, около 1/4 пациентов с аденокарциномой легкого IV стадии должны получать высокоэффективные таргетные препараты.

Второй (после *EGFR*) по распространенности мишенью для таргетной терапии, которая в 2011 году позволила добиться существенного повышения частоты объективного ответа, показателей общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования практически в 2 раза, стал ген *ALK*.

Ген *ALK* кодирует рецепторную тирозинкиназу, относящуюся к семейству инсулинзависимых рецепторов. В норме ген активен только в эмбриогенезе и участвует в нормальном развитии нервной системы, передавая ростовые сигналы через *RAS/MAPK* и *PI3K*-сигнальные пути. Ген *ALK* изначально описан в анапластической крупноклеточной лимфоме, для которой транслокация *ALK-NPN* является характерной особенностью, благодаря которой ген и получил свое название (Anaplastic Lymphoma Kinase). Позднее, в 2007 году, транслокация *ALK* была обнаружена и у пациентов с НМРЛ. В большинстве случаев происходит слияние гена *ALK* с белком *ELM4*. Белок *ELM4* активно экспрессируется в эпителиальных клетках и содержит домен, способствующий димеризации белка. Именно этот домен присутствует в химерном белке *ALK-ELM4*, а от *ALK* ему достается киназный домен. В то же время для осуществления киназной активности белку *ALK* тоже необходима димеризация, которая и приводит к конститутивной активности *ALK-ELM4* и стимулированию роста клеток.

В 2010 году появились первые результаты применения кризотиниба у пациентов

с *ALK*-позитивным (*ALK*+) раком легкого. Высокая частота объективного ответа и существенное увеличение выживаемости без прогрессирования способствовали тому, что кризотиниб стал первым препаратом, одобренным для применения у пациентов с *ALK*+ НМРЛ в первой линии терапии.

Однако у большинства пациентов, получающих кризотиниб, к концу первого года терапии наблюдается прогрессирование заболевания, связанное с формированием вторичной резистентности. На сегодняшний день хорошо изучены механизмы приобретенной резистентности к кризотинибу, и почти в половине случаев они связаны с вторичными мутациями или амплификацией гена *ALK*. Это обусловило возможность и необходимость разработки *ALK*-ингибиторов нового поколения, позволяющих преодолеть данную резистентность.

Сегодня Национальная онкологическая сеть США (NCCN) рекомендует применение алектиниба, церитиниба и бригатиниба как в первой, так и во второй линии терапии после прогрессирования на фоне терапии кризотинибом. Указывается также, что предпочтительным препаратом для первой линии терапии является алектиниб, который станет первым *ALK*-ингибитором второго поколения, зарегистрированным в Украине. Изначально алектиниб был одобрен для назначения пациентам, заболевание которых прогрессировало на фоне приема кризотиниба. После этого сравнивали эффективность применения алектиниба и кризотиниба в первой линии терапии. По результатам рандомизированного клинического исследования III фазы J-ALEX медиана выживаемости без прогрессирования в группе кризотиниба составила 10,2 месяца, в то время как в группе алектиниба она через 21 месяц не была достигнута. Алектиниб также показал преимущества относительно частоты объективного ответа, которая составила 91,6% (95% доверительный интервал – ДИ – 85,6-97,5%), по сравнению с 78,9% (ДИ 70,5-87,3%) в группе кризотиниба. Сходные результаты были получены и в другом клиническом исследовании ALEX, в котором в общей популяции пациентов, получавших кризотиниб, медиана выживаемости без прогрессирования составила 11,1 месяца, а в группе алектиниба не была достигнута (на момент первичного анализа, 9 февраля 2017 г.). Еще одним очень важным преимуществом алектиниба, продемонстрированным в данном исследовании, была его высокая эффективность при наличии поражения ЦНС. Так, в группе пациентов без поражения ЦНС на момент начала исследования, которые получали кризотиниб,

медиана выживаемости без прогрессирования составила 14,8 месяца, а при наличии метастазов в ЦНС – всего 7,4 месяца, в то время как в группе больных, применявших алектиниб, медиана выживаемости без прогрессирования через 28 месяцев не была достигнута независимо от поражения ЦНС. Общая частота прогрессирования в ЦНС при наличии метастазов в головном мозге составила 58% (95% ДИ 43,4-70,5) в группе кризотиниба и 16% (95% ДИ 8,2-26,2) в группе алектиниба, а при отсутствии поражения ЦНС в начале исследования – соответственно 31,5% (95% ДИ 22,1-41,3) и 4,6% (95% ДИ 1,5-10,6%).

Таким образом, алектиниб проявлял более высокую активность по сравнению с кризотинибом и в неотобранной выборке пациентов, особенно при наличии поражения ЦНС. Это объясняется различиями в физических свойствах самих молекул. Алектиниб проявляет активность против большинства вторичных мутаций, резистентных к кризотинибу. Поэтому при их возникновении алектиниб продолжает проявлять активность, в то время как у пациентов, получающих кризотиниб, наблюдается прогрессирование заболевания. Еще одним важным различием между молекулами является более высокая способность алектиниба по сравнению с кризотинибом, проникая через гематоэнцефалический барьер, задерживаться в ЦНС, чем и объясняется его высокая активность при наличии метастазов в головном мозге и общее снижение частоты прогрессирования в ЦНС.

Следует также подчеркнуть, что в исследованиях по изучению эффективности кризотиниба и алектиниба использовали разные методы определения статуса *ALK*. В регистрационных исследованиях кризотиниба применялся метод флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH), для которого используются меченные флуорофорами разного цвета фрагменты ДНК, комплементарные 5'- и 3'-последовательностям гена. В норме 5'- и 3'-зонды размещены последовательно, поэтому в препарате сигналы сливаются в один или расположены рядом. При наличии транслокации 5'- и 3'-участки гена *ALK* разделены, и поэтому сигналы находятся на некотором расстоянии друг от друга. Данный дизайн зондов для определения транслокаций называется *break-apart probe* (зонды для выявления разрыва). С помощью данного метода можно выявлять любые варианты перестроек гена, но невозможно определить ген-партнер.

Метод FISH обладает практически 100% чувствительностью и специфичностью в выявлении транслокации *ALK* и долгое



Д.А. Шапочка

время оставался единственным стандартом диагностики. Это объяснялось тем, что имевшееся на тот момент антитело клона *ALK1* (DAKO), которое было разработано для определения экспрессии *ALK* при анапластической крупноклеточной лимфоме, имело чувствительность всего около 70% для выявления транслокации при НМРЛ. Однако впоследствии были разработаны новые клоны антител – 5A4 (Novocastra) и D5F3 (Ventana), обладающие практически 100% чувствительностью к транслокации *ALK* при НМРЛ. Но в некоторых крупных исследованиях было установлено, что иммуногистохимический (ИГХ) анализ не всегда обладает 100% специфичностью и поэтому может давать ложноотрицательные результаты. Это связано с субъективностью оценки результатов ИГХ-исследования, использованием разных концентраций антител, систем детекции и с интенсивностью окрашивания препаратов. Так, в рамках исследования European Thoracic Oncology Platform Landscape Project тестировалось антитело 5A4 (Novocastra) у 1281 пациента (из 16 госпиталей) с I-III стадиями аденокарциномы легкого. В результате было выявлено 0% результатов FISH+ при интенсивности ИГХ-окрашивания 0; 4,2% – при интенсивности 1+; 60% – при интенсивности 2+ и 90,9% – при интенсивности 3+.

В лаборатории CSD Health Care также используется антитело клона 5A4 (Novocastra), поэтому нами было проведено собственное валидационное исследование по оценке его чувствительности и специфичности выявления транслокации *ALK*. В его рамках методом FISH с использованием ZytoLight SPEC *ALK* Dual Color Break Apart Probe (Zytovision) были выполнены исследования у 177 пациентов, в том числе у 109 пациентов – также методом ИГХ-анализа с антителом 5A4 (Novocastra). Частота транслокации *ALK*, подтвержденная методом FISH, составила 9,6%, причем средний возраст пациентов с *ALK*+ был почти на 9 лет меньше, чем с *ALK*-. Обнаруженная частота транслокации *ALK* была несколько выше указанной в литературе (3-7%), что может объясняться погрешностью из-за небольшого объема выборки пациентов, а также тем, что больным пожилого возраста тестирование в силу разных причин назначается реже, чем молодого. При сопоставлении результатов FISH и ИГХ-анализа негативное предиктивное значение (NPV) ИГХ-исследования составило 98,85%, а положительное предиктивное значение (PPV) – 68,85%. Таким образом, в условиях лаборатории CSD Health Care данный тест обладает практически 100% чувствительностью, но дает около 30% ложноположительных результатов. Это делает возможным его применение в качестве первичного скринингового теста, однако создает необходимость подтверждения ИГХ+ результатов методом FISH.

Продолжение на стр. 6.

Д.А. Шапочка, заведуючий відділом молекулярної патології і генетики, Патоморфологічна лабораторія CSD Health Care, г. Київ

Современные подходы к тестированию ALK-мутаций при немелкоклеточном раке легкого

Продолжение. Начало на стр. 5.

Что касается антитела D5F3, то изначально частота чувствительности и специфичности выявления с его помощью транслокации *ALK* была сопоставима с таковой для антитела 5A4. При этом во всех работах демонстрировалась практически 100% чувствительность, а специфичность варьировала от 70 до 98%. Это было связано с применением разного оборудования, систем детекции и оценки результатов окрашивания. Чтобы устранить данные межлабораторные различия, был разработан коммерческий набор реактивов ALK (D5F3) CDx assay (антитело клона D5F3 с системой амплификации и детекции OptiView, Ventana Medical Systems Inc.), который в комплексе с оборудованием для ИГХ-окрашивания BenchMark XT или BenchMark ULTRA (Ventana Medical Systems Inc.) дает наиболее воспроизводимые результаты. Была также разработана бинарная система интерпретации результатов окрашивания ALK (D5F3) CDx assay, согласно которой при любом проценте интенсивно окрашенных клеток результат считается положительным, а при любом другом окрашивании — отрицательным. Комплексный подход позволил повысить воспроизводимость и специфичность результатов ИГХ-исследования почти до 100%, сохранив такую же высокую чувствительность к наличию транслокации *ALK*. Данный метод одобрен FDA, он определяет статус ALK и в регистрационных исследованиях

алектиниба, при его использовании не требуется подтверждение положительного результата методом FISH для назначения препарата. Это делает ALK-скрининг более простым и экономически доступным.

Выводы

1. Таргетная терапия при НМРЛ способствует значительному увеличению продолжительности и улучшению качества жизни пациентов с драйверными мутациями (*EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *BRAF*).

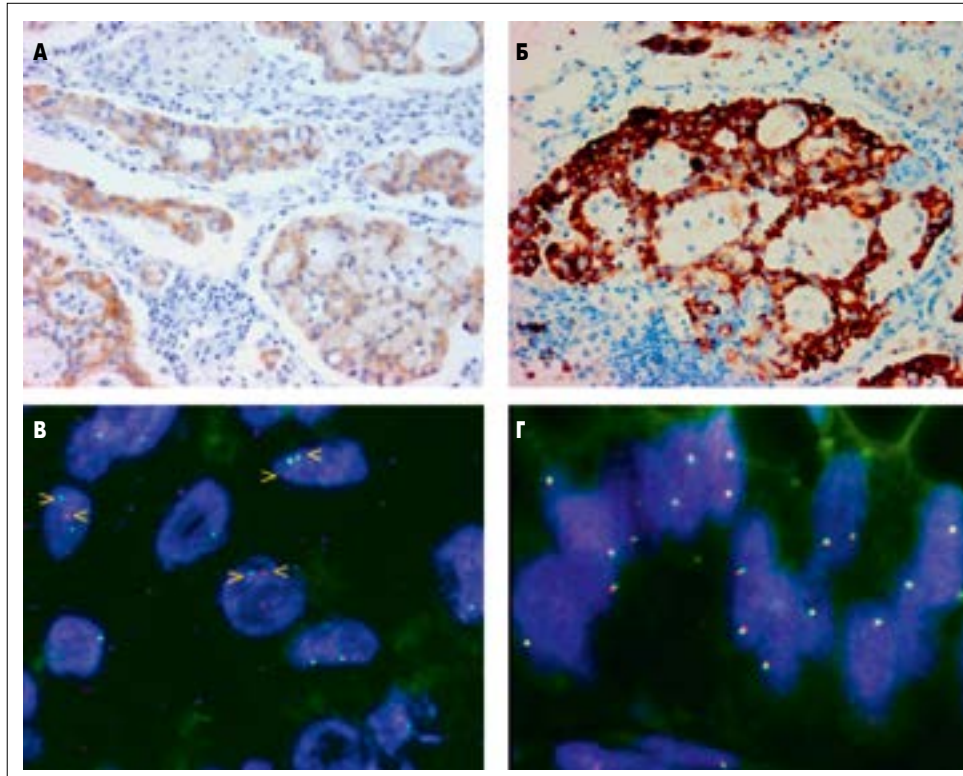


Рис. Идентификация гиперэкспрессии ALK при аденокарциноме легкого. А, Б — ИГХ-исследование с использованием клонов 5A4 и D5F3. В, Г — FISH-исследование с использованием зонда для выявления разрыва, демонстрирующее реаранжированные сигналы (В; стрелки показывают разделение красного и зеленого сигналов) и нормальный паттерн с неаранжированными сигналами (Г; сливающиеся красный и зеленый сигналы)

2. Применение во второй линии терапии ингибиторов ALK второго поколения, например алектиниба, позволяет преодолеть вторичную резистентность опухоли к кризотинибу, а их назначение в первой линии — еще более увеличить выживаемость пациентов по сравнению с таковой в случае использования ингибиторов первого поколения.

3. На сегодняшний день приемлемыми являются три стратегии ALK-тестирования: исследование методом FISH; скрининг с антителом клона 5A4 (Novocastra) и последующим подтверждением ИГХ+ образцов методом FISH; применение тест-системы ALK (D5F3) CDx assay (Ventana Medical Systems Inc.) с автостейнером BenchMark (может использоваться как самостоятельный метод, не требующий подтверждения положительных результатов при помощи FISH; рис.).

4. Транслокация ALK у больных аденокарциномой легкого в Украине встречается в 9,6% случаев, чаще — у молодых некурящих пациентов.

5. Полноценная диагностика НМРЛ на этапе установления диагноза с применением всего спектра возможностей (цитологическое исследование с изготовлением цитоблоков и проведением ИГХ-анализа; патоморфологическое исследование; молекулярное исследование ALK, EGFR) дает возможность своевременно назначить высокоэффективную таргетную терапию.

6. Молекулярное профилирование в ряде случаев позволяет повысить эффективность терапии НМРЛ, выявив специфические генетические изменения в опухоли.

Список литературы находится в редакции.



Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті

www.health-ua.com



повна версія всіх номерів
медичної газети «Здоров'я України»:
загальнотерапевтичні та всі тематичні номери

З М І С Т

ОНКОЛОГІЯ

Современные подходы к тестированию ALK-мутаций при немелкоклеточном раке легкого

Применение алектиниба в лечении ALK-позитивного НМРЛ

Д.А. Шапочка 5-6

Інноваційні підходи до лікування раку легені

О.О. Ковальов, Я.В. Шпарик, Д.О. Шапочка та ін. 8-10

Нові можливості лікування пацієнтів з метастатичним недрібноклітинним раком легені 11

Пазопаніб у лікуванні сарком м'яких тканин: досвід мультидисциплінарних центрів

Б.А. Ван Тайн, Дж. Трент 13, 15

Роль аналогів гонадотропін-релізінг-гормону в лікуванні раку передміхурової залози

Р.М. Молчанов 16-17

Огляд оновлених клінічних рекомендацій щодо ведення побічних реакцій при імунотерапії онкологічних захворювань 19-22

Онкодайджест 31

Бібліотека онколога 36

Новый тест isoPSA™ для определения риска развития рака предстательной железы

А.А. Мельник. 38-39

ГЕМАТОЛОГІЯ

Від імунної тромбоцитопенічної пурпури до тяжкої апластичної анемії: еволюція клінічного застосування ельтромбопагу

С.В. Клименко, О.Ю. Міщенко 25

ОНКОГЕМАТОЛОГІЯ

Лікування хронічного лімфоцитарного лейкозу

Погляд клініциста на вибір терапії

С.А. Гусева, Л.В. Михальська, Є.О. Борисенко 23

Можливості ібрутинібу в лікуванні пацієнтів із хронічним лімфоїдним лейкозом та лімфомаю з клітин зони мантиї

І.А. Крячок, Т.П. Перехрестенко 26-27

Стратегія лікування пацієнтів з хронічним лімфоцитарним лейкозом: дані доказової медицини

С.А. Гусева 29

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Диагностические биомаркеры для объективного измерения уровня боли

А.А. Мельник 32-33

ІСТОРІЯ

Історія Храму медичної літератури відтворена в новій книзі

І.В. Пасько 37

АНОНС



Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України
Національна асоціація онкологів України

Науково-практична конференція
Інноваційні технології скринінгу, діагностики та персоніфікованої терапії раку

3-4 жовтня, м. Київ

Основна тематика

- Діагностична ефективність лабораторних, інструментальних, молекулярно-генетичних та епігенетичних методів для скринінгу та прогнозування агресивності перебігу злоякісних новоутворень
- Ідентифікація циркулюючих пухлиноасоційованих маркерів для моніторингу пухлинного процесу та персоніфікованого дизайну терапії
- Принципи індивідуалізації хіміо-, гормоно- та таргетної терапії онкохворих
- Біотерапія та її значення у підвищенні ефективності медикаментозного лікування та покращенні якості життя онкологічних хворих

Детальна інформація: <http://iepor.org.ua/conferences/innovation-cancer-2019.html>

АНОНС



Національний інститут раку
Українська спілка онкохірургів (USSO)
Європейська асоціація хірургів-онкологів (ESSO)

IX Міжнародний науковий конгрес

Нове в хірургії раку шлунково-кишкового тракту

із курсом «Сучасні аспекти імунотерапії злоякісних новоутворень»

19-21 вересня, м. Київ

Конгрес об'єднає провідних клініцистів, експертів і дослідників у галузі онкології зі США, Європи, Азії та України з метою обміну результатами новаторських досліджень, нововведеннями і найкращим практичним досвідом у лікуванні пацієнтів зі злоякісними пухлинами шлунково-кишкового тракту

Організаційний комітет:

Голова: Колеснік Олена Олександрівна – директор НІР, голова Української спілки онкохірургів

Лукашенко Андрій Володимирович – заступник директора з організаційно-методичної роботи НІР, секретар Української спілки онкохірургів

Зубарев Микола Геннадійович – старший науковий співробітник науково-дослідного відділення пухлин органів черевної порожнини НІР.

Контакти оргкомітету:
e-mail: oncosurgery.ua@gmail.com
тел: +380442579986



Інноваційні підходи до лікування раку легені

Протягом останнього десятиліття у лікуванні недрібноклітинного раку легені (НДРЛ) відбуваються принципові зміни. І хоча гістологічний підтип пухлини залишається важливим фактором при виборі режиму хіміотерапії, сьогодні відомо, що наявність ушкоджень геному пухлинної клітини, таких як активуючі мутації або транслокації, потребує ефективного молекулярно спрямованого лікування. Інноваційним підходам до таргетної терапії НДРЛ була присвячена науково-практична конференція з міжнародною участю, яка відбулась у квітні у м. Києві.



Завідувач кафедри онкології Запорізької медичної академії післядипломної освіти, доктор медичних наук, професор Олексій Олексійович Ковальчук охарактеризував епідеміологічну ситуацію та сучасну діагностику НДРЛ.

Як зазначив доповідач, ще на початку минулого століття рак легені (РЛ) вважали дуже рідкісним захворюванням. До 1898 р. у медичній літературі було описано всього 140 випадків РЛ, а до 1912 р. у світі налічувалося тільки 374 історії цієї хвороби. Протягом 100 років через поширення куріння захворюваність на РЛ збільшилася з 0,3% у 1852 р. до 5,7% у 1952 р., а до кінця ХХ століття це захворювання стало основною причиною смертності від онкологічної патології.

Нині РЛ є першою причиною смертності від злоякісних новоутворень у чоловіків і другою — у жінок. За рік виявляють 1,6 млн нових випадків захворювання. Щороку помирає близько 1,4 млн хворих. У країнах, що розвиваються, діагностують 55% усіх випадків РЛ.

Сьогодні відомо, що РЛ у курців і в людей, які ніколи не курили, має істотні молекулярні відмінності. Так, у курців РЛ асоціюється з високою частотою мутацій *KRAS* і високим індексом метилювання, натомість РЛ у пацієнтів, які ніколи не курили, відрізняється високою частотою мутації *EGFR* і злиття *EML4-ALK*.

Нещодавно були отримані відомості, що у жінок, які ніколи не курили, основною причиною НДРЛ може бути вірус папіломи людини (ВПЛ). У Європі ДНК ВПЛ виявляють у 17% таких жінок з НДРЛ, у США — у 15%, у Японії — у 80%. При цьому у курців-чоловіків ВПЛ-інфекція при НДРЛ практично не зустрічається.

У дослідженні L.A. Robison і співавт. (2016) вірусна ДНК була виявлена у 85% плоскоклітинних аденокарцином і 47% аденокарцином легені. Примітно, що у пацієнтів з пухлинами, які містили вірусну ДНК, загальна виживаність після хірургічного втручання була значно більшою порівняно з пацієнтами з ДНК-негативними пухлинами.

Когорта жінок молодого віку з НДРЛ має певні особливості, як-от генетична схильність, відсутність куріння в анамнезі, висока частота мутацій *EGFR*, *ALK* та *ROS1*. Захворювання діагностується зазвичай на IV стадії, має більш агресивний перебіг, але водночас може добре контролюватися сучасною таргетною терапією.

За рекомендаціями з онкологічного скринінгу Всесвітньої організації охорони здоров'я (3-я версія),

доцільним вважається скринінг з метою виявлення раку шийки матки, грудної залози і колоректального раку. Відсутність програм з профілактики і скринінгу РЛ призводить до того, що багато випадків захворювання, особливо у пацієнтів молодого віку, діагностують на пізніх стадіях. Ще у 2011 р. у великому дослідженні за участю понад 50 тис. пацієнтів зі США було продемонстровано, що у групах ризику проведення скринінгового дослідження (комп'ютерної томографії — КТ) з низькою дозою опромінення дозволяє зменшити ризик смерті від РЛ на 20% і загальну смертність на 6,7% порівняно із застосуванням звичайної рентгенографії.

Крім КТ, перспективним методом скринінгу РЛ є платформа CancerSEEK та інші тести для рідинної біопсії, здатні виявляти пухлинні клітини, що циркулюють. Триває розробка тестів для оцінки метаболомних онкомаркерів у сироватці крові, сечі та повітрі, що видихається. Уже наявні пристрої, які підключаються до смартфона і за допомогою високочутливих хімічних сенсорів аналізують концентрацію летких органічних сполук у повітрі, що видихається. Після цього результати вимірювання передаються у смартфон і далі — на відповідну хмарну платформу, де вони доступні фахівцям для аналізу.

Рання діагностика РЛ є дуже важливою через значну різницю у можливостях лікування та виживанні залежно від стадії захворювання. При РЛ ІА стадії 5-річна виживаність становить 92%, а при РЛ ІV стадії вона не перевищує 1%.

Клінічне стадіювання НДРЛ має включати анамнез куріння, коморбідність, дефіцит маси тіла, соматичний стан, стандартні біохімічні тести, КТ грудної клітки та верхньої частини черевної порожнини (печінка, нирки, надниркові залози), КТ або магнітно-резонансну

томографію головного мозку. При збільшених медіастинальних лімфатичних вузлах рекомендована позитронна емісійна КТ, яка може виявити до 10% нових метастазів. У разі встановлення стадії М1 додаткові радіологічні дослідження не проводять.

При НДРЛ необхідно виконати морфологічну та молекулярну верифікацію, що дозволяє уточнити прогноз і обрати оптимальне лікування. Наявність або відсутність змін *EGFR*, *KRAS*, *ALK* та інших генів визначають чутливість або резистентність злоякісного новоутворення до сучасних таргетних препаратів.



Про еволюцію підходів до терапії пацієнтів з метастатичним РЛ розповів завідувач відділення хіміотерапії КНП ЛОР «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр», кандидат медичних наук, доцент Ярослав Васильович Шпарик.

— Рак легені є найпоширенішим злоякісним новоутворенням у світі, а також основною причиною смертності від онкологічних захворювань. НДРЛ становить до 85% усіх випадків РЛ. Більшість пацієнтів з НДРЛ на момент діагностики мають місцевопоширене неоперабельне або метастатичне захворювання.

Упродовж десятиліть єдиним методом лікування метастатичного НДРЛ була цитотоксична ХТ. Протягом 1980-2005 рр. відбувалося поступове підвищення ефективності ХТ і виживання при занедбаному НДРЛ. Проте на початку 2000-х рр. ефективність основних схем ХТ досягла плато. На сьогодні стандартною ХТ є дублети на основі препаратів платини (4-6 циклів), які дозволяють досягти медіани виживаності приблизно 10 міс. При цьому ХТ при плоскоклітинному раку асоціюється з гіршим прогнозом, ніж при аденокарциномі. Від гістологічного типу пухлини також залежить вибір оптимального «партнера» препарату платини: при плоскоклітинному раку це гемцитабін, а при аденокарциномі — пеметрексед.

Початок ери таргетної терапії НДРЛ відзначило дослідження E4599, в якому при додаванні бевацизумабу (анти-VEGF) до карбоплатину/паклітакселу вдалося подолати 1-річний бар'єр виживаності пацієнтів. Пізніше у дослідженні PointBreak було продемонстровано, що заміна в цій потрійній схемі паклітакселу на пеметрексед значно покращила виживаність без прогресування (ВБП) при однаковій загальній виживаності (ЗВ).

Загалом у дослідженнях із застосуванням бевацизумабу та ХТ у пацієнтів з НДРЛ ЗВ перевищувала 12 міс. Стандартом є комбінація бевацизумабу (7,5-15 мг/кг маси тіла) з ХТ на основі препарату платини — 4-6 циклів з подальшою підтримувальною терапією бевацизумабом.

У 2004 р. відкрито декілька драйверних мутацій, що, як виявилось, пов'язані з розвитком НДРЛ, а саме



мутації *EGFR*, *KRAS*. Сьогодні відомо щонайменше 12 мутацій, асоційованих із розвитком аденокарциноми, та 6 — характерних для плоскоклітинного раку. Виділяють 4 найбільш поширені клінічно значущі онкогенні драйверні мутації при аденокарциномі НДРЛ за результатами молекулярного аналізу, а саме мутації *EGFR* і *BRAF* та перебудови *ALK* і *ROS1*. Ці мутації впливають на механізми передачі сигналу, які регулюють клітинні функції, включно з проліферацією та апоптозом. Важливо, що у більш ніж половини хворих з аденокарциномою можна виявити ту чи іншу мутацію, що, ймовірно, відповідає за розвиток раку та може бути мішенню під час лікувального процесу.

Так, у дослідженні EURTAC вивчали ефективність анти-EGFR препарату ерлотинібу як 1-ї лінії терапії у пацієнтів із НДРЛ ІІВ/ІV стадії з мутаціями *EGFR*. У дослідження було включено 174 пацієнти, з яких 86 отримували ерлотиніб, а 87 — стандартну ХТ (цисплатин/доцетаксел або цисплатин/гемицитабін). Медіана ВБП становила 9,7 міс у групі ерлотинібу і 5,2 міс у групі стандартної ХТ.

У дослідженні JO25567 комбінація ерлотинібу й бевацизумабу у 1-й лінії терапії подібної популяції пацієнтів забезпечила значне покращення ВБП порівняно з монотерапією ерлотинібом (медіана 16,0 vs 9,7 міс відповідно).

Сучасним представником анти-EGFR препаратів є осимертиніб. У дослідженні FLAURA застосування осимертинібу у 1-й лінії терапії пацієнтів з EGFR+ (делеція екзону 19 або L858R) НДРЛ значно подовжувало ВБП порівняно з таким ерлотинібу або гефітинібу (медіана 18,9 vs 10,2 міс відповідно).

Першим таргетним препаратом для лікування ALK+ НДРЛ був кризотиніб. У дослідженні PROFILE1014 медіана ВБП становила 10,9 міс у групі кризотинібу та 7,0 міс у групі стандартної ХТ, хоча за медіаною 3В групи не відрізнялися.

Останнім досягненням анти-ALK терапії є алектиніб, який дозволяє збільшити ВБП більш ніж у 2 рази порівняно з кризотинібом (дослідження ALEX).

Таким чином, при встановленні діагнозу занедбаного НДРЛ необхідно провести дослідження на наявність у пухлині мутацій *EGFR*, *ALK* та ін. Таргетна терапія при виявленні цих мутацій є значно ефективнішою за ХТ: медіана ВБП становить 18-24 міс, а медіана 3В для деяких препаратів останньої генерації ще навіть не досягнута.

У 2015-2016 рр. для клінічного застосування у 2-й лінії терапії при НДРЛ були схвалені препарати з анти-PD-1 (ніволумаб і пембролізумаб) та анти-PD-L1 активністю (атезолізумаб). З появою цих препаратів прогноз у пацієнтів з поширеним НДРЛ у разі прогресування захворювання після платиновмісної терапії значно покращився.

Так, у дослідженні OAK застосування атезолізумабу у раніше лікованих пацієнтів з НДРЛ забезпечило значне збільшення 3В порівняно зі стандартною ХТ. Медіана 3В становила 13,8 міс у групі атезолізумабу та 9,6 міс у групі доцетакселу. Покращення 3В при лікуванні атезолізумабом відзначалося навіть у пацієнтів з PD-L1-негативними пухлинами. За даними дослідження POPLAR, 2- та 3-річна виживаність хворих, які отримували атезолізумаб або доцетаксел, становила 32 проти 17% і 19 проти 10,0% відповідно, при цьому переваги щодо тривалості 3В при лікуванні атезолізумабом спостерігалися в усіх підгрупах пацієнтів.

Отже, при НДРЛ імунотерапія анти-PD-1/PD-L1 препаратами у 2-й лінії ефективніша, ніж ХТ. Медіана виживаності у загальній групі хворих перевищує 1 рік, але важливішим є те, що значна частка пацієнтів (25-30%) живе понад 2-3 роки. Тривала виживаність спостерігається як у групі з високим рівнем експресії PD-L1, так і за її відсутності. На відміну від ХТ, імунотерапію

доцільно продовжувати й у разі радіологічного прогресування, якщо немає клінічного погіршення; тривалість лікування може перевищувати 2 роки.

Після отримання вражаючих результатів застосування імунотерапії у 2-й лінії лікування НДРЛ була проведена низка досліджень анти-PD-1/PD-L1 препаратів у 1-й лінії лікування. У серії досліджень IMpower було продемонстровано покращення виживаності у раніше не лікованих пацієнтів з НДРЛ при додаванні атезолізумабу та комбінації атезолізумаб/бевацизумаб до платиновмісної ХТ.



Про сучасні підходи до визначення мутацій *ALK* при НДРЛ розповів завідувач відділу молекулярної патології та генетики Патоморфологічної лабораторії CSD Health Care (м. Київ) Дмитро Олександрович Шапочка.

— НДРЛ можна розділити на окремі підтипи залежно від генетичних мутацій. Ці мутації відіграють

важливу роль у розвитку пухлини, і для лікування хворих на НДРЛ з цими мутаціями були розроблені відповідні таргетні препарати.

Приблизно у 5% пацієнтів з НДРЛ визначаються мутації *ALK*. Типовий пацієнт з ALK+ НДРЛ — це жінка молодого віку, яка ніколи не курила, з аденокарциномою (TTF+, p63-, EGFR-, KRAS-), як правило, з метастазами (у лімфатичних вузлах — у 49%, центральній нервовій системі — ЦНС — у 39%, печінці — у 21%).

Доклінічні моделі дали змогу виявити, що інгібування *ALK* у ракових клітинах, які експресують злитий білок EML4-ALK, викликає їх загибель, відновлює апоптоз, пригнічує ріст і проліферацію пухлинних клітин. Отже, злитий ген *EML4-ALK* був запропонований як терапевтична мішень. Згодом було продемонстровано, що таргетна терапія інгібіторами *ALK* значно покращує виживаність пацієнтів з ALK+ НДРЛ.



Відповідно до міжнародних рекомендацій, визначення статусу *ALK* необхідно проводити у всіх пацієнтів з аденокарциномою легені, незалежно від їх клінічних характеристик. Для інших гістологічних типів РЛ (плоско-, дрібно- або великоклітинний тощо) тестування не рекомендовано. Первинне вогнище і метастази однаково добре підходять для визначення статусу *ALK* і призначення терапії.

Для тестування на статус *ALK* можна використовувати флуоресцентну гібридизацію *in situ* (FISH), імуногістохімічне (ІГХ) дослідження, зворотньо-транскриптажну полімеразну ланцюгову реакцію, а також найбільш сучасний метод — секвенування нового покоління. Час від надходження матеріалу на дослідження до надання результатів тесту онкологу, який призначає лікування, зазвичай становить до 2 тижнів.

Згідно з настановами Європейського товариства медичної онкології (2018), визначення статусу *ALK* при НДРЛ слід виконувати одночасно з тестуванням на EGFR, ROS1, BRAF та PD-L1.

У рекомендаціях Національної онкологічної мережі США (NCCN, версія 3, 2019 р.) зазначено, що для скринінгу статусу *ALK* можна застосовувати FISH та ІГХ-дослідження. При цьому схвалений Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США ІГХ-тест Ventana ALK (клон D5F3) не потребує верифікації за допомогою FISH.

Щоб оцінити статус *ALK* за допомогою тесту Ventana ALK (D5F3), необхідні три зрізи тканини: для стандартного фарбування (визначення наявності пухлинних клітин), фарбування антитілом проти *ALK* (клон D5F3) та негативного контролю.



Про 1-шу лінію терапії пацієнтів з метастатичним НДРЛ з мутаціями *ALK* розповів керівник відділу діагностики та лікування раку легені Науково-дослідного інституту легеневих хвороб Воеводини (Сербія), професор Боян Зарич.

— Недрібноклітинний рак легені, позитивний за *ALK*, є окремим типом захворювання, яке розвива-

ється приблизно у 5% пацієнтів з НДРЛ пізніх стадій. Щороку у світі діагностують близько 75 тис. випадків ALK+ НДРЛ.

Ген *ALK* розташований на 2-й хромосомі і кодує рецепторну тирозинкіназу. Уперше *ALK* був виявлений як складова хромосомного реаранжування при анапластичній великоклітинній неходжкінській лімфомі.

ALK (aplastic lymphoma kinase, кіназа апластичної лімфоми) — це фермент, який кодується геном *ALK*. У нормі *ALK* є необхідним для розвитку головного мозку і проявляє свої ефекти шляхом дії на специфічні нейрони. Існують три механізми, за допомогою яких *ALK* може набувати онкогенних властивостей: це злиття з іншими генами (реаранжування), утворення додаткових копій гена (ампліфікація) або мутації власної ДНК.

Реаранжування найчастіше відбувається між генами *EML4* та *ALK*, в результаті чого продукується химерний білок EML4-ALK. Залежно від того, яка частина гена *EML4* зливається з геном *ALK*, цей білок може мати декілька варіантів. Через відсутність трансмембранного домену *ALK* і димеризацію химерні білки EML4-ALK є постійно активними і сприяють росту пухлини.

Проліферація та виживання клітин НДРЛ, які експресують EML4-ALK, залежать від передачі сигналу *ALK*, що робить цей сигнальний шлях раціональною терапевтичною мішенню.

Кризотиніб — перший *ALK*-інгібітор, схвалений для лікування пацієнтів з ALK+ НДРЛ. На жаль, у більшості пацієнтів, у яких відзначається ефективність лікування, розвивається резистентність до кризотинібу протягом 1 року, при цьому рецидиви переважно виникають в головному мозку або печінці. Для подолання резистентності до кризотинібу були розроблені *ALK*-інгібітори другого покоління церитиніб та алектиніб.

ALEX — це клінічне дослідження ІІІ фази, в якому безпосередньо порівнювали два *ALK*-інгібітори (алектиніб і кризотиніб). Пацієнтів (n=303) з ALK+ НДРЛ пізніх стадій рандомізували для прийому алектинібу 600 мг 2 р/добу або кризотинібу 250 мг 2 р/добу в 1-й лінії терапії. Первинною кінцевою точкою була ВБП за оцінкою дослідника. Вторинні кінцеві точки включали ВБП за оцінкою незалежного комітету, час до прогресування у ЦНС, частоту об'єктивної відповіді та 3В.

Протягом медіани спостереження 17,6 міс (кризотиніб) і 18,6 міс (алектиніб) прогресування захворювання або смерть були зафіксовані у 62 (41%) зі 152 пацієнтів групи алектинібу та у 102 (68%) зі 151 хворого групи кризотинібу. ВБП за оцінкою дослідника була значно вищою при лікуванні алектинібом порівняно з кризотинібом (12-місячна ВБП — 68,4 vs 48,7%; відносний ризик 0,47; p<0,001); медіана ВБП у групі алектинібу не була досягнута. Висновок незалежного комітету підтвердив результати стосовно первинної кінцевої точки.

Прогресування у ЦНС відбулося у 18 (12%) пацієнтів групи алектинібу й у 68 (45%) хворих групи кризотинібу (зниження ризику на 84%; p<0,001). Частота об'єктивної відповіді становила 82,9 і 75,5% для алектинібу й кризотинібу відповідно. Небажані події 3-5 ступеня рідше реєстрували в групі алектинібу (41 vs 50% для кризотинібу).

Оновлений аналіз, проведений після додаткових 10 міс спостереження, показав, що ВБП становила 34,8 міс у групі алектинібу та 10,9 міс у групі кризотинібу.

Отже, у дослідженні ALEX застосування алектинібу в 1-й лінії терапії дозволило досягти безпрецедентного показника ВБП при ALK+ НДРЛ пізніх стадій — майже 3 роки.

Відповідно до настанов NCCN (версія 5, 2019 р.), у пацієнтів з ALK+ НДРЛ пізніх стадій алектиніб є препаратом вибору для 1-ї лінії терапії (найвища категорія рекомендації — 1).

Алектиніб добре переноситься, має сприятливий профіль безпеки, дає змогу запобігти розвитку метастазів у ЦНС чи сповільнити їх прогресування.

Продовження на стор. 10.



Інноваційні підходи до лікування раку легені

Продовження. Початок на стор. 8.



Професор Басак Оян Улуч (клініка Аджибадем, м. Стамбул, Туреччина) докладніше розповіла про вибір ALK-інгібіторів для 1-ї та наступних ліній лікування ALK+ НДРЛ.

— На сьогодні існують три покоління ALK-інгібіторів: перше (кризотиніб), друге (алектиніб, бригадиніб, церитиніб) і третє (лоратиніб). Кризотиніб призначають у 1-й лінії терапії; алектиніб і церитиніб — у 1-й лінії після прогресування на тлі застосування кризотинібу; бригадиніб — у 2-й лінії після кризотинібу. Лоратиніб можна застосовувати у пацієнтів, які вже отримували ≥ 1 ALK-інгібітора.

Результати досліджень PROFILE1014 та ASCEND-4 показали, що призначення ALK-інгібітора у 1-й лінії терапії значно затримує прогресування захворювання порівняно з ХТ у 1-й лінії. Проте ALK-інгібітори, схвалені для 1-ї лінії терапії при ALK+ НДРЛ, значно різняться за своєю ефективністю. Так, за даними досліджень ALEX та ALTA-1L, алектиніб і бригадиніб значно більше подовжують ВБП порівняно з кризотинібом.

На момент встановлення діагнозу у 20% пацієнтів з ALK+ НДРЛ наявні метастази у ЦНС; через 2 роки частка таких хворих зростає до 45%. На відміну від кризотинібу, який через погану проникність крізь гемато-енцефалічний бар'єр не створює терапевтичних концентрацій у головному мозку, алектиніб, бригадиніб і церитиніб демонструють високу ефективність проти метастазів у ЦНС при застосуванні у 1-й лінії терапії. Наприклад, у дослідженні ALEX кумулятивна частота прогресування у ЦНС через 12 міс від початку лікування становила 41,4% у групі кризотинібу і лише 9,4% у групі алектинібу.

Наявні ALK-інгібітори істотно відрізняються за своїм профілем безпеки. Так, застосування кризотинібу асоціюється з порушеннями зору, втомою, набряками, нудотою, запором, діареєю, гепатотоксичністю. Церитиніб найчастіше спричиняє гастроінтестинальні



симптоми, такі як нудота, блювання, діарея та ін. Бригадиніб зумовлює широкий спектр побічних ефектів, серед яких нудота/блювання, діарея, втома, кашель, задишка, головний біль і артеріальна гіпертензія. Порівняно з іншими ALK-інгібіторами, алектиніб характеризується сприятливим профілем безпеки; основними небажаними подіями при його застосуванні є втома, набряки, запор і біль у м'язах.

На підставі вигідного співвідношення ефективності та безпеки алектиніб рекомендований як препарат вибору для 1-ї лінії терапії при ALK+ НДРЛ. Якщо призначити алектиніб немає можливості, пацієнти повинні отримувати бригадиніб, церитиніб або кризотиніб.

Вибір препарату для 2-ї лінії терапії залежить від того, який ALK-інгібітор був призначений у 1-й лінії (кризотиніб чи препарати другого покоління), а також від типу прогресування захворювання. Багатовимірний аналіз показав, що в пацієнтів, у яких захворювання прогресувало на фоні лікування кризотинібом у 1-й лінії, подальше застосування ALK-інгібіторів другого покоління є незалежним предиктором кращої ЗВ. Призначення алектинібу або церитинібу в 2-й лінії терапії забезпечувало ЗВ 89,6 міс порівняно з 28,2 міс у разі будь-якої іншої терапії та 19,6 міс для найкращого підтримувального догляду.

Таким чином, пацієнтам з ALK+ НДРЛ з прогресуванням захворювання після терапії кризотинібом як 2-га лінія рекомендовані ALK-інгібітори другого покоління, серед яких, з огляду на високу ефективність проти метастазів у ЦНС і сприятливий профіль безпеки, перевагу має алектиніб.

У пацієнтів з прогресуванням захворювання, які у 1-й лінії терапії отримували алектиніб, найвищі показники ВБП, частоти і тривалості об'єктивної відповіді забезпечує лоратиніб. У разі виявлення мутацій *EML4-ALK*, які спричиняють резистентність до ALK-інгібіторів (за винятком мутації *G1202R*), замість лоратинібу можна призначати бригадиніб. Проте слід зважати на те, що лише 54% пацієнтів на момент набуття резистентності мають мутації домену ALK. Відповідно у 46% хворих найкращою опцією може бути застосування ХТ у 2-й лінії.

Анти-PD-1/PD-L1 препарати як монотерапія не демонструють активності у пацієнтів з ALK+ НДРЛ, особливо таких, які ніколи не курили і мають низьке пухлинне навантаження. Проте, з огляду на результати дослідження IMpower150, атезоліумаб в комбінації з бевацизумабом і платиновмісною ХТ можна застосовувати замість лоратинібу в 3-й лінії терапії при ALK+ НДРЛ.

Слід пам'ятати, що під час терапії ALK-інгібіторами прогресування захворювання за критеріями RECIST не може бути підставою для зміни лікування. Загалом прогресування може обмежуватися ЦНС (не обов'язково вказує на резистентність; частіше спостерігається на тлі застосування кризотинібу — так звана фармакокінетична резистентність) або бути екстракраніальним (безсимптомним/олігометастатичним або симптомним/поширеним).

У разі прогресування, що обмежується ЦНС, застосовують локальну терапію з продовженням лікування тим самим ALK-інгібітором або переведенням на ALK-інгібітор наступного покоління (якщо пацієнт приймав кризотиніб). При екстракраніальному безсимптомному або олігометастатичному прогресуванні зміна терапії не потрібна; при симптомному або поширеному прогресуванні слід розглянути можливість проведення повторної біопсії або призначення іншого ALK-інгібітора.

Підготував **Олексій Терещенко****ТЕЦЕНТРИК®**
атезолізумаб**ТЕЦЕНТРИК®**

Склад: діюча речовина: атезолізумаб; 1 флакон (20 мл концентрату для розчину для інфузії) містить 1200 мг атезолізумабу.

Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузії. **Показання.** Лікування пацієнтів з місцево поширеною або метастатичною уротеліальною карциномою, яким не можна призначити цисплатинову хіміотерапію або у яких наявне прогресування захворювання під час або після платиновмісної хіміотерапії, або протягом 12 місяців після неoad'ювантної або ад'ювантної хіміотерапії. Лікування пацієнтів з метастатичним недрібноклітинним раком легень (НДКРЛ), у яких спостерігається прогресування захворювання під час або після хіміотерапії, що включає препарати платини. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до атезолізумабу або будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу. **Фармакологічні властивості.** Атезолізумаб є моноклональним антитілом, яке зв'язується з PD-L1 і блокує його взаємодію з рецепторами PD-1 і B7.1. Це вивільняє PD-L1/PD-1 опосередковане пригнічення імунної відповіді, включаючи активацію протипухлинної імунної відповіді без індукування антитіло залежної клітинної цитотоксичності. У пухлинних моделях ізогенних тварин, блокування активності PD-L1 призводило до зменшення пухлинного росту. PD-L1 може експресуватися на пухлинних клітинах і/чи пухлинноінфільтруючих імунних клітинах і може сприяти інгібуванню протипухлинної імунної відповіді у мікросередовищі пухлини. Зв'язування PD-L1 з PD-1 і B7.1-рецепторами, які виявлені на Т-клітинах і антигенпрезентуючих клітинах, призводить до пригнічення цитотоксичної Т-клітинної активності, Т-клітинної проліферації і вироблення цитокінів. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована доза препарату Тецентрик® становить 1200 мг у вигляді внутрішньовенної інфузії тривалістю 60 хвилин кожні 3 тижні до прогресування захворювання або виникнення непереносимої токсичності. При переносимості першої інфузії усі наступні інфузії можуть бути введені протягом 30 хвилин. Препарат Тецентрик® не слід вводити внутрішньовенно струмною або болюсно. **Побічні реакції.** Уротеліальною карциномою (Пацієнти з непереносимістю цисплатини, а також з місцево поширеним або метастатичним уротеліальним раком). Найбільш частими побічними проявами у пацієнтів ($\geq 20\%$) були: втома (52%), зниження апетиту (24%), діарея (24%), нудота (22%). Найбільш поширеними побічними реакціями ($\geq 2\%$) були: інфекції сечовивідних шляхів, анемія, діарея, підвищення креатиніну в крові, кишкова непрохідність та ін. **Недрібноклітинний рак легень (НДКРЛ).** Найбільш поширеними побічними реакціями ($\geq 20\%$) були: слабкість (46%), зниження апетиту (35%), задишка (32%), кашель (30%), нудота (22%), м'язово-скелетний біль (22%) і запор (20%). Найбільш поширеними побічними реакціями 3–4 ступеня ($\geq 2\%$) були: задишка, пневмонія, підвищення температури та інші. **Термін придатності.** 2 роки. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі від 2 до 8 °C в оригінальній упаковці з метою захисту від світла. Не заморозувати. Не струшувати. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Інформацію наведено у скороченому вигляді. Більш детальна інформація щодо медичного лікарського засобу Тецентрик® міститься у інструкції про застосування (затверджена Наказом МОЗ України 20.03.2017 р. № 295; реєстраційне посвідчення NPUA/15872/01/01). Зміни внесені Наказом МОЗ України 24.01.2018 р. № 123.

У разі виникнення побічних реакцій під час лікування препаратом ТОВ «Рош Україна» або при наявності скарги на якість препарату звертайтеся за телефоном: +38044 354 30 40, факс: +380 (44) 354 304 або на електронну адресу: ukraine.safety@roche.com

Запит медичної інформації про продукти ТОВ «Рош Україна» ви можете відправити на електронну адресу: ukraine.medinfo@roche.com

Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників
Матеріал підготовлено за сприяння ТОВ «Рош Україна»
Для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних закладів або спеціалістів охорони здоров'я

ТОВ «Рош Україна».
Київ, 04070, вул. П. Сагайдачного, 33.
Тел.: +380 (44) 354 30 40, факс: +380 (44) 354 304.
www.roche.ua



UA/TCU/1686/0005 (1)

II INTERNATIONAL CONFERENCE
November 21-22, 2019 | Kyiv, Ukraine**Tumor and Host: Novel Aspects of Old Problem**

DEAR COLLEAGUES!

We invite you to the II International Conference "Tumor and Host: Novel Aspects of Old Problem" dedicated to the 120th anniversary of the birth of Academician RE Kavetsky.

The Conference is timed with the 25th anniversary of RE Kavetsky IEPOR membership in the OECI. Information about the conference program and registration procedure will be available soon at the IEPOR website: <http://iepor.org.ua/en/conferences/tumor-host-2019.html>

SCIENTIFIC AREAS COVERED BY THE CONFERENCE

- Systemic and tumor metabolism
- Molecular and cellular pathobiology
- Tumor microenvironment
- Inflammation and immune response in cancer
- Cancer prevention and therapy: new technologies and individualization

PARTICIPATION, REGISTRATION AND ABSTRACT SUBMISSION

Form of participation: oral, poster presentation or abstract publication only.

Deadline for the abstract submission — **June 1, 2019.**

Conference languages are English and Ukrainian.

To participate in the work of the conference, please, register by filing a form and submit an abstract.

Abstracts (in English) will be peer-reviewed and published in the international scientific journal "Experimental Oncology".

REGISTRATION FEE

The registration fee and the abstract publication fee should be paid before **June 1, 2019.**

The registration fee is **500 UAH**, for students and postgraduates — **250 UAH**, for the only abstract publication — **120 UAH**. For foreign participants the registration fee is **100 USD**, paid in UAH.

The registration fee includes full event attendance, publication of one abstract, issued certificate of participation and conference materials.

CONTACT PERSON

Dr. Irina Ganusevich, PhD
E-mail: ieporconference@gmail.com
Tel: +38 (096) 513-71-35

VENUE

45, Vasylykivska Str, RE Kavetsky IEPOR NASU, Kyiv-03022, Ukraine

We are looking forward to see you in Kyiv!
Kind regards,
Organizing committee



With the support of a Charitable Fund "Unity Against Cancer"

Нові можливості лікування пацієнтів з метастатичним недрібноклітинним раком легені

Останніми роками впровадження у клінічну практику таргетних та імунотерапевтичних препаратів дозволило істотно покращити результати лікування пацієнтів з метастатичним неплоскоклітинним недрібноклітинним раком легені (НДРЛ). Проте залишаються категорії хворих на НДРЛ, лікувальні можливості яких є обмеженими, — це пацієнти з мутаціями гена *EGFR* (кодує рецептор епідермального фактора росту), а також хворі з метастазами у печінці. Так, у пацієнтів з мутаціями *EGFR* застосування у 1-й лінії терапії інгібіторів тирозинкінази *EGFR* (ерлотиніб, гефітиніб, афатиніб) забезпечує медіану виживаності без прогресування (ВБП) 8-11 міс, проте ВБП після 2-ї і наступних ліній терапії є значно нижчою. У хворих з метастазами у печінці прогноз є значно гіршим, ніж у пацієнтів з метастазами інших локалізацій, а також відзначається погана відповідь на хіміотерапію (ХТ).

Атезоліумаб (Тецентрик®, Roche) — імунотерапевтичний препарат, що інгібує зв'язування ліганду білка програмованої клітинної смерті 1 (PD-L1) з його рецепторами PD-1/B7.1 та відновлює пухлиноспецифічний Т-клітинний імунітет. У раніше лікованих пацієнтів з НДРЛ атезоліумаб порівняно з доцетакселом покращив загальну виживаність незалежно від експресії PD-L1. Сьогодні триває низка досліджень ефективності застосування атезоліумабу в 1-й лінії терапії НДРЛ, зокрема в комбінаціях зі стандартними схемами: карбоплатин + паклітаксел + бевацизумаб. Бевацизумаб (Авастин®, Roche) — рекомбінантне гуманізоване антитіло, яке блокує ангіогенез шляхом пригнічення судинного ендотеліального фактора росту А (VEGFA). Комбіноване застосування атезоліумабу та бевацизумабу може посилити потенціал імунної системи для боротьби з широким спектром онкологічних захворювань, включно з НДРЛ. Крім відомих антиангіогенних ефектів, бевацизумаб може потенціювати здатність атезоліумабу відновлювати протираковий імунітет, пригнічуючи VEGF-залежну імуносупресію, сприяючи інфільтрації пухлини Т-лімфоцитами й забезпечуючи первинну сенсibilізацію та активацію Т-клітинної відповіді, спрямованої проти пухлинних клітин.

IMpower150 — рандомізоване клінічне дослідження III фази, метою якого було вивчити ефективність комбінації ХТ, бевацизумабу та імунотерапії в 1-й лінії лікування пацієнтів з НДРЛ. Критеріями включення були неплоскоклітинний НДРЛ IV стадії або метастатичний рецидивний НДРЛ, відсутність ХТ в анамнезі (пацієнти з активуючими мутаціями *EGFR* повинні були мати прогресування захворювання на тлі застосування таргетних препаратів або непереносимість одного чи кількох із них), статус експресії PD-L1 міг бути будь-яким.

У дослідженні IMpower150 пацієнтів (n=1202) рандомізували у співвідношенні 1:1:1 на три групи для лікування за схемами АВСР (атезоліумаб, бевацизумаб, карбоплатин,

паклітаксел), АСР (атезоліумаб, карбоплатин, паклітаксел) або ВСР (бевацизумаб, карбоплатин, паклітаксел). Індукційна терапія складалася з 4 або 6 (дослідники визначали їх кількість до рандомізації) 21-денних циклів; лікування призначали у 1-й день кожного циклу. Атезоліумаб застосовували у дозі 1200 мг, бевацизумаб — 15 мг/кг маси тіла, паклітаксел — 200 мг/м² площі поверхні тіла (175 мг/м² для пацієнтів азіатського походження), карбоплатин — з АUC (площа під кривою «концентрація-час») 6 мг/мл за 1 хв. Після індукційної фази пацієнти продовжували отримувати атезоліумаб, бевацизумаб або їх комбінацію до появи токсичних ефектів, які не піддалися корекції, або до прогресування захворювання.

Виявлено значне покращення ВБП і загальної виживаності (ЗВ) при додаванні атезоліумабу до бевацизумабу та ХТ незалежно від експресії PD-L1 та статусу *EGFR/ALK* (M.A. Socinski et al., 2018).

Нещодавно був представлений аналіз результатів лікування у підгрупах пацієнтів з мутаціями *EGFR* та метастазами у печінці на момент включення (M. Reck et al., 2019).

У групах АВСР, АСР та ВСР позитивний статус за *EGFR* мали 9, 11 та 11% пацієнтів відповідно, метастази в печінці на момент включення — 13, 13 та 14% хворих.

Початкові характеристики пацієнтів з мутаціями *EGFR* були в цілому подібними до таких у загальній популяції дослідження. Найчастішими типами мутації були делеція екзону 19 та мутація Leu858Arg (сенситизуючі мутації); у 3 пацієнтів виявили мутацію Thr790Met.

У пацієнтів з мутаціями *EGFR* додавання атезоліумабу до бевацизумабу та ХТ (схема АВСР) зменшувало ризик смерті на 39%. Медіана ЗВ у разі використання схеми АВСР не була досягнута, натомість при застосуванні схеми ВСР вона становила 18,7 міс (рис. 1).

Ризик прогресування або смерті при лікуванні за схемою АВСР порівняно з ВСР знижувався на 39% в усіх *EGFR*-позитивних хворих, на 59% — у пацієнтів із сенситизуючими

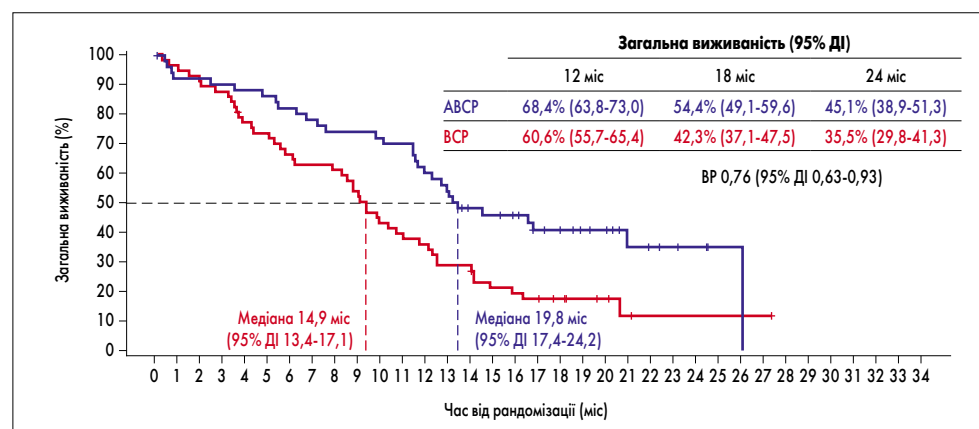


Рис. 3. Загальна виживаність у пацієнтів з метастазами у печінці на момент включення

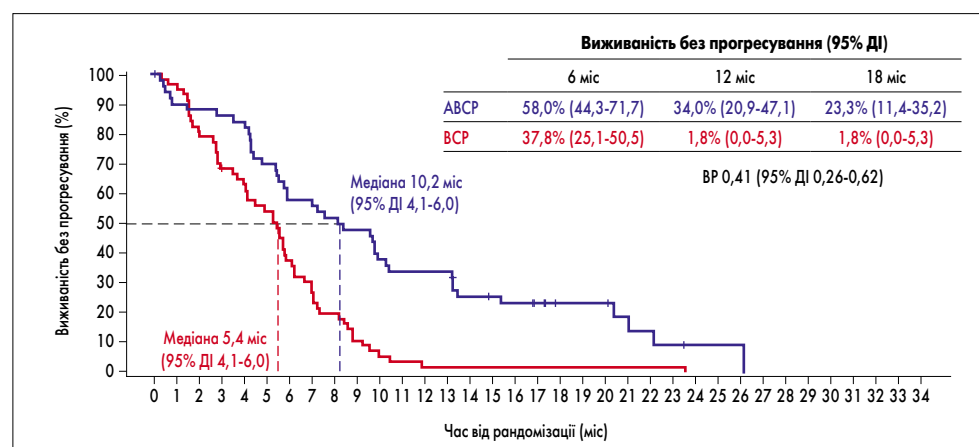


Рис. 4. Виживаність без прогресування у пацієнтів з метастазами у печінці на момент включення

мутаціями *EGFR* та на 58% — у пацієнтів, які раніше отримували інгібітори тирозинкінази. Медіана ВБП становила 10,2 та 6,9 міс при використанні АВСР та ВСР відповідно (рис. 2).

Об'єктивна відповідь в *EGFR*-позитивній популяції була досягнута у 71% пацієнтів, яких лікували за схемою АВСР, та 42% — ВСР, медіана тривалості відповіді становила 11,1 та 4,7 міс відповідно. На момент запланованого аналізу відповідь зберігалася у 38% пацієнтів групи АВСР та у 0% хворих групи ВСР. Варто зазначити, що результати застосування схеми АВСР у пацієнтів з мутаціями *EGFR* не були зумовлені високою експресією PD-L1.

Медіана ЗВ для *EGFR*-позитивних пацієнтів у групах АСР та ВСР становила 21,4 vs 18,7 міс, медіана ВБП в обох групах — 6,9 міс.

Покращення ЗВ при застосуванні схеми АВСР порівняно з ВСР спостерігалось у пацієнтів з різними демографічними та початковими клінічними характеристиками, зокрема у чоловіків (відносний ризик — BP — 0,73) та у пацієнтів віком від 65 до 74 років (BP 0,69).

Метастази в печінці на момент включення були присутні у 52 з 400 пацієнтів групи АВСР та у 57 з 400 хворих групи ВСР. У цій популяції застосування схеми АВСР значно покращило ЗВ (медіана 13,3 vs 9,4 міс для ВСР; BP 0,52) та ВБП (медіана 8,2 vs 5,4 міс для ВСР; BP 0,41), а також частоту об'єктивної відповіді (61 vs 41%) та її тривалість (10,7 vs 4,6 міс). Як і в *EGFR*-позитивній популяції, у пацієнтів з метастазами в печінці вища ефективність схеми АВСР відзначалася в усіх демографічних і клінічних групах, зокрема в усіх підгрупах з експресією PD-L1 (рис. 3, 4).

Застосування схеми АСР порівняно з ВСР у пацієнтів з метастазами в печінці не покращувало ЗВ та ВБП.

Таким чином, у пацієнтів з метастатичним неплоскоклітинним НДРЛ, які мають мутації *EGFR* та/або метастази у печінці, додавання атезоліумабу до бевацизумабу та ХТ (схема АВСР) значно покращувало ЗВ, ВБП, частоту

і тривалість об'єктивної відповіді. Порівняно із загальною популяцією дослідження у цих категорій хворих рідше визначалася експресія PD-L1, отже, переваги схеми АВСР щодо виживаності не були зумовлені високою експресією PD-L1.

Відомо, що у пацієнтів зі змінами *EGFR/ALK* відзначається знижена інфільтрація пухлини CD8+ Т-лімфоцитами до і після лікування інгібіторами тирозинкінази. Бевацизумаб нормалізує судинну сітку пухлини і збільшує інфільтрацію пухлини Т-лімфоцитами, тому лікування *EGFR*-позитивних пацієнтів бевацизумабом може підвищувати їх чутливість до інгібіторів контрольних точок (атезоліумабу). Крім того, оскільки сигнальний шлях *EGFR* стимулює експресію VEGF у пухлинах, пацієнти з мутаціями *EGFR* можуть бути більш чутливими до лікування бевацизумабом.

Гепатоцелюлярна карцинома асоціюється із гіпоксичним станом пухлини, високою експресією VEGF і посиленням ангіогенезом, що може сприяти індукції імуносупресивних клітин і розвитку імунотолерантності. Відповідь на лікування метастазів раку легені у печінці більше схожа на таку гепатоцелюлярної карциноми. У попередніх дослідженнях додавання бевацизумабу до карбоплатину й паклітакселу покращувало ЗВ у пацієнтів з метастазами в печінці. Однак у пацієнтів з метастазами НДРЛ у печінці відзначається погана відповідь на монотерапію інгібіторами контрольних точок. Висока ефективність схеми АВСР у учасників дослідження IMpower150 з метастазами в печінці свідчить, що бевацизумаб може сприяти відновленню чутливості печінкових метастазів НДРЛ до імунотерапії.

За матеріалами статті: Reck M., Mok T.S.K., Nishio M. et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with *EGFR* mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2019. Published Online March 25, 2019.

Підготував Олексій Терещенко

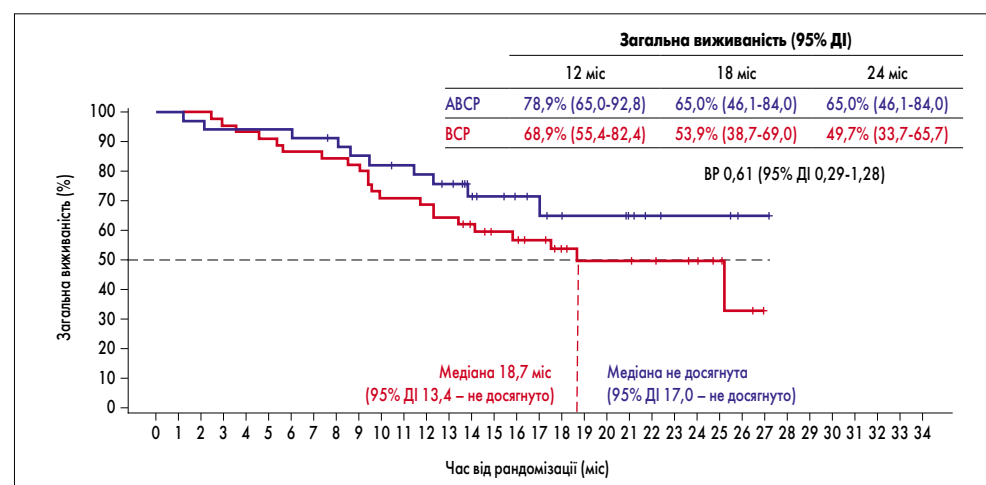


Рис. 1. Загальна виживаність у пацієнтів з мутаціями *EGFR*

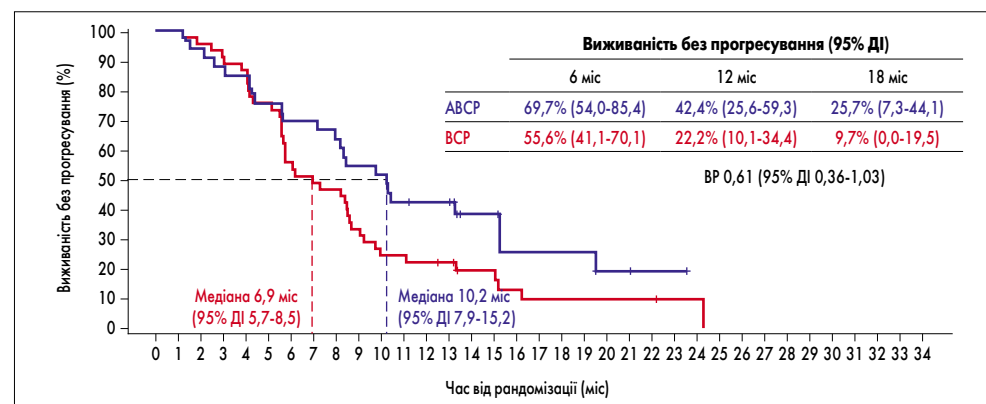
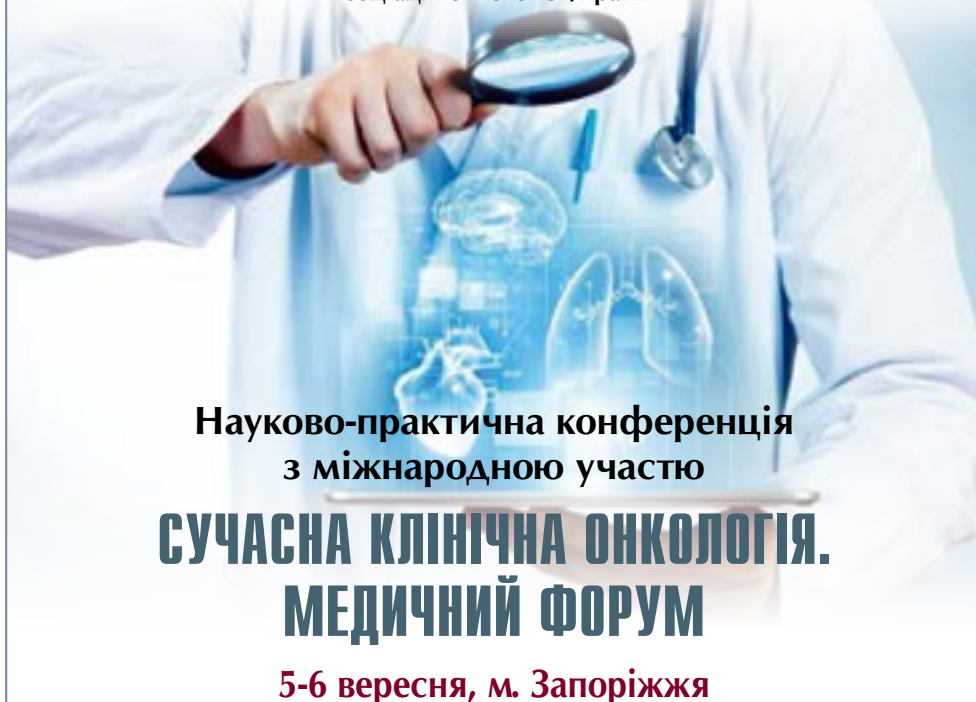


Рис. 2. Виживаність без прогресування у пацієнтів з мутаціями *EGFR*

АНОНС

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»
КУ «Запорізький обласний клінічний онкологічний диспансер» ЗОР
Асоціація онкологів України



Науково-практична конференція з міжнародною участю СУЧАСНА КЛІНІЧНА ОНКОЛОГІЯ. МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

5-6 вересня, м. Запоріжжя

Наукова тематика конференції

- Організація програм онкологічного скринінгу
- Лікування онкологічних захворювань основних локалізацій: раку молочної залози, колоректального раку, раку шийки матки, раку легені, меланоми шкіри
- Доступність лікування в умовах медичної реформи

До участі запрошуються керівники підрозділів МОЗ України, Національної служби здоров'я України, головні лікарі онкологічних диспансерів, завідувачі кафедр онкології, науковці, лікарі-онкологи, лікарі сімейної медицини та всі, кому не байдуже майбутнє української онкології.



11.10.2019

III науково-практична конференція,
Присвячена **WORLD THROMBOSIS DAY**

«Тромбопрофілактика в Україні. Сучасні світові тенденції»
м. Київ, вул. Антоновича 52, конференц-хол ДЕПО

Надається можливість On-line перегляду
Учасники отримують національний та міжнародний сертифікати

Захід включено до реєстру з'їздів, конгресів,
симпозіумів та науково-практичних конференцій на 2019 рік

Обов'язкова реєстрація на сайті
wtd-ukraine.org

ЗА ПІДТРИМКИ:



ОРГАНІЗАТОРИ:



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

Редакційна колегія

- К.М. Амосова, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, ректор НМУ ім. О.О. Богомольця
- О.Я. Бабак, д. мед. н., професор, Харківський національний медичний університет
- Ю.В. Вороненко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика
- Д.Ф. Глузман, д. мед. н., професор, завідувач відділу імуноцитохімії та онкогематології Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України
- І.І. Горпинченко, д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології
- Ю.І. Губський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри паліативної та хоспісної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика
- Д.І. Заболотний, д. мед. н., професор, віце-президент НАМН України, академік НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України»
- Д.Д. Іванов, д. мед. н., професор, завідувач кафедри нефрології НМАПО 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, віце-президент НАМН України, академік НАМН України, директор ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України
- О.О. Колесник, д. мед. н., директор Національного інституту раку
- В.В. Корпачов, д. мед. н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- І.І. Лісний, д. мед. н., завідувач науково-дослідного відділення анестезіології та інтенсивної терапії Національного інституту раку
- В.Г. Майданник, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця
- Б.М. Маньковський, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО 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»
- В.В. Поворознюк, д. мед. н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу
- Е.О. Стаховський, д. мед. н., професор, завідувач науково-дослідного відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку
- І.М. Трахтенберг, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»
- М.Д. Тронько, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віце-президент 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 НМАПО ім. П.Л. Шупика
- В.І. Цимбалюк, д. мед. н., професор, президент НАМН України, академік НАМН України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України»
- В.П. Черних, д. ф. н., д. х. н., професор, член-кореспондент НАН України
- В.Ф. Чехун, д. мед. н., професор, академік НАН України, директор Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України
- А.А. Шудрак, д. мед. н., заступник головного лікаря з хірургічної частини Національного інституту раку

Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

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

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Ігор Іванченко**
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ **Людмила Жданова**

Адреса для листів:
вул. Генерала Шаповала, 2, м. Київ, 03035.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com

Контактні телефони:

Редакція (044) 521-86-98, 521-86-86
Відділ маркетингу (044) 364-40-16
Відділ передплати та розповсюдження .. (044) 364-40-28
Газету віддруковано в ТОВ «СТУДІЯ 69»
04070, м. Київ, вул. Петра Сагайдачного, буд. 11.

Підписано до друку червень 2019 р.
Замовлення № 0000138. Наклад 12 000 прим.
Юридично підтверджений наклад.

Свідоцтво KB №14880-3851P 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.

Б.А. Ван Тайн, Дж. Трент, США

Пазопаніб у лікуванні сарком м'яких тканин: досвід мультидисциплінарних центрів

Саркоми м'яких тканин (СМТ) – це дуже неоднорідна група рідкісних злоякісних пухлин, що походять з мезенхімальних тканин – м'язів, сухожилів, жирової тканини, кровеносних і лімфатичних судин, нервів і навколосуглобових тканин. Гістологічний підтип СМТ визначається тканиною походження; загалом ідентифіковано понад 50 гістологічних підтипів цих пухлин (табл. 1). Найчастіше локалізаціями первинної пухлини є кінцівки (43%), внутрішні органи (19%), заочеревинний простір (15%), тулуб (10%), голова та шия (9%). СМТ становлять близько 1% усіх злоякісних пухлин у дорослих. У США у 2015 р. було діагностовано 11 930 випадків СМТ. Проте справжня захворюваність на СМТ, імовірно, точно не визначена, частково через те, що пацієнтів з гастроінтестинальними стромальними пухлинами (GIST) до 2001 р. не включали в онкологічні реєстри, а також через відсутність відповідного коду в Міжнародній класифікації хвороб 9-го перегляду, який дозволив би точно визначати всі випадки.

Локалізовані резектабельні СМТ лікують шляхом хірургічного втручання, часто в поєднанні з променевою терапією та хіміотерапією (ХТ), при цьому 5-річна виживаність становить 83%. Водночас рецидивні СМТ часто є неоперабельними або метастатичними і характеризуються поганим прогнозом. Приблизно в 50% пацієнтів, у яких на момент встановлення діагнозу наявна лише первинна пухлина, згодом розвиваються віддалені метастази і зрештою дисеміноване захворювання. Медіана виживаності після виявлення метастазів становить 12-14 міс, 5-річна виживаність при СМТ з метастазами – 16-18%. Деякі дослідники вказують на певне покращення виживаності пацієнтів з метастатичними СМТ (за винятком GIST) протягом останніх 20 років, проте загальний прогноз у таких хворих залишається поганим.

Традиційно стандартною першою лінією лікування пацієнтів з пізніми стадіями СМТ була системна цитотоксична ХТ. Перші схеми ХТ склалися з антрацикліну (доксорубіцин, епірубіцин) та алкілувального агента (іфосфамід або циклофосфамід і/або дакарбазин). Лікування при СМТ пізніх стадій має бути індивідуалізованим. Пацієнти, які не є кандидатами на проведення комбінованої ХТ, зазвичай отримують монотерапію антрацикліном (доксорубіцином). Нещодавно у ретроспективному дослідженні підходів до лікування СМТ у Північній Америці та Європі було встановлено, що найчастіше застосовувані схеми першої лінії терапії при рецидивних і метастатичних СМТ включають антрациклін (доксорубіцин або епірубіцин) у комбінації з іфосфамідом ± дакарбазин (37%)

та доксорубіцин як монотерапію (34%). Монотерапія доксорубіцином є прийнятною, якщо метою лікування є контроль хвороби, проте в разі необхідності зменшення розмірів пухлини більш ефективна комбінована терапія. Ще донедавна доксорубіцин залишався єдиним препаратом, схваленим Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) для застосування при більшості підтипів СМТ пізніх стадій; докази ефективності інших часто застосовуваних агентів були отримані переважно у дослідженнях II фази.

Частота відповіді на лікування за різними схемами варіює у широких межах – від 25 до 66% для комбінованої ХТ та від 4 до 45% для монотерапії. Імовірно, це пов'язано з неоднорідністю підтипів СМТ, а також застосовуваними препаратами, інтенсивністю їх дози та досвідом купірування токсичності. Інші хіміотерапевтичні агенти зазвичай використовують у наступних лініях лікування і, за даними досліджень II фази, забезпечують частоту відповіді 25-49%. Трабектидин – алкілувальний агент, схвалений для лікування дорослих пацієнтів з СМТ пізніх стадій у разі прогресування захворювання після терапії антрациклінами й іфосфамідом, а також пацієнтів, які не є кандидатами на призначення цих препаратів. У більшості пацієнтів з СМТ ефективні наступні лінії терапії зрештою вичерпуються, що свідчить про необхідність впровадження більш ефективних методів лікування.

Часто обмежувальним фактором ХТ є токсичність, особливо при застосуванні високодозових схем. Проявами токсичності можуть бути нудота

і блювання, алопеція, нейро- та нефротоксичність, мієлосупресія й анемія, при якій необхідне проведення гемотрансфузії. Застосування комбінації доксорубіцину й іфосфаміду асоціюється з високою частотою відповіді, але частіше порівняно з монотерапією викликає тромбоцитопенію, анемію та нейтропенію. Введення доксорубіцину в кумулятивних дозах вище 700 мг/м² площі поверхні тіла у вигляді 72-годинної інфузії чи болюсно може призводити до кардіоміопатії. Додавання дексразоксану знижує цей ризик, але не усуває його повністю і, крім того, сприяє мієлосупресії.

Саркома м'яких тканин є порівняно рідкісним захворюванням, тож у клінічні дослідження зазвичай включали пацієнтів із різними гістологічними підтипами СМТ та лікували їх однаково. Утім з'являється все більше даних про те, що відповідь на ХТ різних гістологічних підтипів відрізняється. Зокрема краща відповідь на ХТ досягається у пацієнтів з рабдіоміосаркомою, мікофібросаркомою, міксоїдною/круглоклітинною ліпосаркомою, синовіальною саркомою, ангіосаркомою та лейоміосаркомою, натомість у пацієнтів з альвеолярною м'якотканинною саркомою (АМС), світлоклітинною саркомою (меланою м'яких тканин) та GIST зазвичай наявна резистентність до стандартної цитотоксичної ХТ. У випадку GIST, які частіше розвиваються внаслідок мутацій генів *KIT* або *PDGFRA* (кодують рецептор фактора росту мастоцитів/стовбурових клітин і поліпептид PDGFR-(α) відповідно), ефективність демонструють інгібітори цих сигнальних шляхів (імаїніб, суніїніб, регорафеніб). При АМС перспективним є застосування мультитаргетного інгібітора тирозинкінази цедиранібу. Іншим типам СМТ також властиві певні генетичні зміни, проте таргетні препарати в цих випадках рутинно не застосовуються.

У 2012 р. схвалення FDA пазопанібу для лікування пацієнтів з СМТ пізніх стадій, які раніше отримували ХТ (за винятком пацієнтів з адипоцитарною СМТ та GIST) істотно розширило можливості терапії цієї тяжкої хвороби. Пазопаніб, який є мультитаргетним низькомолекулярним інгібітором тирозинкінази, продемонстрував ефективність при багатьох гістологічних підтипах СМТ у разі прогресування після ХТ.

Коли інноваційний препарат впроваджують у клінічну практику, постають питання про відбір пацієнтів, які найімовірніше отримають користь від

терапії, та про купірування побічних ефектів. У цій статті ми ділимося власним досвідом застосування пазопанібу в пацієнтів з СМТ пізніх стадій і даємо рекомендації для досягнення найкращих результатів лікування.

Огляд дослідження PALETTE

Схвалення FDA пазопанібу ґрунтувалося на доказах, отриманих у рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні III фази PALETTE у пацієнтів з СМТ пізніх стадій і прогресуванням хвороби після попередньої ХТ. Первинною кінцевою точкою дослідження була виживаність без прогресування (ВБП); вторинні кінцеві точки включали загальну виживаність (ЗВ), частоту відповіді, безпеку та якість життя.

До включення у дослідження пацієнти могли отримати до 4 ліній системної терапії, але не більше 2 ліній з комбінованими схемами; крім того, не дозволялася попередня терапія інгібіторами ангіогенезу чи модуляторами VEGF. Спектр гістологічних підтипів охоплював більшість типів СМТ, за винятком адипоцитарної саркоми (на підставі результатів дослідження II фази, які вказували на недостатню ефективність препарату при цьому підтипі).

Пазопаніб значно покращив ВБП порівняно з плацебо (медіана 4,6 vs 1,6 міс; відносний ризик – ВР – 0,31; $p < 0,0001$; рис. А). У групі пазопанібу також подовжувалася ЗВ, хоча різниця не досягла статистичної значимості (медіана 12,5 vs 10,7 міс; ВР 0,86; $p = 0,2514$; рис. Б). При лікуванні пазопанібом у 6% пацієнтів було отримано часткову відповідь, у 67% – стабілізацію хвороби. Прогностичними факторами більшої ВБП були висока або проміжна диференціація пухлини, менша кількість попередніх ліній системної терапії та хороший функціональний стан пацієнта.

Характеристики пазопанібу

Пазопаніб є мультитаргетним низькомолекулярним інгібітором тирозинкінази. Препарат пригнічує рецептори судинного фактора росту (VEGFR1-3), рецептори тромбоцитарного фактора росту (PDGFR)-α і -β, KIT, рецептори фактора росту фібробластів (FGFR-1, 3), лейкоцитспецифічну тирозинкіназу (Lck), IL-2R-індуцибельну кіназу Т-клітин (Itk) та ін. Ріст і метастазування СМТ залежать від ангіогенезу, а експресія ангіогенних маркерів, як-от VEGF та PDGFR, асоціюється з нижчою диференціацією, більш пізньою стадією пухлини і вищим ризиком розвитку рецидиву. Отже, інгібування цих сигнальних шляхів є раціональною стратегією лікування СМТ.

Пазопаніб має більш сприятливий профіль токсичності щодо мієлосупресії, ніж часто застосовувані хіміопрепарати, зокрема доксорубіцин, іфосфамід, дакарбазин, гемцитабін і трабектидин;

Продовження на стор. 15.

Таблиця 1. Гістологічні підтипи СМТ, які зустрічаються найчастіше	
Підтип	Локалізація
Недиференційована плеоморфна саркома/саркома, не визначена іншим чином	Походження невідоме
Гастроінтестинальні стромальні пухлини	Шлунково-кишковий тракт (інтерстиційні клітини Каджала)
Ліпосаркома	Адипоцити
Лейоміосаркома	Гладенькі м'язи
Рабдіоміосаркома	Скелетні м'язи
Синовіальна саркома	Походження невідоме
Злоякісні пухлини з оболонок периферичних нервів	Периферичні нерви (шваннівські клітини)
Ангіосаркома	Кровеносні судини
Фібросаркома	Стромальні фібробласти

Після попередньої хіміотерапії саркоми
м'яких тканин пізньої стадії

ВОТРІЄНТ СТАНЕ
НАСТУПНИМ КРОКОМ



Вотрієнт™ пазопаніб

**Затверджений для лікування пацієнтів
з розповсюдженою саркомою м'яких
тканин, які попередньо отримували
хіміотерапію, за винятком пацієнтів
зі стромальною пухлиною ШКТ або
ліпосаркомою¹⁻⁶**

Про лікарський засіб Вотрієнт™.

Склад: діюча речовина – пазопаніб; 1 таблетка містить 200 або 400 мг пазопаніб (у формі пазопаніб гідрохлориду).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби, інгібітори протеїнкінази.

Код АТС – L01X E11.

Показання. Лікування пацієнтів з поширеною саркомою м'яких тканин, які попередньо отримували хіміотерапію, за винятком пацієнтів зі стромальною пухлиною шлунково-кишкового тракту або ліпосаркомою.

Дозування. Рекомендована доза для лікування нирковоклітинної карциноми та саркоми м'яких тканин становить 800 мг перорально 1 раз на день. Лікування триває до прогресування захворювання або до розвитку неприйнятної токсичності.

Модифікації дози. З метою контролю за побічними реакціями та у випадку підвищеної індивідуальної чутливості до препарату можлива модифікація дози. Зміни дозування — як збільшення, так і зменшення дози — виконуються поетапно, з «кроком» у 200 мг, враховуючи індивідуальну переносимість препарату, щоб забезпечити належний нагляд за побічними реакціями. Доза не повинна перевищувати 800 мг.

Протипоказання. Гіперчутливість до будь-якого з компонентів препарату.

Особливості застосування: можливі печінкові ефекти, гіпертензія, синдром задньої оберненої енцефалопатії/задньої оберненої лейкоенцефалопатії, інтерстиційне захворювання легенів/пневмоніт, порушення функції серця/серцева недостатність, подовження інтервалу QT і torsades de pointes, артеріальний тромбоз, венозний тромбоемболіт, тромботична мікроангіопатія, геморагічні ускладнення, перфорації та фістули шлунково-кишкового тракту, погіршення загоєння ран, гіпотиреозидизм, протеїнурія, пневмоторакс, інфекції з нейтропенією або без неї, ювенільна токсичність (у тварин), не можна призначати дітям до 2 років, слід запобігати вагітності. **Побічні ефекти.** **Дуже часто:** зниження апетиту (включаючи анорексію), дизгевзія (включаючи агевзію та гіпогевзію), головний біль, артеріальна гіпертензія, діарея, нудота, блювання, біль у животі, зміна кольору волосся, висипання; алопеція; синдром долонно-підшовної еритродизестезії, протеїнурія, підвищена втомлюваність, підвищення рівнів аланінамінонотрансферази й аспартатамінонотрансферази. **Часто:** нейтропенія, тромбоцитопенія, лейкопенія; гіпотиреозидизм, гіпофосфатемія, безсоння, запаморочення, летаргія, парестезії, периферична сенсорна нейропатія, погіршення зору, венозні тромбоемболічні ускладнення (включаючи тромбоз глибоких вен, легеневий тромбоз), припливи, прилив крові до обличчя (почервоніння обличчя), дистонія, носові кровотечі, кровохаркання, диспное, диспепсія, стоматит, метеоризм, здуття живота, сухість у роті, виразки ротової порожнини, порушення печінкової функції, гіпербілірубінемія, гепатотоксичність, гіпопигментація і депігментація шкіри, еритема, свербіж, сухість шкіри, гіпергідроз, міалгії, м'язові спазми, артралгії, астенія, запалення слизової оболонки, набряк (периферичний набряк, набряк очей, локалізований набряк і набряк обличчя), біль у грудях, зменшення маси тіла, підвищення рівнів креатиніну та білірубину крові, зменшення кількості білих кров'яних клітин (включаючи зменшення рівня нейтрофілів і лейкоцитів), збільшення рівня ліпази крові, підвищення артеріального тиску крові, збільшення рівня тиреоїдних гормонів; збільшення рівня гамма-глутамілтрансферази, зменшення рівня магнію крові, аномальні печінкові проби. **Нечасто:** інфекції (з нейтропенією або без неї), інфекції ясен, інфекційний перитоніт, пухлинний біль, гіпомагніємія, гіпестезії, ішемічний інсульт, транзиторні ішемічні атаки, церебральний інфаркт, сонливість, відшарування/розрив сітківки, знебарвлення вій, дисфункція серця (дисфункція лівого шлуночка, серцева недостатність, облітеруюча кардіоміопатія), брадикардія, інфаркт міокарда, ішемія міокарда, поліморфна шлункова тахікардія типу «пірует» (torsade de pointes), кровотечі, гіпертонічний криз, легенева емболія, легеневі кровотечі, пневмоторакс, ринорея, часті випорожнення, шлунково-кишкова кровотеча, ректальна кровотеча, анальна кровотеча, перфорація товстої кишки, кровотечі з ротової порожнини, фістула шлунково-кишкового тракту, блювання кров'ю, випорожнення з домішками крові, гемороїдальна кровотеча, перфорація клубової кишки, мелена, кровотеча зі стравоходу, панкреатит, ретроперитонеальна кровотеча, кровотеча з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, жовтяниця, медикаментозно індуковане ураження печінки, печінкова недостатність, реакції фоточутливості, екзfolіативні висипання, порушення з боку нігтів, висипання везикулярні, висипання папульозні, висипання еритематозні, висипання генералізовані, висипання макулярні, висипання сверблячі, свербіж генералізований, еритема долонь, біль у скелетно-м'язовій системі, кровотеча з сечових шляхів, менорагія, метрорагія, вагінальна кровотеча, озноб, ураження слизової оболонки, зменшення рівня тромбоцитів, збільшення рівня сечовини крові, подовження інтервалу QT на електрокардіограмі, підвищення рівня амілази крові; зменшення рівня глюкози крові; підвищення діастолічного тиску крові, аномальні тести щитоподібної залози, підвищення систолічного тиску крові, підвищення рівня печінкових ферментів, підвищення рівня трансаміназ. **Перед призначенням лікарського засобу слід ознайомитись із повною інструкцією для медичного застосування препарату Вотрієнт™.**

Ця інформація призначена виключно для використання медичними та фармацевтичними працівниками. Інформація підлягає розповсюдженню в місцях медичних чи фармацевтичних виставок, семінарів, конференцій та інших заходів чи прямій передачі медичним і фармацевтичним працівникам. Розповсюдження інформації будь-яким іншим чином, який відкриває доступ до неї невизначеного кола осіб, заборонене.

Матеріал підготовлено відповідно до вимог локального законодавства, а також внутрішньої політики та процедур групи компаній «Новартіс».

Реєстраційне посвідчення № UA/12035/01/01; UA/12035/01/02. Затверджено: наказ МОЗ № 295 від 20.03.2017 зі змінами, внесеними наказом МОЗ № 907 від 11.05.2018.

1. van der Graaf W.T. et al. // Lancet. 2012; 379(9829): 1879-86. 2. Lee A.T.J., Jones R.L., Huang P.H. // Signal Transduct Target Ther. 2019; 4: 16. 3. Samuels B.L. et al. Cancer. 2017; 123(23): 4640-4647. 4. Wilky B.A., Meyer C.F., Trent J.C. // Curr Opin Oncol. 2013; 25(4):373-8. 5. Coens C., van der Graaf W.T., Blay J.Y. et al. Cancer. 2015 Sep 1; 121(17): 2933-41. 6. Інструкція для медичного застосування препарату Вотрієнт. 7. www.votrient.com.

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



Б.А. Ван Тайн, Дж. Трент, США

Пазопаніб у лікуванні сарком м'яких тканин: досвід мультидисциплінарних центрів

Продовження. Початок на стор. 13.

тяжка мієлосупресія при лікуванні пазопанібом розвивається дуже рідко. Ще одна рідкісна небажана подія при застосуванні пазопанібів – дисфункція міокарда – зазвичай є безсимптомною і зворотною.

Наш клінічний досвід свідчить, що пазопаніб переноситься краще, ніж будь-які інші препарати чи схеми для системного лікування пацієнтів із саркомами, включно з доксорубіцином, іфосфамідом, дакарбазином/темозоллідом, гемцитабіном і доцетакселом. Загалом профіль переносимості пазопанібів схожий на такий трабектидину.

Більшість низькомолекулярних інгібіторів тирозинкінази не є селективними щодо своїх мішеней; це викликає позацільові ефекти, які можуть спричинити розвиток небажаних реакцій. Порівняно із сунітинібом пазопаніб інгібує меншу кількість кіназ, що може пояснювати відмінності у профілях безпеки цих препаратів. Із власного досвіду відомо: у пацієнтів, які

отримували пазопаніб з приводу СМТ, виникало менше побічних ефектів, ніж у хворих, що приймали сунітиніб для лікування з приводу GIST.

Власний клінічний досвід застосування пазопанібів при СМТ

Наш досвід свідчить, що пазопаніб є ефективним і добре переноситься. Основні побічні ефекти препарату – нудота, діарея і гіпертензія – можна порівняно легко й ефективно контролювати. Побічним ефектом, що найбільше турбує пацієнтів, є втома, але її також можна контролювати за допомогою фармакологічних і нефармакологічних підходів.

Хоча пазопаніб є ефективним при більшості підтипів СМТ, певні гістологічні підтипи є більш чутливими до препарату. Ми спостерігали вражаючу відповідь у пацієнтів із синовіальною саркомою, солітарною фіброзною пухлиною, лейоміосаркомою, АМС, позаскелетною міксоїдною хондросаркомою та міксофібросаркомою.

Таблиця 2. Пропоновані схеми системної терапії при СМТ різних підтипів, що ґрунтуються на клінічному досвіді				
Гістологія	Лінії терапії			
	Перша	Друга	Третя	Четверта
Лейоміосаркома	ADIC	GD	Pazo або Trab	Trab або Pazo
Лейоміосаркома матки	AI або A	GD	Pazo або Trab	Trab або Pazo
Фібросаркома	AI або A	GD	Pazo	HDI
Дедиференційована ліпосаркома	AI або A	GD	Pazo або Trab	Ерибулін
Міксоїдна/круглоклітинна ліпосаркома	AI або A	Trab	Pazo	Ерибулін
Синовіальна саркома	AI	HDI	Pazo	Tem/DTIC
Ангіосаркома	AI	GD	Pazo	Tem/DTIC або паклітаксел
Ангіосаркома серця	AI	GD або паклітаксел	Pazo	Gem
ЗПОПН	GD або HDI	ADIC	Pazo	Tem/DTIC
Позаскелетна остеосаркома	AI	GD	Pazo	Tem/DTIC
Солітарна фіброзна пухлина	Tem/Beva	Pazo	Cy/ADIC	GD
Альвеолярна м'якотканнна саркома	Pazo	Sunitinib	Клінічне дослідження	
Рабдоміосаркома	VAI	HDI	Tem/Irino	GD

Дозування: AI – доксорубіцин (75-90 мг/м² 72-годинна інфузія або болюсно з дексразаксаном) + іфосфамід (10 г/м²). A – доксорубіцин; ADIC – доксорубіцин + дакарбазин; AI – доксорубіцин + іфосфамід; Beva – бевацизумаб; Cy – циклофосфамід; DTIC – дакарбазин; GD – гемцитабін + доцетаксел; Gem – гемцитабін; HDI – іфосфамід у високій дозі; Irino – іринотекан; ЗПОПН – злоякісна пухлина з оболонки периферичних нервів; Pazo – пазопаніб; Tem – темозололід; Trab – трабектидин; VAI – вінкрисин + доксорубіцин + іфосфамід.

Більшість із цих пацієнтів раніше отримували цитотоксичну ХТ, попри це у них не спостерігалася дозолімітуюча мієлосупресія при лікуванні пазопанібом. У нашій практиці пазопаніб є стандартною першою лінією терапії для пацієнтів з АМС.

У таблиці 2 наведені варіанти системної терапії, які ми використовуємо при різних підтипах СМТ. Стосовно злоякісної пухлини з оболонки периферичних нервів, наш досвід лікування пацієнтів з нейрофіброматозом 1 типу свідчить про вищу активність іфосфаміду у високій дозі (14 мг/м²) та комбінації гемцитабін + доцетаксел порівняно з іншими варіантами лікування, зазначеними в рекомендаціях. Позаскелетна остеосаркома клінічно поводить як СМТ, є відносно резистентною до платиновмісної ХТ і відповідає на лікування комбінацією доксорубіцин (75 мг/м²) + іфосфамід (10 г/м²); як другу лінію терапії доцільно призначати пазопаніб. АМС є хіміо-резистентною, проте може відповідати на лікування сунітинібом та іншими інгібіторами MEK та VEGFR. Пазопаніб також може пригнічувати проліферативні сигнали при АМС; загалом він розглядається як препарат третьої лінії терапії, проте існують докази про доцільність його застосування у другій лінії. У дослідженні PALETTE пацієнти групи пазопанібів, які отримували цей препарат у першій або другій лінії, мали кращий прогноз порівняно з хворими, яким пазопаніб призначали у третій або наступних лініях терапії (BP 0,72; p=0,0404).

Обговорення

Накопичений клінічний досвід свідчить, що пазопаніб загалом переноситься краще, ніж інші препарати чи схеми лікування СМТ. При застосуванні пазопанібів можливий розвиток побічних ефектів, але їх легко контролювати. Стратегії ведення пацієнтів з проявами токсичності включають

профілактичні заходи, зменшення дози, вчасне лікування з приводу небажаної події, навчання пацієнтів і належне спостереження.

У клінічній практиці ми застосовуємо пазопаніб переважно у другій і третій ліній терапії у пацієнтів з різними підтипами СМТ, які раніше отримували ХТ. Ми віддаємо перевагу інтенсивному веденню побічних ефектів замість зменшення дози. У пацієнтів похилого віку іноді застосовуємо ескалацію дози з 200 до 800 мг протягом декількох тижнів, що допомагає мінімізувати побічні ефекти. Решта пацієнтів, за нашими спостереженнями, дозу 400 мг 2 р/добу переносять краще, ніж 800 мг 1 р/добу.

Можливості пазопанібів у лікуванні хворих з СМТ вивчають у поточних дослідженнях, зокрема в рандомізованому дослідженні II фази, в якому порівнюють ефективність введення пазопанібів і доксорубіцину у першій лінії терапії у пацієнтів віком старше 60 років з СМТ пізніх стадій. Сьогодні доксорубіцин є основним препаратом для паліативного лікування цієї категорії хворих. Припускають, що застосування пазопанібів дозволить зменшити частоту гематологічної токсичності, нейтропенічної лихоманки й інфекцій. В інших дослідженнях, що тривають, оцінюють ефективність пазопанібів у першій лінії терапії у пацієнтів з СМТ, які не переносять ХТ, в ад'ювантній та неоад'ювантній терапії при резектабельних СМТ пізніх стадій, а також у складі комбінованих схем з іншими препаратами для системної терапії.

Van Tine B.A., Trent J.C. How we use pazopanib in treating soft-tissue sarcoma: experience at our multidisciplinary sarcoma centers. Curr Med Res Opin. 2019 Apr; 35 (4): 623-629.

Переклад з англ. Олексій Терещенко

Більше матеріалів тут:



Рис. ВБП та ЗВ у дослідженні PALETTE. ДІ – довірчий інтервал

Роль аналогів гонадотропін-рилізинг-гормону в лікуванні раку передміхурової залози

Майже 70 років тому було встановлено, що рак передміхурової залози (РПЗ) є гормонозалежним захворюванням. Відтоді для лікування пацієнтів з РПЗ застосовують андрогендеприваційну терапію (АДТ), метою якої є пригнічення секреції андрогенів (передусім тестостерону) яєчками та/або блокування ефектів андрогенів на рівні їх рецепторів. У численних дослідженнях продемонстровано позитивний вплив АДТ на розміри передміхурової залози, прогресування симптомів і виживання пацієнтів. Як АДТ можна використовувати двобічну орхіектомію, аналоги (агоністи й антагоністи) гонадотропін-рилізинг-гормону (ГнРГ), естрогени та антиандрогени. У розвинених країнах аналоги ГнРГ практично витіснили орхіектомію як основний метод АДТ через психологічні наслідки та незворотність хірургічного втручання.

Механізм дії аналогів ГнРГ при РПЗ

Гонадотропін-рилізинг-гормон продукується гіпоталамусом і регулює сироваткові рівні тестостерону шляхом впливу на вивільнення лютеїнізуючого (ЛГ) і фолікулостимулюючого (ФСГ) гормонів гіпофізом. ЛГ стимулює секрецію тестостерону, переважно яєчками. Постійна гіперстимуляція гіпофіза зрештою викликає зменшення кількості та чутливості рецепторів ГнРГ, що знижує рівень продукції цього гормону.

Вплив АДТ на рівні гормонів при РПЗ залежить від типу терапії. Орхіектомія забезпечує зниження рівнів тестостерону і дигідротестостерону, при цьому концентрація ЛГ і ФСГ підвищується. Агоністи ГнРГ викликають початковий «спалах» секреції ЛГ, ФСГ, тестостерону та дигідротестостерону, після чого рівні цих гормонів швидко знижуються. Втім при продовженні терапії агоністами ГнРГ рівень ФСГ поступово підвищується (так зване вислизання ФСГ).

У пацієнтів з РПЗ пізніх стадій «спалах» тестостерону на початку терапії агоністом ГнРГ може призводити до збільшення вираженості клінічних симптомів. Для уникнення цього явища можна використовувати короткочасну терапію антиандрогенами першого покоління.

Антагоністи ГнРГ конкурентно зв'язуються з рецепторами ГнРГ гіпофіза і блокують їх, що викликає блокаду секреції ЛГ і ФСГ з подальшою супресією секреції тестостерону, без початкового «спалаху» (рис. 1).

Клінічна ефективність і безпека

Агоністи ГнРГ

Найчастіше застосовують такі агоністи ГнРГ, як лейпрорелін (Елігард, Astellas Pharma), гозерелін (Золадекс, AstraZeneca) та трипторелін (Диферелін®, Ipsen Pharma).

У численних клінічних дослідженнях було продемонстровано, що в пацієнтів з РПЗ пізніх стадій агоністи ГнРГ подовжують загальну виживаність і виживаність без прогресування.

У клінічних рекомендаціях агоністи ГнРГ розглядаються як єдиний клас препаратів, і лікарі часто призначають їх як взаємозамінні. Проте еквівалентність будь-яких двох агоністів ГнРГ не була чітко продемонстрована у прямих порівняльних дослідженнях. Крім того, за даними нещодавно проведеного систематичного огляду, між цими препаратами існують певні відмінності (Е.М. Bolton, Т. Lynch, 2018). У цей огляд увійшли 16 досліджень, у яких безпосередньо порівнювали ефективність, безпеку, переносимість та зручність застосування гозереліну, лейпрореліну і триптореліну у пацієнтів з РПЗ.

У пацієнтів з РПЗ, які не були кандидатами на хірургічне втручання, рівень тестостерону $<1,0$ нмоль/л (<29 нг/дл) через 2 міс від початку лікування частіше відзначався у групі триптореліну, ніж у групі лейпрореліну ($p=0,02$; J.M. Kuhn et al., 1997).

За даними М. Shim і співавт. (2019), після 9 міс застосування агоністів ГнРГ найнижчі рівні тестостерону відзначалися при лікуванні триптореліном; нижчу ефективність забезпечували лейпрорелін і гозерелін ($p=0,001$). Рівня тестостерону <10 нг/дл було досягнуто в 93,2; 86,4 та 54,2% пацієнтів, які отримували трипторелін, лейпрорелін та гозерелін відповідно.

У дослідженні ІІ фази у чоловіків із місцевопоширеним або метастатичним РПЗ застосування триптореліну у дозі 22,5 мг (депо-форма для введення через кожні 6 міс) кастраційні рівні тестостерону досягалися у 97,5% пацієнтів після 28 днів і у 98,3% після 12 міс лікування (Е.А. Lundstrom et al., 2009). У дослідженні Triptocate LT

показано, що при застосуванні депо-форми триптореліну через 6 міс кастраційні рівні тестостерону зберігаються упродовж не менше 3 років від початку лікування (Н. Botto et al., 2007).

При лікуванні РПЗ важливо не тільки досягти рівнів тестостерону, еквівалентних таким після кастрації, а й підтримувати їх протягом тривалого часу. За даними Т. Pickles та співавт. (2012), ризик «прориву» тестостерону був вищим при застосуванні лейпрореліну для підшкірного введення (10,9%) порівняно з гозереліном (4,8%) і лейпрореліном для внутрішньом'язового введення (5,1%). У дослідженні С.Ф. Heuvel та співавт. (2003), у якому порівнювали лейпрорелін і трипторелін, випадки «прориву» тестостерону (>50 нг/дл) реєстрували тільки в групі лейпрореліну. Важливіше, що 9-місячна загальна виживаність при лікуванні триптореліном була значно вищою порівняно з такою для лейпрореліну (97,0 vs 90,5% відповідно; $p=0,033$).

Загалом порівнювати виживаність при лікуванні різними агоністами ГнРГ складно через значну неоднорідність у характеристиках пацієнтів і супутній терапії. Проте аналіз, нещодавно проведений британськими вченими, свідчить про кращу виживаність при лікуванні триптореліном порівняно з дегареліком. Натомість застосування лейпрореліну і гозереліну асоціювалося з нижчою виживаністю порівняно з дегареліком (L. Uttley et al., 2017).

Рак передміхурової залози часто супроводжується симптомами з боку нижніх сечових шляхів (СНСШ). У проспективному багатоцентровому дослідженні Н.Н. Woo і співавт. (2016), що проводилося в Австралії, вивчали вплив АДТ триптореліном на помірні або тяжкі СНСШ (оцінка за Міжнародною шкалою простатичних симптомів — IPSS >7 балів) у пацієнтів з локалізованим РПЗ Т3/4. Трипторелін застосовували в дозі 11,25 мг через кожні 12 тижнів. На момент включення у дослідження СНСШ турбували всіх пацієнтів, через 48 тижнів лікування частка таких пацієнтів зменшилася до 69,6% (рис. 2).



Р.М. Молчанов

Зниження (покращення) оцінки IPSS на ≥ 3 бали порівняно з початковою спостерігалось у 47% чоловіків через 4 тижні лікування, у 61% — через 48 тижнів. Трипторелін також сприяв значному поліпшенню якості життя пацієнтів і підтриманню низького рівня простатспецифічного антигену (ПСА; рис. 3, 4).

Найчастішими небажаними явищами при застосуванні агоністів ГнРГ є припливи, скелетний біль, головний біль і запор. Профіль безпеки лейпрореліну й триптореліну загалом є порівнянним, за винятком того, що введення триптореліну частіше асоціюється з нудотою і запамороченням, а лейпрореліну — із розладами дихання. В одному дослідженні пацієнти повідомляли про більший дискомфорт у місці введення, зокрема печіння, при застосуванні лейпрореліну порівняно з триптореліном (N.D. Shore et al., 2013). В іншому дослідженні пацієнти й лікарі були більш задоволені лікуванням триптореліном, ніж лейпрореліном, у плані зручності ін'єкцій, локальної переносимості та тривоги, пов'язаної з ін'єкціями. Порівняльних даних щодо зручності застосування триптореліну та гозереліну немає.

Антагоністи ГнРГ

Сьогодні єдиним антагоністом ГнРГ, схваленим у США та Європі для застосування при РПЗ, є дегарелікс (Фірмагон, Ferring Pharmaceuticals). Антагоніст ГнРГ абарелікс був зареєстрований у США у 2003 р., але у 2005 р. був відкликаний через низький продаж та високу частоту тяжких алергічних реакцій. Інші препарати цієї групи (ганірелікс, елаголікс, релуголікс, центроелікс) не схвалені для лікування РПЗ.

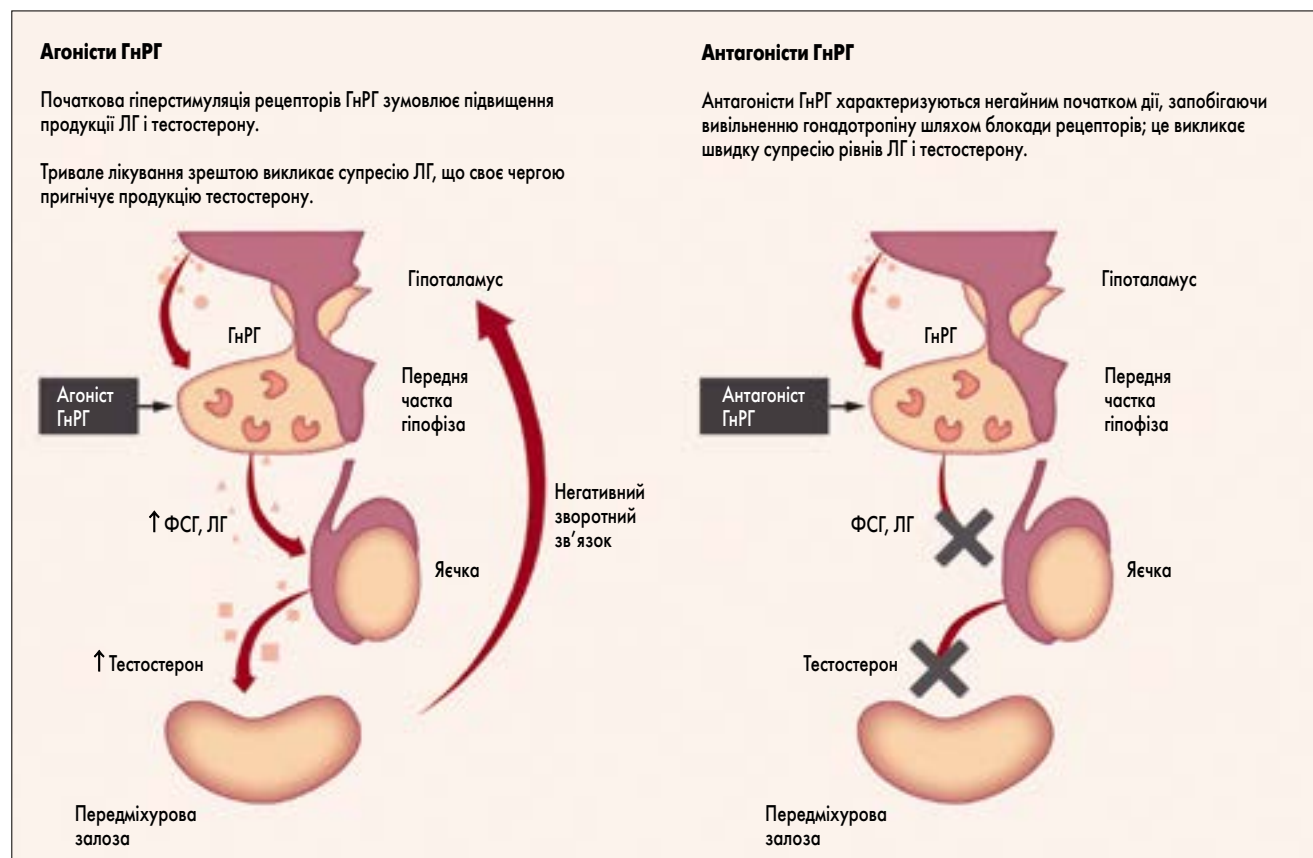


Рис. 1. Механізм дії агоністів та антагоністів ГнРГ (адаптовано за М.Т. Роє, 2017)

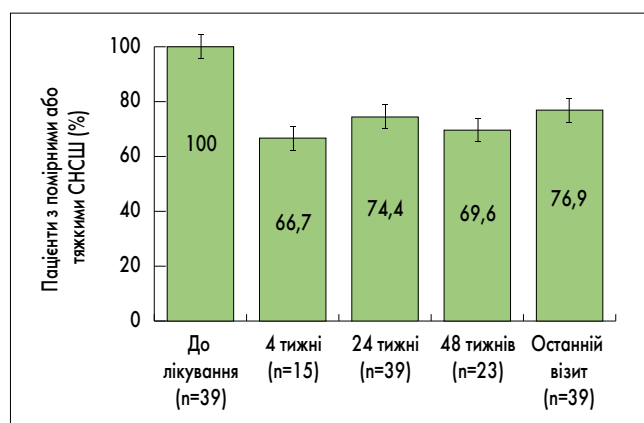


Рис. 2. Частка пацієнтів з РПЗ з помірними або тяжкими СНСШ (IPSS >7) під час лікування триптореліном (адаптовано за Н.Н. Woo et al., 2016)

Доказова база клінічної ефективності дегареліксу при РПЗ, яка використовувалася для його реєстрації, представлена 6 рандомізованими контрольованими дослідженнями III фази. Дегарелікс порівнювали з лейпрореліном та гозереліном ($\pm$ бікалутамід). Усі ці дослідження були відкритими, тобто і дослідники, і пацієнти знали, який препарат вони застосовують. Первинною кінцевою точкою у різних дослідженнях були зниження рівня тестостерону <50 нг/дл, зменшення об'єму передміхурової залози, зміна оцінки за IPSS або зниження рівня ПСА. Результати показали, що за впливом на вищевказані показники дегарелікс принаймні не поступався агоністам ГнРГ.

Ці дослідження стали об'єктом критики через суттєві методологічні недоліки (відкритий дизайн, гетерогенні популяції пацієнтів, ad hoc аналіз, низька статистична цінність) і відсутність даних щодо онкологічної користі (F.P. Secin, 2016; L. Uttley et al., 2017). На думку багатьох експертів і регуляторних органів (зокрема, британського Національного інституту охорони здоров'я і передового досвіду – NICE), щоб продемонструвати перевагу дегареліксу над агоністами ГнРГ, необхідно провести великі проспективні порівняльні дослідження із тривалим періодом спостереження та жорсткими кінцевими точками (S. Saliccia et al., 2016; L. Uttley et al., 2017; I. Tsaur, 2018). Крім того, навіть у розвинених країнах, як-от Велика Британія, у пацієнтів з РПЗ пізніх стадій дегарелікс з великою імовірністю є фармакоекономічно менш ефективним порівняно з триптореліном у комбінації з коротким курсом антиандрогена (L. Lu et al., 2011).

Порівняльна безпека аналогів ГнРГ

Основні побічні ефекти аналогів ГнРГ однакові для агоністів та антагоністів і пов'язані із пригніченням рівня тестостерону: припливи, втома, сексуальна дисфункція, атрофія яєчок, метаболічні порушення, остеопороз, анемія, підвищення ризику розвитку діабету й кардіоваскулярних захворювань.

Антагоністи ГнРГ не викликають «спалаху» тестостерону та, відповідно, можливого тимчасового посилення вираженості симптомів. Щоб запобігти цьому у разі призначення агоністів ГнРГ, у пацієнтів з підвищеним ризиком використовують короткий курс лікування антиандрогенами. Альтернативною стратегією є початок терапії дегареліксом із подальшим переходом на тривале лікування агоністом ГнРГ. До того ж, у дослідженні J. Asakawata співавт. (2018) було продемонстровано кращі 5-річні показники загальної виживаності (96,6 vs 74,1%; $p=0,006$) і канцерспецифічної виживаності (100 vs 84,6%; $p=0,027$) при заміні дегареліксу на агоніст ГнРГ порівняно із продовженням терапії дегареліксом.

Андрогендеприваційний ефект дегареліксу триває тільки 1 міс, що зумовлює необхідність щомісячних підшкірних ін'єкцій. При цьому місцеві ін'єкційні реакції (індурація, біль) можуть призводити до припинення лікування. Агоністи ГнРГ мають різні депо-форми для внутрішньом'язового і підшкірного введення з періодичністю 1, 3 та 6 міс; крім того, локальні реакції на застосування агоністів ГнРГ є відносно рідкими порівняно з такими на дегарелікс.

У деяких попередніх дослідженнях виявлено, що введення дегареліксу порівняно з агоністами ГнРГ може асоціюватися з нижчою частотою кардіоваскулярних подій у пацієнтів із захворюваннями серця та судин в анамнезі. Втім, ці дані не є переконливими і потребують подальшого уточнення (G. George et al., 2019).

Аналоги ГнРГ у клінічних рекомендаціях

Метою АДТ є зниження рівнів тестостерону до таких, які досягаються шляхом хірургічної кастрації, тобто <50 нг/дл, або <1,7 ммоль/л (існують докази, що більш

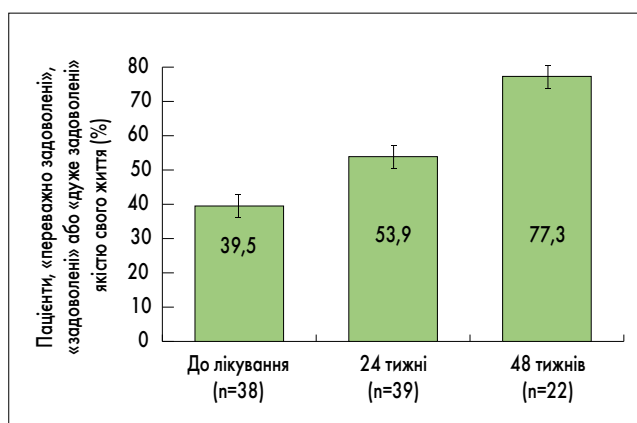


Рис. 3. Покращення якості життя у пацієнтів з РПЗ під час лікування триптореліном (адаптовано за Н.Н. Woo et al., 2016)

прийнятним визначенням кастрації є концентрація тестостерону <20 нг/дл).

У рекомендаціях Європейського товариства медичної онкології (ESMO, 2015) АДТ розглядається в цілому, без розмежування на хірургічну чи хімічну кастрацію. Вказується, що АДТ можна застосовувати у комбінації з радикальною променевою терапією (ПТ) при локалізованому (у пацієнтів групи середнього і високого ризику) і місцевопоширеному РПЗ, а також як єдиний метод лікування метастатичного РПЗ (у пацієнтів, які раніше не отримували гормонотерапії).

Відповідно до спільних рекомендацій Європейської асоціації урології, Європейського товариства радіотерапії й онкології та Міжнародного товариства геріатричної онкології (EAU-ESTRO-SIOG, 2018), агоністи ГнРГ тривалої дії є основним видом АДТ. Для антагоністів ГнРГ немає даних щодо тривалої (>12 міс) ефективності, а також даних щодо їх впливу на виживаність. Чіткі переваги антагоністів над агоністами ГнРГ не продемонстровані. Недоліком антагоністів ГнРГ є відсутність депо-форм. Сьогодні немає чітких доказів на користь специфічного типу АДТ (орхієктомія, агоніст чи антагоніст ГнРГ) у пацієнтів з метастатичним РПЗ, за винятком хворих із ризиком компресії спинного мозку, в яких перевагу можуть мати двобічна орхієктомія або введення антагоністів ГнРГ.

Рекомендації EAU-ESTRO-SIOG (2018) щодо АДТ:

- локалізований РПЗ: АДТ у комбінації з ПТ; тривалість АДТ залежить від групи ризику (середній – 4-6 міс; високий – 2-3 роки);
- місцевопоширений РПЗ:
 - тривала АДТ у комбінації з ПТ;
 - АДТ як монотерапія: у пацієнтів, які не можуть або не бажають отримувати місцеву терапію, з наявністю/відсутністю симптомів та низькокодиференційованою пухлиною або рівнем ПСА >50 нг/мл (або підвищенням рівня ПСА більш ніж у 2 рази протягом <12 тиж); ад'ювантна АДТ ($\pm$ ПТ) після радикальної простатектомії – тільки в пацієнтів із метастазами в лімфатичних вузлах (pN+);
 - відстрочена АДТ як монотерапія: у пацієнтів без симптомів, які не можуть або не бажають отримувати місцеву терапію, мають рівень ПСА <50 нг/мл, підвищення рівня ПСА більш ніж у 2 рази протягом >12 міс і високодиференційовану пухлину;
- метастатичний РПЗ:
 - АДТ як монотерапія (крім антиандрогенів), у комбінації з доцетакселом або абіратероном;
 - АДТ в інтермітуючому режимі: у високомотивованих пацієнтів без симптомів з великою відповіддю ПСА після індукційного періоду.

Застосування АДТ, зокрема аналогів ГнРГ, найкраще описано в останніх рекомендаціях Національної онкологічної мережі США (NCCN, квітень 2019 р.). Відповідно до цих рекомендацій, як АДТ можна застосовувати агоністи ГнРГ (гозерелін, гістерелін, лейпрорелін, трипторелін) у монотерапії чи в комбінації з антиандрогеном першого покоління (нілутамідом, флутамідом, бікалутамідом) або антагоніст ГнРГ дегарелікс.

Залежно від стадії хвороби пропонуються такі варіанти АДТ:

- клінічно локалізований РПЗ (N0M0): агоніст чи антагоніст ГнРГ у комбінації з ПТ (неoad'ювантна, одночасна та/або ад'ювантна АДТ);
- місцевопоширений РПЗ (N1M0):
 - агоніст чи антагоніст ГнРГ у комбінації з ПТ (так само, як при N0M0);
 - АДТ як єдиний метод лікування: орхієктомія, агоніст або антагоніст ГнРГ (всі варіанти можна комбінувати з абіратероном);



Рис. 4. Середній рівень ПСА у пацієнтів з РПЗ під час лікування триптореліном (адаптовано за Н.Н. Woo et al., 2016)

– у пацієнтів з позитивними лімфатичними вузлами після радикальної простатектомії: агоніст ГнРГ, орхієктомія або антагоніст ГнРГ;

• біохімічний (ПСА) рецидив або збереження високих рівнів ПСА після радикальної простатектомії чи ПТ у пацієнтів з M0 РПЗ: орхієктомія, агоніст або антагоніст ГнРГ у комбінації з ПТ;

• метастатичний кастраційно-наївний РПЗ: орхієктомія, агоніст або антагоніст ГнРГ (всі варіанти можна комбінувати з абіратероном або доцетакселом);

• метастатичний кастраційно-резистентний РПЗ: продовження терапії агоністом або антагоністом ГнРГ з додаванням абіратерону, антиандрогенів першого або другого покоління, кетоконазолу ($\pm$ гідрокортизон), кортикостероїдів або естрогенів.

У рекомендаціях NCCN зазначено, що двобічна орхієктомія (хірургічна кастрація) та застосування аналогів ГнРГ (медикаментозна кастрація) загалом мають однакову ефективність. У пацієнтів з місцевопоширеним захворюванням (N1M0) та в осіб з N1 після простатектомії дегарелікс має нижчу категорію рекомендації (2B) порівняно з агоністами ГнРГ (2A).

У пацієнтів з явними метастазами та ризиком посилення вираженості симптомів внаслідок «спалаху» тестостерону при монотерапії агоністами ГнРГ лікування антиандрогенами має передувати або починатися одночасно з введенням агоніста ГнРГ і тривати принаймні 7 днів.

Практичні висновки

- Хірургічна кастрація та введення аналогів ГнРГ забезпечують однакову ефективність АДТ у пацієнтів з РПЗ. Перевагами аналогів ГнРГ є відсутність психологічного дискомфорту у пацієнтів, зворотність кастрації та можливість лікування в інтермітуючому режимі; головним обмеженням є висока вартість.
- При застосуванні антагоністів ГнРГ рівень тестостерону швидко знижується, натомість агоністи ГнРГ сприяють зниженню концентрації тестостерону після початкового «спалаху». Для зменшення вірогідності посилення вираженості симптомів внаслідок «спалаху» у пацієнтів з підвищеним ризиком (наприклад, у разі загрози компресії спинного мозку чи гострої затримки сечі) можна застосовувати короткий курс лікування антиандрогенами. Альтернативною стратегією є початкове призначення антагоніста ГнРГ з подальшим переходом на тривалу терапію агоністом ГнРГ.
- Дегарелікс не має доведених онкологічних переваг над агоністами ГнРГ; реєстраційні дослідження дегареліксу мали істотні методологічні недоліки і не оцінювали жорсткі клінічні точки.
- Перевагами агоністів ГнРГ порівняно з дегареліксом є велика доказова база, менша вартість, більш зручне застосування, нижча частота локальних реакцій.
- Окремі агоністи ГнРГ можуть відрізнятися за ефективністю, профілем безпеки та зручністю застосування. Нещодавно отримані дані вказують на те, що введення триптореліну асоціюється з вищою виживаністю, а лейпрореліну і гозереліну – з нижчою виживаністю порівняно з дегареліксом.
- Трипторелін 22,5 мг (депо-форма для введення через кожні 6 міс) демонструє високу ефективність у досягненні та підтриманні кастраційних рівнів тестостерону, а також дозволяє підвищити комфортність лікування і комплаєнс пацієнтів завдяки меншій періодичності ін'єкцій.
- Клінічна значимість ефекту «вислизання» ФСГ при лікуванні агоністами ГнРГ і порівняльна кардіоваскулярна безпека аналогів ГнРГ потребують подальшого вивчення.

Media.med

Шановні колеги!
Запрошуємо вас взяти участь у науково-практичній конференції
з міжнародною участю
«ПОДІЛЬСЬКІ ДНІ ОНКОЛОГІЇ. СУЧАСНА ОНКОПРОКТОЛОГІЯ»

Захід відбудеться **6 вересня 2019 року**
в місті Кам'янець-Подільський за адресою: вул. Татарська, 19,
конференц-зала готелю «Клеопатра»

Науково-практичну конференцію внесено до Реєстру з'їздів, конгресів,
симпозіумів та науково-практичних конференцій, які проводимуться
у 2019 р., затвердженому МОЗ України за номером № 263

ОРГАНІЗАТОРИ

Міністерство охорони здоров'я України
Хмельницький обласний онкологічний диспансер
Хмельницька обласна державна адміністрація
Департамент охорони здоров'я Хмельницької області
Українське науково-медичне товариство онкологів
Національний Інститут Раку

НАУКОВА ТЕМАТИКА КОНФЕРЕНЦІЇ

1. Епідеміологія, захворюваність на колоректальний рак в Україні.
2. Сучасна тактика лікування хворих на колоректальний рак.
3. Неоад'ювантна терапія колоректального раку.
4. Морфологічні аспекти оцінки ефективності хіміо-променевого неоад'ювантного лікування (патоморфоз).
5. Тактика лікування хворих на колоректальний рак у стані повного патоморфозу.
6. Сучасний погляд на використання степлерних методик у хірургії колоректального раку.
7. Майстер-клас хірургічного втручання при поширеному раку прямої кишки.

До участі в конференції запрошуються лікарі-онкологи, хірурги, керівники
структурних підрозділів та закладів охорони здоров'я з регіонів, науковці
з провідних науково-дослідних установ МОЗ України та НАМН

ОБОВ'ЯЗКОВА ПОПЕРЕДНЯ РЕЄСТРАЦІЯ!
(Зареєструватися можна на сайті www.mediamed.com.ua)

ВІДВІДУВАННЯ КОНФЕРЕНЦІЇ БЕЗКОШТОВНЕ!

З питань поселення та участі звертайтеся до оргкомітету конференції:
тел. +38 (097) 632-03-63 web: www.mediamed.com.ua

**Докладніше про програму науково-практичної конференції, місце
проведення та реєстрацію відвідувачів – на офіційному сайті
співорганізатора конференцій ТОВ «МЕДІАМЕД»**

+38 (044) 374-50-65 E-mail: info@mediamed.com.ua www.mediamed.com.ua

@mediamedconferences

НОВЕМБЕР-2019



SOUU.ORG.UA

КИЇВ, УКРАЇНА

28-29 Листопада 2019

НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ З ОНКОУРОЛОГІЇ



Місце проведення:
конференц-зал "Президент-готель",
вул. Госпітальна, 12, м. Київ.



Детальна інформація та програма на сайті www.souu.org.ua

Анкета читача



Заповніть анкету
та надішліть за адресою:

Медична газета
«Здоров'я України», 03035, м. Київ,
вул. Генерала Шاپовала, 2.

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

Прізвище, ім'я, по батькові.

Спеціальність, місце роботи.

Індекс.

місто.

село.

район. область.

вулиця. будинок.

корпус. квартира.

Телефон: дом.

роб.

моб.

E-mail:

* Я добровільно надаю вказані в анкеті персональні дані ТОВ «Медична газета
«Здоров'я України 21 сторіччя», даю згоду на їх використання для отримання від компанії
(її пов'язаних осіб, комерційних партнерів) видань, інформаційних матеріалів, рекламних
пропозицій, а також на включення моїх персональних даних у базу даних компанії,
необмежене в часі зберігання даних.

Підпис.

Здоров'я України[®]
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

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?

Огляд оновлених клінічних рекомендацій щодо ведення побічних реакцій при імунотерапії онкологічних захворювань

В останні роки імунотерапія раку стрімко розвивається. Ведуться дослідження уже відомого класу моноклональних антитіл і впроваджується в клінічну практику терапія модифікованими аутологічними Т-клітинами. Пропонуємо увазі читачів огляд оновлених рекомендацій National Comprehensive Cancer Network (NCCN) стосовно імунних побічних ефектів вищезгаданих препаратів.

Розвиток імунотерапії онкологічних захворювань

Перші стратегії імунотерапії раку були спрямовані на посилення протипухлинної відповіді імунної системи шляхом впливу на цитокіни й інші молекули, що регулюють імунну активність клітини. До цієї групи належать інтерлейкін (IL)-2 та інтерферон (IFN) α -2b, які використовували для терапії меланоми та нирковоклітинного раку. Імуномодулятори леналідомід і помалідомід, які раніше застосовували у лікуванні множинної мієломи, мають інший механізм дії. Він полягає, зокрема, у стимуляції Т-клітин та натуральних кілерів (NK-клітин), підвищенні продукції IL-2 та IFN- γ та зниженні рівнів IL-6 та фактора некрозу пухлини (TNF).

Нещодавно Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) були схвалені препарати для лікування онкологічних захворювань нового покоління: інгібітори імунних контрольних точок (immune checkpoint inhibitors, ICI) та Т-клітини з шимерними рецепторами до антигенів (CAR-T).

Інгібітори контрольних точок (ІКТ) впливають на такі контрольні точки імунних клітин, як білок запрограмованої клітинної смерті-1 (PD-1: ніволумаб, пембролізумаб), ліганд PD-1 (PD-L1: атезолізумаб, авелумаб, дурвалумаб), а також цитотоксичний Т-лімфоцитасоційований антиген-4 (CTLA-4: іпіліумаб, тремеліумаб). Нині показання до застосування ІТК включають: рак легенів (дрібноклітинний та недрібноклітинний), голови та шиї, сечового міхура, нирки, шлунка, яєчника та печінки, а також меланому, лімфому Ходжкіна, карциному клітин Меркеля та пухлини із порушенням механізмів репарації. ІКТ, які раніше застосовували для терапії пізніх стадій раку, зараз призначають на більш ранніх етапах лікування.

Найновішим доповненням до арсеналу засобів боротьби з онкологічними захворюваннями стала терапія CAR-T-клітинами. Зараз використовують методику генетичної модифікації рецепторів C19 аутологічних Т-клітин, що дозволяє імунній системі пацієнта розпізнавати та знищувати ракові клітини. На сьогодні FDA схвалені такі препарати цієї групи: axicabtagene ciloleucel для лікування дифузних В-великоклітинних лімфом (DLBCL) та tisagenlecleucel — для терапії DLBCL і гострого лімфобластного лейкозу, що походить із прекурсорів В-клітин.

Інгібітори контрольних точок

Активация Т-клітин є ключовим компонентом протипухлинного захисту. Проте неконтрольована активация може призвести до запуску аутоімунних процесів. Для підтримання імунної толерантності існують регуляторні імунні клітини, імуносупресивні цитокіни та хемотіки і контрольні точки імунної відповіді. Білки контрольних точок — це рецептори, що експресуються Т-клітинами і при зв'язуванні із відповідним лігандом запускають сигнальний каскад, який пригнічує Т-активацию. Злоякісні клітини можуть використовувати інгібувальні молекули для уникнення розпізнавання імунною системою та елімінації. ІТК — це препарати моноклональних антитіл, які блокують рецептори Т-клітин. Таким чином, супресія імунних клітин не відбувається, і активується протипухлинна відповідь.

CTLA-4 — це негативний регулятор Т-клітинної активації, який експресується Т-хелперами (CD4+), Т-кілерами (CD8+) і Т-регуляторними клітинами (Treg). CTLA-4 модифікує реакцію Т-лімфоцитів на активацию антигеном. Блокування CTLA-4 призводить до збільшення кількості активних і проліферувальних Т-ефекторних клонів, а також до зниження імуносупресивної активності Т-регуляторів.

Рецептор PD-1 міститься на мембрані багатьох імунних клітин, наприклад, Т- та В-лімфоцитів і NK-клітин. Ліганди цього рецептора експресуються у різних тканинах: PD-L1 характерний для більшості типів тканин і також продукується пухлинними клітинами, тоді як PD-L2 виробляється гемопоетичними клітинами. Цей сигнальний шлях інгібує вже активовані Т-клітини, пригнічує їх поділ через зниження

рівнів IL-2, IFN- γ , TNF. Блокується апоптоз ракових клітин, розвивається виснаження Т-клітин і переродження Т-ефекторів на Т-регулятори із супресивною активністю. Терапевтичний потенціал інгібіторів PD/PD-L1 полягає у реактивации Т-клітинних популяцій, виснажених тривалим впливом антигенів.

Імунна дисфункція, спричинена ІКТ

Фармакодинаміка та фармакокінетика ІТК значно відрізняються від таких цитотоксичної хіміотерапії та таргетної терапії. Розвиток токсичності при імунотерапії ІКТ так само різниться від побічних явищ під час традиційної терапії онкологічних захворювань, хоча певні симптоми можуть збігатися. Тоді як цитотоксична хіміотерапія часто супроводжується гострими побічними ефектами, такими як блювання та мієлосупресія, побічні явища при терапії ІКТ є більш віддаленими у часі і мають запальну чи аутоімунну природу (табл. 1).

Патофізіологія імунних побічних реакцій на введення ІКТ повністю не досліджена, проте наявні дані про вплив імунних чекпойнтів на розвиток аутоімунних захворювань. Багато аутоімунних хвороб пов'язані з порушенням Т-клітинної толерантності та неконтрольованою активацією імунних ефекторних клітин. Мутації у генах, що кодують білки імунних контрольних точок, можуть викликати аутоімунні захворювання. Так, поліморфізми CTLA-4 та PD-1 мають зв'язок із такими хворобами, як целіакія, цукровий діабет 1 типу, системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, аутоімунний тиреоїдит. Імунні побічні реакції, які виникають при блокаді імунних чекпойнтів, є дуже подібними до захворювань, спричинених мутаціями CTLA-4 та PD-1.

Існують докази того, що імунні побічні явища лікування ІКТ виникають унаслідок поєднаної дії аутореактивних Т-клітин, аутоантитіл і/або прозапальних цитокінів (наприклад, IL-17). Одним із потенційних механізмів може бути активация Т-клітин проти антигенів, які зустрічаються

і в пухлинних, і в здорових клітинах. Наслідком Т-клітинної активації може бути запальна реакція в нормальних тканинах. Крім того, пряме зв'язування антитіл до імунних чекпойнтів із мішенями, що експресуються у нормальних тканинах (наприклад, експресія CTLA в епіфізі) може призвести до запалення, опосередкованого системою комплементу. Врешті, імунотерапія ІКТ може викликати підвищення рівнів уже існуючих аутореактивних антитіл.

Ранні та відкладені імунні побічні реакції можуть бути зумовлені певними механізмами, які ще не описані. Типові, поширені ранні побічні реакції, такі як висип, коліт і пневмоніт, спричинені генералізованим епітеліальним запаленням і накопиченням нейтрофілів у нормальних тканинах. Відкладені побічні ефекти, які є зазвичай менш поширеними, можуть включати неврологічні явища і запалення гіпофіза. Ці явища є загалом більш локалізованими й органоспецифічними. Нині проводяться дослідження, які допоможуть встановити зв'язок між терапією певними ІКТ та окремими імунними побічними реакціями.

Побічні явища при лікуванні ІКТ

- Інфузійні реакції: гіпертермія, озноб, головний біль, нудота, гіпер-/гіпотензія, задишка, свербіж (тяжкі <1%).
- Дерматологічні: макулопапулярний висип, свербіж, бульозний дерматит.
- З боку шлунково-кишкового тракту: діарея, коліт.
- З боку печінки: підвищення рівнів аланін-амінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ); аутоімунний гепатит.
- З боку підшлункової залози: підвищення вмісту амілази, ліпази; гострий панкреатит.
- Ендокринні: аутоімунне запалення ЩЗ, гіпофіза, цукровий діабет 1 типу, первинна недостатність надниркових залоз.
- З боку легенів: пневмоніт.
- З боку нирок: піурія, імунне ураження нирок.

Таблиця 1. Принципи рутинного моніторингу у пацієнтів, яким проводять імунотерапію		
Оцінка стану здоров'я перед початком лікування	Частота моніторингу	Оцінка аномальних явищ, симптомів
Клінічна Фізикальний огляд Анамnestичні дані (аутоімунні чи органоспецифічні захворювання, ендокринопатії, інфекції) Неврологічний огляд Дефекація (частота, консистенція)	Огляд та оцінка симптомів, побічних явищ під час кожного візиту до лікаря	Додаткові дослідження залежно від симптомів, виявлених клінічних ознак
Візуалізаційні дослідження КТ МРТ головного мозку (за наявності показань)	Періодично (за наявності показань)	Додаткові дослідження залежно від отриманих даних
Аналізи крові Розгорнутий аналіз крові Повна метаболічна панель Скринінг інфекційних захворювань	Через кожні 2-3 тижні під час імунотерапії, далі — через кожні 6-12 тижнів або за показаннями	HbA1c при підвищенні рівня глюкози
Дерматологічна Огляд шкіри та слизових оболонок (при захворюваннях шкіри імунного генезу в анамнезі)	Проводити/повторювати огляд залежно від симптомів	Спостереження за ураженою ділянкою, визначення типу ураження, за необхідності — біопсія шкіри
Підшлункова залоза Попередня діагностика не обов'язкова	Не показаний при відсутності симптомів	Амілаза, ліпаза; при підозрі на панкреатит — візуалізаційні дослідження
Щитоподібна залоза ТТГ Вільний T ₄	Через кожні 4-6 тижнів під час імунотерапії, далі — через кожні 12 тижнів	Загальний T ₃ при підозрі на порушення функції ЩЗ АТПО при підвищенні рівня ТТГ Антитіла до рецепторів ТТГ при зниженні рівня ТТГ
Надниркові залози/гіпофіз Надниркові залози — сироватковий кортизол Гіпофіз — ТТГ, вільний T ₄	Через кожні 2-3 тижні під час імунотерапії, далі — через кожні 6-12 тижнів	ЛГ, ФСГ, тестостерон, АКТГ
Дихальна система Сатурація O ₂ (у спокої та при фізичному навантаженні) Функціональні тести (у пацієнтів з групи ризику)	Повторювати оцінку сатурації O ₂ залежно від симптомів	КТ при ознаках запалення, біопсія — для виключення інших причин
Серцево-судинна система Індивідуальна оцінка спільно з кардіологом	Розглянути необхідність періодичної діагностики (якщо виявлено патологію при попередній оцінці; при виникненні симптомів)	За наявності показань — індивідуальне спостереження спільно з кардіологом
Опорно-руховий апарат Огляд суглобів і їх функціональна оцінка (у пацієнтів з наявними хворобами)	Не показаний при відсутності симптомів	Розглянути доцільність направлення до ревматолога

КТ — комп'ютерна томографія; МРТ — магнітно-резонансна томографія; HbA1c — глікозильований гемоглобін; ТТГ — тиреотропний гормон; ЩЗ — щитоподібна залоза; T₄ — тироксин; T₃ — трийодтиронін; АТПО — антитіла до тироксинпероксидази; ЛГ — лютеїнізуючий гормон; ФСГ — фолікулоstimулювальний гормон; АКТГ — адренокортикотропний гормон.

9. Офтальмологічні: увеїт, епісклерит, блефарит, периферичний виразковий кератит.

10. Неврологічні: міастенія, синдром Гієна — Барре, периферичні нейропатії, асептичний менінгіт, енцефаліт.

11. З боку серцево-судинної системи: міокардит, кардіоміопатія, серцева недостатність, інфаркт міокарда.

12. З боку опорно-рухового апарату: міозит, міалгії, артралгії, ураження суглобів.

Поширеність побічних явищ

Дані про поширеність токсичних ефектів, пов'язаних із застосуванням ІКТ, іще не повні. Більша частина інформації отримана із клінічних досліджень іпіліумабу, пембролізумабу та ніволумабу, тоді як дані про новіші препарати перебувають у процесі збору й обробки. Існує імовірність того, що реальна поширеність побічних явищ більша, ніж це показано у результатах досліджень. За даними різних авторів, поширеність побічних явищ при монотерапії становить від 15 до 90%, залежно від препарату. Серйозні побічні явища, які призводять до відміни препарату і потребують імуносупресивного лікування, під час монотерапії фіксували в межах 0,5-13%. Щодо комбінованої терапії, існують дані про відміну лікування ніволумабом та іпіліумабом через побічні реакції у 43% пацієнтів. Найчастішою причиною для відміни терапії був розвиток небажаних явищ з боку шлунково-кишкового тракту.

Побічні реакції при монотерапії CTLA-4

За даними метааналізу 22 досліджень, що включали 1265 пацієнтів, які отримували інгібітори CTLA-4 (Bertrand, 2015), загалом побічні явища були зафіксовані у 72% хворих, у 24% вони були серйозними. Найчастіше спостерігались дерматологічні та шлунково-кишкові побічні реакції, за ними йшли печінкові та ендокринні. Результати рандомізованого подвійного сліпого дослідження III фази у пацієнтів із меланоною, що не підлягає видаленню, та метастатичною меланоною показали дозозалежний ефект виникнення імунних побічних реакцій при терапії іпіліумабом у дозі 3 мг/кг маси тіла (n=362) або 10 мг/кг (n=364). Серйозні побічні явища були описані у 18% пацієнтів першої групи та 30% пацієнтів другої групи; у першій групі було задокументовано 2 летальні випадки, спричинені терапією, у другій — 4 випадки. Найпоширеніші серйозні побічні реакції, такі як діарея, коліт, підвищення рівнів печінкових ферментів і гіпофізит, із більшою частотою виникали у групі, яка отримувала вищу дозу іпіліумабу.

Побічні реакції при монотерапії PD-1/PD-L1

За даними досліджень III фази, загальна частота побічних явищ будь-якого ступеня тяжкості під час лікування інгібіторами PD-1/PD-L1 становила 30%. Зараз дані літератури свідчать про меншу дозозалежність побічних явищ при лікуванні інгібіторами PD-1/PD-L1 порівняно з іпіліумабом. Нещодавно виконаний метааналіз показав, що поширеність усіх побічних реакцій під час терапії анти-PD-1/PD-L1 становить 26,8%, а серйозні побічні явища виникають у 6,1% хворих. Частота побічних явищ тяжкого ступеня була подібною для пембролізумабу, ніволумабу й атезолізумабу і коливалась від 5 до 8%.

У публікації De Velasco та співавт. наведені дані метааналізу 21 рандомізованого дослідження II/III фази, проведеного з 1996 по 2016 р. Загалом у нього були включені 6528 пацієнтів, які отримували монотерапію атезолізумабом (n=751), іпіліумабом (n=721), ніволумабом (n=1534) та пембролізумабом (n=1522), а також 4926 пацієнтів, що отримували плацебо або стандартне лікування — хіміотерапію та біологічні агенти. Через недосконалу діагностику та документацию рідкісних імунних побічних явищ у ході досліджень цей метааналіз був зосереджений на 5 найчастіших і добре описаних типах побічних явищ: коліт, ураження печінки (підвищення рівня АСТ), висип, гіпотиреозидизм і пневмоніт. Порівняно з контрольною групою, пацієнти з групи ІКТ мали підвищений ризик розвитку цих ускладнень будь-якого ступеня тяжкості. У цій когорті частота серйозних побічних явищ була такою: коліт — 1,5%, ураження

Продовження на стор. 20.

Огляд оновлених клінічних рекомендацій щодо ведення побічних реакцій при імунотерапії онкологічних захворювань

Продовження. Початок на стор. 19.

печінки – 1,5%, висип – 1,1%, гіпотиреозидизм – 0,3%, пневмоніт – 1,1%. Тяжкий коліт і висип значно частіше розвивались у пацієнтів, які проходили терапію іпілімумабом, порівняно з інгібіторами PD-1/PD-L1. У публікації Kumar та співавт. порівняно ризик розвитку імунних побічних явищ під час застосування різних класів ІКТ. Так, введення іпілімумабу асоціювалося з більшою частотою розвитку коліту, висипу, свербіжу та гіпофізиту, інгібітори PD-1/PD-L1 спричинювали вищий ризик розвитку вітиліго (частіше у пацієнтів із меланою), дисфункції ЩЗ, гепатотоксичності та пневмоніту.

De Velasco та співавт. порівняли ризик розвитку специфічних імунних побічних ефектів залежно від типу пухлини (меланома, рак легень тощо) та не виявили значних відмінностей у розвитку небажаних явищ. Khoja та співавт. також виконали систематичний огляд 48 досліджень, проведених у 2003–2015 рр., у якому аналізували імунні побічні реакції залежно від класу ІКТ та типу пухлини у 6869 пацієнтів. Більшість отриманих результатів були подібними до тих, що опублікували De Velasco та співавт., проте дані щодо інгібіторів PD-1 дещо відрізнялися. Так, пацієнти з меланою мали вищий ризик розвитку уражень шкіри та шлунково-кишкового тракту (ШКТ) і нижчу частоту пневмоніту порівняно із хворими на недрібноклітинний рак легень. У пацієнтів з меланою частіше розвивались артрит і міалгії, а з нирковоклітинною карциною – пневмоніт і порушення дихання. Проте порівняння ризику розвитку побічних явищ залежно від типу пухлини було проведене без урахування таких факторів, як вік пацієнтів і куріння в анамнезі.

Стосовно показників безпеки анти-PD-1-препаратів дані є неповними. Порівняння частоти виникнення імунних побічних явищ при призначенні інгібіторів PD-1 та PD-L1 здебільшого ґрунтується на даних пацієнтів із недрібноклітинним раком легень. Так, у метааналізі 2018 р., який охоплював 23 дослідження, порівняли показники токсичності інгібіторів PD-1 (n=3284) та PD-L1 (n=2460). При цьому імунні побічні явища фіксували частіше у групі інгібіторів PD-1 порівняно із групою PD-L1 (відповідно 16 та 11%; p=0,07). Тим не менше, не виявлено значної різниці у частоті виникнення серйозних небажаних явищ (5 та 3%; p=0,4). Під час призначення інгібіторів PD-1 пневмоніт розвивався удвічі частіше (4 та 2%; p=0,01). Гіпотиреозидизм також частіше спостерігався у групі PD-1 (6,7 та 4,2%; p=0,07). Подібні результати були описані в метааналізі 2017 р. стосовно виникнення пневмоніту внаслідок терапії анти-PD-1 (12 досліджень, n=3232) та анти-PD-L1 (7 досліджень, n=1806). Поширеність пневмоніту у цих двох групах становила відповідно 3,6 та 1,3% (p=0,001); пневмоніт тяжкого ступеня зустрічався в 1,1 та 0,4% випадків (p=0,02).

Комбінована терапія

Нині проводяться численні дослідження, метою яких є оцінка комбінованих терапевтичних режимів, що поєднують різні ІКТ, хіміотерапевтичні та біологічні агенти. Комбінована терапія є потенційно більш ефективною, та водночас токсичність протоколів ІКТ у поєднанні з іншими препаратами вища, ніж монотерапії ІКТ. Застосування комбінації інгібіторів PD-1 та CTLA-4 спричиняє значно вищий ризик виникнення імунних побічних реакцій, ніж тільки анти-PD-1: серйозні побічні явища при комбінації препаратів виникають у 55–60% пацієнтів, тоді як при монотерапії анти-PD-1 цей показник становить 10–20%.

На сьогодні FDA ухвалений тільки один режим комбінованої терапії ІКТ – ніволумаб + іпілімумаб для лікування пізніх стадій меланоми, нирковоклітинного раку та пухлин із мікросателітною нестабільністю. Комбінація ніволумабу й іпілімумабу порівняно з монотерапією іпілімумабом забезпечує вищу виживаність пацієнтів з меланою.

Імуносупресивна терапія

Для купірування серйозних побічних явищ найчастіше використовують кортикостероїди. Важливо, що їх короточасний прийом не знижує протипухлинну ефективність препарату. Для лікування вкрай тяжких і стероїдорезистентних реакцій застосовують також інші засоби (інгібітори TNF, мікофенолати, імуноглобуліни для

внутрішньовенного введення, циклоспорин, метотрексат). При розвитку аутоімунних явищ можна проводити плазмаферез.

Оскільки інгібування контрольних точок активує імунну систему, пацієнти із аутоімунними захворюваннями, імунореактивними побічними реакціями та трансплантацією органів в анамнезі належать до групи особливого ризику. Дані про перебіг терапії та побічних реакцій у таких пацієнтів обмежені. У пацієнтів із обтяженим анамнезом щодо аутоімунних реакцій відповідь на терапію становить 20–40%. У разі загострення основного захворювання застосовують терапію кортикостероїдами або іншими імуносупресантами; описані летальні випадки. Перед початком терапії ІКТ рекомендовано досягти дози кортикостероїдів <10 мг на добу. Хворі з неврологічними аутоімунними захворюваннями або тими, що становлять загрозу для життя, ймовірно, не є кандидатами для терапії ІКТ. При розвитку тяжких імунних побічних явищ необхідно припинити лікування, проте можна розглянути застосування іншого класу імунотерапевтичних препаратів.

Питання призначення ІКТ у хворих із трансплантатами потребує роботи мультидисциплінарної команди. Реципієнти солідних органів, для яких можлива альтернативна терапія у випадку відторгнення трансплантата (наприклад, діаліз у разі пересадки нирки), можуть бути кандидатами для ІКТ за умови підтримання стабільного режиму імуносупресії. На сьогодні не описано реакцій відторгнення у таких пацієнтів. У пацієнтів з аlogenним трансплантатом кісткового мозку наявний підвищений ризик розвитку ускладнень, зокрема реакції трансплантата проти хазіяїна.

Ведення імунних побічних реакцій при терапії ІКТ

Загалом при виникненні побічних явищ рекомендована консультація відповідних спеціалістів вузького профілю. Може знадобитися госпіталізація до високоспеціалізованого закладу, особливо у складних випадках або при виникненні мультисистемних побічних явищ. У зв'язку з особливостями імунної відповіді побічні реакції при ІКТ-терапії можуть розвинути у будь-який момент під час лікування або навіть після його завершення. Описані випадки повторного виникнення імунних побічних ефектів під час зниження дози кортикостероїдів.

Питання відновлення терапії ІКТ після токсичної реакції потребує особливої уваги. Перед повторним призначенням лікування необхідно провести оцінку статусу пухлини. Якщо отримана терапевтична відповідь (повна або часткова), призначення ІКТ може бути не рекомендованим через ризик повторних імунних реакцій. Перед рестартом терапії ІКТ лікарі мають обговорити із пацієнтом співвідношення ризику та користі лікування.

Інфузійні реакції

Найчастіше інфузійні реакції описували під час застосування інгібітора PD-1 авелумабу. Згідно із загальними даними щодо безпеки препарату, 25% (439/1738) пацієнтів мали інфузійні реакції; у 0,7% (12/1738) хворих розвинулись тяжкі побічні явища. Більшість із них виникла під час першої інфузії препарату, майже усі реакції розвинулись під час перших 4 інфузійних циклів. Премедикація може знизити частоту виникнення інфузійних реакцій тяжкого ступеня. В інструкції для застосування авелумабу регламентоване введення ацетамінофену та дифенгідраміну під час перших 4 циклів лікування.

Більшість асоційованих із використанням ІКТ інфузійних реакцій є легкими: незначні підвищення температури тіла, озноб, головний біль і нудота. Серйозні побічні явища виникають у менш ніж 1% пацієнтів. Інфузійні реакції будь-якого ступеня тяжкості розвиваються в 1,3% випадків застосування атезолізумабу, 2,2% – дурвалумабу, <10% інгібіторів PD-1 та <1% – монотерапії іпілімумабом.

Перед призначенням ІКТ необхідно ознайомитися з інструкціями до препаратів щодо рекомендацій до премедикації. За відсутності специфічних показань, таких як імунні інфузійні реакції в анамнезі чи одночасна хіміотерапія, рутинна премедикація кортикостероїдами не рекомендована через потенційне зниження ефективності імунотерапії.

Алгоритм дій у разі виникнення інфузійних реакцій поданий у таблиці 2.

Дерматологічні побічні явища

Дерматологічні прояви є найчастішими імунними побічними реакціями на терапію ІКТ. Прояви запалення на шкірі найчастіше виникають у межах перших 2 циклів лікування, тобто протягом кількох тижнів. Використання іпілімумабу асоційоване з вищим ризиком розвитку шкірних реакцій, ніж застосування інгібіторів PD-1/PD-L1: відповідно 37–70% та 17–40% для побічних явищ усіх ступенів тяжкості. Серйозні небажані реакції з боку шкіри виникають з однаковою частотою (1–3%) при терапії усіма класами ІКТ. Загалом комбінація інгібіторів CTLA-4 та PD-1/PD-L1 спричиняла частіші та тяжчі побічні явища з раннім дебютом.

Найчастіше при терапії ІКТ виникає макулопапулярний висип, який може супроводжуватися свербіжем. У пацієнтів із меланою, які отримують інгібітори PD-1, часто розвивається вітиліго, здебільшого на більш пізніх етапах лікування. Можуть також спостерігатися екзема-тозні, ліхеноїдні, псоріатичні елементи і прояви бульозного дерматиту, описані випадки алопеції та репігментації шкіри.

Більшість імунних шкірних реакцій є легкими і не потребують переривання введення ІКТ. Проте задокументовані окремі випадки виникнення синдрому Стівенса – Джонсона

(токсичного епідермального некролізу), а також синдрому гіперчутливості з еозинофілією та системними проявами. Ці явища зазвичай потребували госпіталізації, системної імуносупресивної терапії та відміни ІКТ.

Рекомендації щодо ведення шкірних імунних реакцій подано в таблиці 3.

Побічні реакції з боку ШКТ

Діарея та коліт при терапії ІКТ найчастіше розвиваються упродовж 6–8 тижнів лікування і посідають друге місце за частотою виникнення. Гастроінтестинальні явища частіше розвиваються під час монотерапії анти-CTLA-4 порівняно з інгібіторами PD-1/PD-L1. При блокаді CTLA-4 діарея виникала у 30–40% пацієнтів. Найвища частота ІКТ-асоційованих реакцій з боку ШКТ відмічалась при комбінованій терапії інгібіторами CTLA-4 та PD-1/PD-L1.

У метааналізі 34 досліджень (включені 8863 пацієнти із солідними пухлинами, які отримували ІКТ) проаналізовано частоту виникнення окремих імунних шлунково-кишкових побічних ефектів. Найбільша поширеність небажаних явищ з боку ШКТ спостерігалась під час комбінованого лікування іпілімумабом і ніволумабом: загальна частота коліту становила 13,6%, коліту тяжкого ступеня – 9,4%, а тяжкої діареї – 9,2%. Під час монотерапії іпілімумабом загальна поширеність коліту складала 9,1%, коліту тяжкого ступеня – 6,8%, діареї тяжкого ступеня – 7,9%. Монотерапія інгібіторами PD-1/PD-L1 була асоційована із найнижчою частотою гастроінтестинальних побічних реакцій: загальна поширеність коліту становила 1,3%, коліту тяжкого ступеня – 0,9%, тяжкої

Таблиця 2. Ведення інфузійних реакцій при терапії ІКТ

Оцінка	Ступінь	Ведення
Фізикальний огляд Показники життєдіяльності Пульсоксиметрія Електрокардіографія (при тахікардії, болю за грудниною)	Легкий Середній	Лікування згідно з протоколами Припинити інфузію або зменшити її швидкість Премедикація (парацетамол, дифенгідрамін)
	Тяжкий	Лікування за протоколами Відмінити імунотерапію Даних про використання інших ІКТ немає

Таблиця 3. Ведення дерматологічних побічних явищ при терапії ІКТ

Реакція	Оцінка	Ступінь	Ведення
Макулопапулярний висип	Повний огляд шкіри та слизових оболонок Запальні хвороби шкіри в анамнезі Біопсія при незвичних ураженнях	Легкий (висип на <10% поверхні тіла)	Продовжити імунотерапію Топічні емоменти Пероральні антигістамінні препарати Топічні кортикостероїди середньої сили дії на уражені ділянки
		Середній (висип на 10–30% поверхні тіла)	Припинити імунотерапію Топічні емоменти Пероральні антигістамінні препарати Сильнодійні топічні кортикостероїди та/або преднізолон 0,5–1 мг/кг на добу (до досягнення легкого ступеня; поступова відміна протягом 4–6 тижнів)
		Тяжкий (>30% поверхні тіла, обмеження життєдіяльності)	Припинити імунотерапію Сильнодійні топічні кортикостероїди та преднізолон 0,5–1 мг/кг на добу (при відсутності покращення 2 мг/кг на добу) Ургентна консультація дерматолога Оцінити необхідність госпіталізації
Свербіж	Повний огляд шкіри та слизових оболонок Запальні хвороби шкіри в анамнезі	Легкий	Продовжити імунотерапію Топічні емоменти Пероральні антигістамінні препарати Топічні кортикостероїди середньої сили дії на уражені ділянки
		Середній (сильний, поширений; інтермітуючий; набряк, папули, розчухи, екскоріації, кірочки; обмеження життєдіяльності)	Продовжити імунотерапію, протисвербіжна терапія Пероральні антигістамінні препарати Сильнодійні топічні кортикостероїди на уражені ділянки Консультація дерматолога
		Тяжкий (сильний, поширений, постійний, порушення сну, обмеження життєдіяльності) Виконати дослідження IgE, гістаміну	Припинити імунотерапію Пероральні антигістамінні препарати Преднізолон 0,5–1 мг/кг на добу (до досягнення легкого ступеня; поступова відміна протягом 4–6 тижнів) Оцінити необхідність призначення препаратів гамма-аміномасляної кислоти (габепентин, прегаблін) У рефрактерних випадках – аспірин, омалізумаб Ургентна консультація дерматолога
Ургентні стани	Бульозний дерматит	Легкий (асимптомний, ураження <10% поверхні тіла)	Припинити імунотерапію Сильнодійні топічні кортикостероїди на уражені ділянки
		Середній (пухирі на 10–30% поверхні тіла, боліччі; обмеження життєдіяльності)	Припинити імунотерапію до досягнення легкого ступеня Преднізолон/метилпреднізолон 0,5–1 мг/кг на добу
	Синдром Стівенса – Джонсона (токсичний епідермальний некроліз)	Тяжкий (ураження >30% поверхні тіла, обмеження життєдіяльності) Украй тяжкий (+ водноелектролітні порушення; госпіталізація у відділення анестезіології та інтенсивної терапії/опікове)	Відмінити імунотерапію Преднізолон/метилпреднізолон 1–2 мг/кг на добу Необхідна госпіталізація Ургентна консультація дерматолога, офтальмолога, уролога

Таблиця 4. Ведення гастроінтестинальних реакцій		
Ступінь	Оцінка	Ведення
Легкий	Менше 4 випорожнень на день, немає симптомів коліту (кольки, біль у животі, кров і слиз у калі, гарячка)	Припинити імунотерапію Лоперамід або дифеноксилат/атропін Регідратация Спостереження
Середній	Аналіз калу (виключення інфекційної етіології) Лактоферин/кальпротектин	Припинити імунотерапію Преднізолон 0,5-1 мг/кг на добу Якщо немає покращення через 2-3 дні: преднізолон 2 мг/кг на добу Можливе призначення інфліксимабу
Тяжкий	КТ із введенням контрастної речовини Консультація гастроентеролога	Відмінити анти-CTLA-4 Анти-PD-1/PD-L1 можна поновити після покращення стану
Украй тяжкий	Колоноскопія, езофагогастродуоденоскопія з біопсією	Відмінити імунотерапію Госпіталізація В/в метилпреднізолон 2 мг/кг на добу Якщо немає покращення через 2-3 дні: кортикостероїди, інфліксимаб Ведолізумаб (при рефрактерності до інфліксимабу)

Таблиця 5. Ведення побічних реакцій з боку печінки			
Реакція	Оцінка	Ступінь	Ведення
Підвищення рівня трансаміназ без гіпербілірубінемії	Виключення вірусної етіології, впливу захворювань, інших препаратів Оцінка стану ШКТ УЗД МР-холангіопанкреатографія Обмеження або виключення гепатотоксичних речовин (парацетамол, алкоголь)	Легкий (<3-разове підвищення)	Продовжити імунотерапію Оцінити необхідність припинення імунотерапії при погіршенні динаміки результатів аналізів
		Середній (3-5-разове)	Припинити імунотерапію Моніторинг функції печінки через кожні 3-5 днів Преднізолон 0,5-1 мг/кг на добу
		Тяжкий (>5-20-разове)	Відмінити імунотерапію Преднізолон 1-2 мг/кг на добу Госпіталізація Моніторинг рівня ферментів печінки через кожні 1-2 дні Консультація гепатолога При рефрактерності до КС більше 3 днів – мікофенолати Не використовувати інфліксимаб
		Украй тяжкий (>5-20-разове)	Відмінити імунотерапію Преднізолон або метилпреднізолон 2 мг/кг на добу Госпіталізація Моніторинг рівня ферментів печінки щодня Консультація гепатолога Біопсія печінки (якщо немає протипоказань) При рефрактерності до КС більше 3 днів – мікофенолати Не використовувати інфліксимаб
Підвищення рівня трансаміназ і білірубіну >1,5 раза (за винятком синдрому Жильбера)	Виключення вірусної етіології, впливу захворювань, інших препаратів Оцінка стану ШКТ Обмеження або виключення гепатотоксичних речовин (парацетамол, алкоголь)		Припинити імунотерапію Преднізолон або метилпреднізолон 2 мг/кг на добу Госпіталізація Моніторинг рівня ферментів печінки щодня Консультація гепатолога Біопсія печінки (якщо немає протипоказань) При рефрактерності до КС більше 3 днів – мікофенолати Не використовувати інфліксимаб
УЗД – ультразвукове дослідження; КС – кортикостероїди.			

Таблиця 6. Ведення панкреатичних побічних явищ			
Реакція	Оцінка	Ступінь	Ведення
Підвищення рівня амілази, ліпази (асимптомне)	Виключення панкреатиту	Легкий (<3-разове підвищення)	Продовжити імунотерапію при ізольованому підвищенні рівня ферменту Виключити панкреатит (клінічна картина, КТ із введенням контрастної речовини, МРХП) Виключити інші причини підвищення рівня ферментів (ЗЗК, СПК, лікарські препарати, цукровий діабет)
		Середній (3-5-разове)	
		Тяжкий (>5-20-разове)	
Гострий панкреатит	Оцінка симптомів панкреатиту КТ органів черевної порожнини із введенням контрастної речовини МРХП при відсутності змін на КТ	Легкий	Направлення до гастроентеролога Ведення як при асимптомному підвищенні рівня ферментів
		Середній	Припинити імунотерапію Преднізолон або метилпреднізолон 0,5-1 мг/кг на добу
		Тяжкий	Відмінити імунотерапію Преднізолон або метилпреднізолон 1-2 мг/кг на добу
МРХП – МР-холангіопанкреатографія; ЗЗК – запальні захворювання кишечника; СПК – синдром подразненого кишечника.			

діареї – 1,2%. Не виявлено значимої різниці щодо частоти виникнення побічних явищ у пацієнтів із різними типами пухлин.

Кортикостероїди є першою лінією терапії у разі імунних побічних реакцій з боку ШКТ. За даними ретроспективних досліджень пацієнтів з ІКТ-асоційованим ентероколітом, терапія кортикостероїдами виявилась ефективною у 40-60% хворих. Проте тривалий прийом цих препаратів (довше 30 днів) асоційований із підвищенням ризику розвитку інфекцій порівняно із короткотривалою терапією кортикостероїдами та інфліксимабом. Наявні дані про успішне застосування інфліксимабу та ведолізумабу у терапії рефрактерного до кортикостероїдів ентероколіту.

Рекомендації щодо ведення пацієнтів із небажаними явищами з боку ШКТ наведені в таблиці 4.

Гепатотоксичність та панкреатотоксичність

Імунна гепатотоксичність при терапії іпіліумабом виникає у 3-9% пацієнтів, при лікуванні інгібіторами PD-1/PD-L1 цей показник становить

0,7-1,8%. Комбінована терапія асоційована зі значно вищою частотою ураження печінки: загальна поширеність побічних реакцій складає 29%, частота серйозних реакцій – 17%. Середній час виникнення симптомів становить 5-6 тижнів від старту терапії, проте ознаки гепатотоксичності можуть з’явитися через кілька місяців.

Із рекомендаціями щодо ведення пацієнтів з імунним ураженням печінки можна ознайомитись у таблиці 5.

Під час терапії ІКТ може виникати підвищення рівня панкреатичної амілази та/або ліпази. Зазвичай ці зміни є асимптомними, і припинення імунотерапії у цьому випадку не рекомендоване. Описані випадки розвитку гострого панкреатиту під час імунотерапії ІКТ.

Алгоритм дій при виникненні панкреатотоксичності поданий у таблиці 6.

Ендокринна система

Діагностика та лікування ендокринопатій можуть становити серйозний виклик для клініциста. Багато симптомів ендокринної дисфункції є неспецифічними і можуть бути розцінені як прояви інших хвороб, у тому числі основного

Таблиця 7. Ведення побічних реакцій з боку ендокринної системи			
Реакція	Оцінка	Ступінь	Ведення
Асимптомний субклінічний гіпотиреозидизм	Моніторинг рівня ТТГ, вільного T ₄ через кожні 4-6 тижнів	ТТГ 4-10 Симптомів немає Вільний T ₄ у нормі	Продовжити імунотерапію Продовжити моніторинг функції ЩЗ
		ТТГ >10 T ₄ у нормі	Продовжити імунотерапію Оцінити необхідність призначення левотироксину
		ТТГ у нормі Низький рівень T ₄	Припинити імунотерапію до зникнення симптомів Лікування як при гіпофізиті
Клінічний первинний гіпотиреозидизм	Моніторинг рівня ТТГ, вільного T ₄ через кожні 4-6 тижнів		Продовжити імунотерапію Консультація ендокринолога Терапія гормонами ЩЗ Виключити супутню недостатність надниркових залоз (кортизол)
Тиреотоксикоз	Низький рівень ТТГ, високий T ₄ , T ₃ – визначити АТПО і антитіла до рецепторів ТТГ Консультація ендокринолога		Продовжити імунотерапію (якщо немає симптомів) При потребі призначити пропранолол 10-20 мг через кожні 4-6 год або атенолол, метопролол Моніторинг функції ЩЗ через 4-6 тижнів
Первинна надниркова-залозова недостатність	Ранковий рівень кортизолу Ренін Na, K, CO ₂ , глюкоза		Консультація ендокринолога Припинити імунотерапію КС: преднізолон 7,5-10 мг зі зниженням дози до 5 мг При гіпотензії – інфузійна терапія
Центральний гіпотиреозидизм	Ранковий рівень кортизолу, ФСГ, ЛГ, ТТГ, T ₄ , естрадіолу/тестостерону МРТ ділянки турецького сідла		Припинити імунотерапію до зникнення симптомів Лікування як при гіпофізиті
Гіпофізит	Ранковий рівень кортизолу, ФСГ, ЛГ, ТТГ, T ₄ , естрадіолу/тестостерону МРТ ділянки турецького сідла		Консультація ендокринолога Припинити імунотерапію до зникнення симптомів Преднізолон або метилпреднізолон 1-2 мг/кг на добу Гормоназамісна терапія при потребі

Таблиця 8. Ведення кардіологічних побічних явищ			
Реакція	Оцінка	Ступінь	Ведення
Міокардит Перикардит Аритмії Порушення функції шлуночків	Термінова консультація кардіолога ЕКГ Серцеві маркери (КФК, тропонін) Маркери запалення (ШОЕ, СРБ, лейкоцити)	Тяжкий	Відмінити імунотерапію Госпіталізація Пульс-терапія метилпреднізолоном 1 г на день протягом 3-5 днів, терапія до відновлення серцевої функції, потім відміна КС протягом 4-6 тижнів
		Украй тяжкий	Відмінити імунотерапію Госпіталізація Пульс-терапія метилпреднізолоном 1 г на день протягом 3-5 днів, терапія до відновлення серцевої функції, потім відміна КС протягом 4-6 тижнів Якщо немає покращення протягом 24 год, то можна призначити антигемолітичний глобулін, інфліксимаб
ЕКГ – електрокардіографія; КФК – креатинфосфокіназа; ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів; СРБ – С-реактивний білок.			

Таблиця 9. Ведення побічних явищ з боку дихальної системи		
Реакція	Ступінь	Ведення
Неінфекційне запалення легенів (пневмоніт)	Легкий (фокальне або дифузне запалення паренхіми)	Припинити імунотерапію, поновити через 1-2 тижні Пульсоксиметрія, ЧСС, ЧД КТ із введенням контрастної речовини, повторити через 4 тижні або при погіршенні симптомів
	Середній (>25% паренхіми)	Припинити імунотерапію Консультація пульмонолога Виключити приєднання інфекції Бронхоскопія, КТ грудної клітки Емпірична антибіотикотерапія, якщо не вдалося виключити інфекцію Преднізолон або метилпреднізолон 1-2 мг/кг на добу Моніторинг через кожні 3-7 днів Якщо немає покращення через 48-72 год – ведення як при тяжкому ступені
	Тяжкий (>50% паренхіми, загрозливі стани)	Відмінити імунотерапію Госпіталізація Виключити приєднання інфекції Виключити імунооскомпрометованість пацієнта Бронхоскопія, КТ грудної клітки Емпірична антибіотикотерапія, якщо не вдалося виключити інфекцію Метилпреднізолон 1-2 мг/кг на добу, оцінка відповіді через 48 год Якщо немає покращення, можна призначити інфліксимаб в/в 5 мг/кг, друга доза через 14 днів або імуноглобулін в/в
ЧСС – частота серцевих скорочень; ЧД – частота дихання.		

онкологічного захворювання. Важливо також встановити рівень ураження ендокринної системи – центральний (гіпофіз) чи безпосередньо залоз внутрішньої секреції. Терапія з приводу цих ускладнень має проводитись із обов’язковою участю ендокринолога.

Із рекомендаціями щодо ведення пацієнтів з імунними ендокринопатіями можна ознайомитись у таблиці 7.

Ураження серцево-судинної та дихальної систем

Кардіологічні побічні явища (міокардит, кардіоміопатія, фіброз, серцева недостатність, інфаркт міокарда) документували при застосуванні іпіліумабу, пемброліумабу та ніволумабу. Факторами ризику виникнення серцево-судинних імунних ускладнень є комбінована ІКТ-терапія та цукровий діабет. Ці явища можуть становити серйозну загрозу для життя пацієнта, тому у разі їх виникнення потрібна негайна госпіталізація та консультація кардіолога (табл. 8).

Із боку дихальної системи при терапії ІКТ може виникати неінфекційне запалення легенів

(пневмоніт). Загальна поширеність цього явища при лікуванні препаратами анти-PD-1/PD-L1 становить близько 5%, із яких 1% складає тяжкий пневмоніт. Введення іпіліумабу асоційоване з нижчою частотою пневмоніту (до 1%), а комбінована імунотерапія – з вищою частотою, ніж монотерапія інгібіторами PD-1/PD-L1. У таблиці 9 подані рекомендації щодо діагностики та лікування ІКТ-асоційованого пневмоніту.

Імунні ураження нирок

Загальна поширеність побічних явищ з боку нирок оцінюється у 2% у випадку монотерапії і до 4,9% при комбінованій терапії ІКТ. За даними огляду клінічних досліджень II і III фази (n=3659), частота серйозних ниркових побічних ефектів становила 0,6%. Від початку лікування іпіліумабом до появи симптомів минало 6-12 тижнів, інгібіторами PD-1 – 3-12 міс. Ведення пацієнтів з імунними ураженнями нирок подано в таблиці 10.

Продовження на стор. 22.

Огляд оновлених клінічних рекомендацій щодо ведення побічних реакцій при імунотерапії онкологічних захворювань

Продовження. Початок на стор. 19.

Імунні ураження опорно-рухового апарату

За даними нещодавно виконаного систематичного огляду літератури (33 клінічні дослідження, 3 обсерваційні дослідження, 16 клінічних випадків), артралгії та міалгії були найчастішими імунними побічними явищами з боку опорно-рухового апарату (від 1 до 43%). У 5 клінічних дослідженнях були задокументовані випадки розвитку артриту; також описані випадки васкуліту, міозиту та вовчакового нефриту. Терапія при цих ускладненнях полягає у призначенні КС і додаткових імуносупресивних препаратів за потребою (табл. 11).

Окулотоксичність

Ускладнення з боку органа зору класифікують за ділянками ураження: запалення очного яблука (uveїт, епісклерит, блефарит, периферичний виразковий кератит), запалення орбіти/орбітопатія (наприклад, ідіопатична чи

тироїд-індукована), ураження сітківки та хоріоїду (ретинопатія, хоріоїдна неоваскуляризація) та оптична нейропатія. Найчастішими ІКТ-асоційованими ускладненнями з боку очей є синдром сухого ока та увеїт, які за різними даними зустрічаються в 1-24% хворих. Терапія при побічних реакціях легкого ступеня полягає у застосуванні топічних КС, тоді як серйозні ускладнення потребують призначення системних КС та відміни імунотерапії (табл. 12).

Нейротоксичність

Неврологічні ускладнення ІКТ-терапії можуть бути складними для діагностики через неспецифічність і варіабельність симптомів та широкий спектр диференційних діагнозів. Описані такі побічні явища, як myasthenia gravis, синдром Гієна – Барре, центральна та периферична нейропатія, асептичний менингіт і поперечний мієліт. За винятком периферичних нейропатій усі ці реакції зазвичай бувають середнього і важкого ступенів. За даними систематичного огляду літератури

(59 досліджень, n=9208), загальна частота неврологічних побічних реакцій становила 3,8% при терапії інгібіторами CTLA-4, 6% – препаратами анти-PD-1 і 12% – при комбінованій

Рекомендації стосовно ведення пацієнтів з ураженням нервової системи наведені у таблиці 13.

Терапія CAR-T

CAR-T містять синтетичні рецептори, що перепрограмовують Т-клітини. Ці рецептори складаються з компонентів комплексу CD3 та костимуляторних доменів, і завдяки цьому слугують і для активації Т-лімфоцитів, і для підтримання їх життєздатності та персистенції. Модифіковані клітини з геном химерного рецептора можуть

Таблиця 10. Ведення імунних ускладнень з боку нирок			
Реакція	Оцінка	Ступінь	Ведення
Підвищення креатиніну, гостра ниркова недостатність	Відмінити нефротоксичні препарати або скоригувати дозу Виключити іншу етіологію (вплив контрастної речовини, лікарських препаратів, інфекції статевих шляхів, гідратація) Оцінка білка сечі	Легкий (1,5-2-разове підвищення)	Припинити імунотерапію Моніторинг креатиніну, білка сечі через кожні 3-7 днів
		Середній (2-3-разове)	Припинити імунотерапію Моніторинг креатиніну, білка сечі через кожні 3-7 днів Консультація нефролога Преднізолон або метилпреднізолон 0,5-1 мг/кг на добу, якщо інші причини виключені При персистуванні більше 1 тижня – преднізолон або метилпреднізолон 1-2 мг/кг на добу
		Тяжкий і вкрай тяжкий (>5-6-разове)	Відмінити імунотерапію Госпіталізація Преднізолон або метилпреднізолон 1-2 мг/кг на добу Консультація нефролога За необхідності – біопсія Якщо тривалість більше 1 тижня, можна призначити азатіоприн, циклоспорин, циклофосфамід (щомісяця), інфліксимаб, мікофенолати

Таблиця 11. Ведення ускладнень з боку опорно-рухового апарату			
Реакція	Оцінка	Ступінь	Ведення
Артрит	Кількість уражених суглобів Функціональна оцінка Рентгенографія, УЗД, МРТ суглобів	Легкий	Продовжувати імунотерапію НПЗП, якщо неефективні – преднізолон 10-20 мг/день 4 тижні За неефективності – лікування як при середньому ступені
		Середній	Припинити імунотерапію Преднізолон 0,5 мг/кг на добу 4-6 тижнів, якщо немає покращення – лікування як при тяжкому ступені Консультація ревматолога
		Тяжкий	Припинити або відмінити імунотерапію Преднізолон або метилпреднізолон 1 мг/кг на добу Немає покращення на 2-й тиждень – можна призначити сульфасалазин, метотрексат, лефлуномід, азатіоприн, (щомісяця), інфліксимаб, тоцилізумаб, в/в імуноглобулін (залежно від клінічної картини)
Міалгії, міозит	Біохімічний аналіз крові, електроліти КФК, альдолаза	Невеликий біль	Продовжити імунотерапію Моніторинг рівнів КФК, альдолази Анагетики за показаннями
		Середній, тяжкий, вкрай тяжкий	Припинити імунотерапію при підвищенні рівнів КФК, альдолази МРТ м'язів, ЕМГ Преднізолон 1-2 мг/кг на добу Моніторинг рівнів КФК, альдолази Анагетики за показаннями Розглянути необхідність біопсії

НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати; ЕМГ – електроміографія.

Таблиця 12. Ведення офтальмологічних побічних явищ			
Реакція	Оцінка	Ступінь	Ведення
Увеїт	Гострота зору Кольоровий зір Зіниці (розмір, форма, реактивність) Червоний рефлекс Огляд очного дна	Легкий	Продовжити імунотерапію Штучна сльоза Направлення до офтальмолога
		Середній (передній увеїт)	Припинити імунотерапію Ургентна консультація офтальмолога Місцеві та системні КС (преднізолон/метилпреднізолон)
Епісклерит		Тяжкий (задній або панувейт) Укряй тяжкий (гострота зору 20/200)	Припинити імунотерапію Негайна консультація офтальмолога Місцеві та системні КС (преднізолон/метилпреднізолон)
		Легкий	Продовжити імунотерапію Штучна сльоза Направлення до офтальмолога
		Середній (гострота зору 20/40 і краще)	Припинити імунотерапію Ургентна консультація офтальмолога Місцеві та системні КС (преднізолон/метилпреднізолон)
		Тяжкий (гострота зору <20/40) Укряй тяжкий (гострота зору 20/200)	Припинити імунотерапію Негайна консультація офтальмолога Місцеві та системні КС (преднізолон/метилпреднізолон)

Таблиця 13. Ведення імунних побічних реакцій з боку нервової системи		
Реакція	Оцінка	Ведення
Myasthenia gravis	АТ до рецепторів ацетилхоліну, специфічні АТ до тирозинкінази Оцінка дихання ШОЕ, СРБ, КФК, альдолаза (виключення міозиту) Виключення супутнього міокардиту ЕНМГ Консультація невролога МРТ головного та/або спинного мозку	Середній ступінь Припинити імунотерапію Піридістигмін у початковій дозі 30 мг, поступово підвищити до максимальної 120 мг 4 рази на добу Можливе призначення преднізолону 20 мг/добу із підвищенням дози на 5 мг через кожні 3-5 днів до досягнення цільової дози 1 мг/кг на добу, але не більше 100 мг на добу, із поступовим зниженням дози Тяжкий і вкрай тяжкий ступінь Відмінити імунотерапію Госпіталізація, розглянути необхідність ІТ Метилпреднізолон 1-2 мг/кг на добу із поступовим зниженням дози Плазмаферез або імуноглобулін в/в, якщо терапія КС неефективна Часта оцінка функції дихання Щоденний огляд невролога Утриматись від призначення препаратів, що можуть погіршити міастенію (блокатори бета-адренорецепторів, ципрофлоксацин, препарати магнію в/в)
Синдром Гієна – Барре	Консультація невролога МРТ спинного мозку з/без введення контрастної речовини (для виключення компресійного ураження СМ) Пункція СМ Сироваткові АТ на варіанти СГБ (GQ1b – варіант Міллера – Фішера, асоційований з атаксією та офтальмоплегією)	Середній і тяжкий ступінь Відмінити імунотерапію Госпіталізація у відділення ІТ Плазмаферез або імуноглобулін в/в, пульс-терапія метилпреднізолоном 1 г/добу протягом 5 днів Часті оцінки функції дихання та неврологічний огляд Моніторинг супутньої дисфункції автономної нервової системи Нейропатичний біль – призначення неопіоїдних анагетиків
Периферична нейропатія	Легкий ступінь: виключення інших причин нейропатії (лікарські препарати, інфекція, метаболічні, ендокринні порушення, судинні, аутоімунні захворювання, травма) Нейроаксіальна візуалізація	Оцінити необхідність припинення імунотерапії Моніторинг симптомів протягом 1 тижня
	Середній ступінь: див. легкий ступінь Консультація невролога, ЕНМГ	Припинити імунотерапію Спостереження; якщо прогресування від легкого ступеня – преднізолон 0,5-1 мг/кг на добу перорально Якщо подальше прогресування – метилпреднізолон 2-4 мг/кг на добу, див. синдром Гієна – Барре Габанентин, прегабалін, дулоксетин
Асептичний менингіт	Тяжкий і вкрай тяжкий	Див. синдром Гієна – Барре
	МРТ головного мозку, гіпофіза Дослідження ранкового рівня кортизолу (виключення наднирковозалозової недостатності) Пункція СМ, консультація невролога	Припинити імунотерапію (якщо легкий/середній ступінь) Припинити імунотерапію (якщо тяжкий/вкрай тяжкий ступінь) Госпіталізація Ацикловір в/в (до отримання результатів ПЛР) Після виключення бактеріальної та вірусної інфекції – моніторинг, або преднізолон 0,5-1 мг/кг на добу, або метилпреднізолон 1-2 мг/кг на добу (середній або тяжкий ступінь)
Енцефаліт	Консультація невролога МРТ головного мозку Пункція СМ ЕЕГ (оцінка субклінічної епі-активності) Повна метаболічна панель, ШОЕ, СРБ, ANCA, тироїдна панель, виключення аутоімунної енцефалопатії, паранеопластичного процесу	Припинити імунотерапію Госпіталізація Ацикловір в/в (до результатів ПЛР) Метилпреднізолон 1-2 мг/кг на добу (середній або тяжкий ступінь), при прогресуванні симптомів чи наявності олігоклональних смуг – пульс-терапія метилпреднізолоном 1 г/добу в/в 3-5 днів, імуноглобулін в/в Аутоімунна енцефалопатія або відсутність покращення на 7-14-й день – розглянути призначення ритуксимабу

АТ – антитіла; ЕНМГ – електроенцефалографія; ІТ – інтенсивна терапія; СМ – спинний мозок; СГБ – синдром Гієна – Барре; ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція; ЕЕГ – електроенцефалографія; ANCA – антинейтрофільні цитоплазматичні АТ.

Таблиця 14. Ускладнення терапії CAR-T	
Реакція	Симптоми
Синдром вивільнення цитокинів	Типовий час від початку терапії до появи симптомів 2-3 дні Типова тривалість 7-8 днів Маніфестація: лихоманка, гіпотензія, тахікардія, гіпоксія, озноб Може асоціюватися з порушенням функції серця, печінки, нирок Загрозливі стани: фібриляція передсердь, шлуночкова тахікардія, серцева недостатність, ниркова недостатність, гіпотензія, гіпоксія, HNH/MAS
Нейротоксичність	Поява через 4-10 днів від початку терапії Тривалість 14-17 днів Маніфестація: енцефалопатія, головний біль, тремор, афазія, делірій, безсоння, тривожність, автономна нейропатія; можуть бути ажитация, гіперактивність, ознаки психозу Загрозливі явища: судоми та набряк мозку
Гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз/синдром активації макрофагів	Критерії HNH/MAS: швидке підвищення рівня феритину (>5000 нг/мл) та цитопенія у контексті РАС, особливо якщо поєднується з підвищенням рівнів білірубіну, АЛТ, АСТ, олігурією або підвищенням рівня креатиніну, набряків легень Гемофагоцитоз у кістковому мозку чи органах
Інша	Цитопенія Тривала В-клітинна аплазія та гіпогаммаглобулінемія

HNH/MAS – гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз/синдром активації макрофагів; РАС – розлади аутистичного спектра.

терапії. Найчастішими побічними ефектами були головний біль, енцефалопатія і менингіт; середній час від початку терапії до появи симптомів становив 4-6 тижнів. Поширеність серйозних побічних реакцій на усі режими імунотерапії становила близько 1%.

розпізнавати поверхневі антигени без участі головного комплексу гістосумісності.

Побічні явища, асоційовані із терапією CAR-T, згруповано в таблиці 14.

Підготувала Ганна Гаврюшенко



Лікування хронічного лімфоцитарного лейкозу

Погляд клініциста на вибір терапії

Хронічний лімфоцитарний лейкоз (ХЛЛ) є найчастішою формою лейкозів у країнах Європи та Північної Америки. Останніми роками підходи до лікування ХЛЛ радикально змінилися. Ці зміни зумовлені значними успіхами у розумінні біології захворювання та появою нових, більш ефективних засобів терапії. У рамках IX науково-практичної конференції «Перспективи діагностики та лікування гематологічних захворювань» (18-19 квітня, м. Київ) відбулося обговорення низки актуальних питань, зокрема, щодо зміни стандартів лікування хворих на ХЛЛ та можливостей впровадження сучасних методів терапії в Україні.



Професор кафедри гематології і трансфузіології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук Світлана Анатоліївна Гусева зазначила, що вибір терапії пацієнтів з ХЛЛ здійснюється з урахуванням трьох груп факторів:

1) характер хвороби, тяжкість клінічних проявів, наявність факторів поганого прогнозу (мутації 17q, TP53);

2) стан пацієнта: вік, соматичний статус, супутні захворювання, очікувана тривалість життя, не пов'язана з ХЛЛ;

3) фактори, пов'язані з лікуванням: наявність протипоказань до призначення того чи іншого препарату, якість і тривалість відповіді на раніше призначену терапію, характер токсичності попереднього лікування.

На сьогодні ХЛЛ залишається невиліковним захворюванням, при цьому більшість пацієнтів — це особи похилого віку. Варто наголосити, що мету лікування визначають передусім вік пацієнта, кількість і тяжкість супутніх захворювань, а не біологічні характеристики пухлинних клітин.

Так, у пацієнтів з хорошим соматичним статусом без супутньої патології необхідно прагнути досягнення повної ремісії (за можливості — молекулярної), оскільки така тактика може забезпечити подовження життя. У хворих похилого віку доцільним є досягнення ефективного контролю над пухлиною з уникненням невиннованої токсичності. Врешті, у пацієнтів старшого віку лікування є паліативним.

Відповідно до рекомендацій Національної онкологічної мережі США (NCCN, версія 4, 2019 р.), у пацієнтів віком до 65 років без значної коморбідності для застосування у 1-й лінії терапії перевагу надають ібрутинібу, у хворих старше 65 років або таких, що мають тяжкі супутні захворювання, — ібрутинібу або комбінації венетоклаксу з обінутузумабом. Іншими схемами для 1-ї лінії терапії, які мають нижчу категорію рекомендації, є бендамустин + ритуксимаб, хлорамбуцил + ритуксимаб, FCR (флударабін + циклофосфамід + ритуксимаб) та FR (флударабін + ритуксимаб), ритуксимаб у монотерапії або в комбінації з високими дозами метилпреднізолону та ін. Але не всі ці препарати доступні для легального застосування в Україні.

Ібрутиніб є ефективним препаратом у 1-й лінії терапії ХЛЛ, проте необхідність тривалого прийому, неможливість придбання багатьма пацієнтами через високу вартість, відсутність державної закупівлі обмежують його використання. Комбінація обінутузумаб + венетоклакс поки не є рекомендованою і не схвалена як можлива опція лікування пацієнтів з ХЛЛ в Україні.

Останнім часом з'являються нові препарати для лікування ХЛЛ, проте у більшості схем застосовуються моноклональні антитіла проти CD20. В Україні зареєстровані два препарати цього класу — ритуксимаб і обінутузумаб.

Ритуксимаб доступний у двох формах (для внутрішньовенного та підшкірного введення) і показаний до застосування в комбінації з хімотерапією у дорослих пацієнтів з раніше не лікованим або рецидивним/рефрактерним ХЛЛ. Обінутузумаб призначають внутрішньовенно в комбінації з хлорамбуцилом пацієнтам з ХЛЛ і супутньою патологією, за якої лікування флударабіном у повних дозах є неможливим.

У дослідженні SAWYER було продемонстровано, що ритуксимаб для підшкірного введення у дозі 1600 мг забезпечує подібні фармакокінетичні показники (Strough, AUC) і зіставну протипухлинну активність, як і форма для внутрішньовенного введення у дозі 500 мг/м² при застосуванні через кожні 4 тижні.

Обінутузумаб є повністю гуманізованим моноклональним антитілом проти CD20, створеним за глікоінжиніринговою технологією. Порівняно з ритуксимабом обінутузумаб має вищу афінність зв'язування з рецептором FcγRIII на імунних ефекторних клітинах, завдяки чому в 35-100 разів посилюються антитілозалежна клітинна цитотоксичність і фагоцитоз.

У дослідженні CLL11 порівнювали ефективність обінутузумабу та ритуксимабу (обидва препарати — у комбінації з хлорамбуцилом) у раніше не лікованих пацієнтів з ХЛЛ похилого віку (середній вік 73 роки). У групі обінутузумабу відзначали значно кращу виживаність без прогресування (медіана 28,7 vs 15,7 міс у групі ритуксимабу), вищу частоту повної відповіді (20,7 vs 7,0%) і тенденцію до покращення загальної виживаності.

Загалом комбінація обінутузумабу та хлорамбуцилу порівняно з ритуксимабом і хлорамбуцилом має такі переваги:

- підвищення виживаності без прогресування майже у 2 рази;
- збільшення частоти повної відповіді у 3 рази;
- відсутність мінімальної резидуальної хвороби досягається у 9 разів частіше у кістковому мозку та в 11 разів частіше у периферичній крові;
- вища ефективність в усіх підгрупах пацієнтів, за винятком хворих із мутацією del(17p), за подібного профілю переносимості.

Далі були представлені два випадки лікування пацієнтів з ХЛЛ і критерії вибору лікарем-клініцистом того чи іншого моноклонального анти-CD-20 антитіла.



Лариса Василівна Михальська, керівник центру гематології Клінічної лікарні «Феофанія» ДУС (м. Київ), розповіла про пацієнтку віком 60 років з В-клітинним ХЛЛ, уперше діагностованим у 2016 р. У листопаді 2018 р. пацієнтка була обстежена повторно, стадія захворювання на той час — III за Rai, B за Binet, клінічна група 2. Мутація del(17p) була відсутня.

Гемограма: лейкоцити 110×10⁹/л (лімфоцити 90%, нейтрофіли 8%, еозинофіли 1%, базофіли 0%, моноцити 1%, бласти 0%), еритроцити 2,9×10¹²/л, тромбоцити 115×10⁹/л, вміст гемоглобіну 90 г/л, швидкість осідання еритроцитів 45 мм/год.

Біохімічний аналіз крові: білок 55 г/л, сечовина 8,5 ммоль/л, глюкоза 5,0 ммоль/л, білірубін загальний 19 мкмоль/л, аспартатамінотрансфераза (АСТ) 25 од./л, аланінамінотрансфераза (АЛТ) 28 од./л, лактатдегідрогеназа (ЛДГ) 500 МО/л.

За даними комп'ютерної томографії (КТ) зафіксовано ураження >3 груп лімфатичних вузлів: шийних («пакети» до 5 см), пахових з обох боків і заочеревинних (до 7 см у вигляді конгломерату), а також гепатоспленомегалія. Із супутніх захворювань була виявлена гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба в ремісії (Нр-статус негативний).

За рекомендаціями NCCN, актуальними на момент звернення (версія 5, 2018 р.), у пацієнтів віком до 65 років без тяжких супутніх захворювань як стандартну 1-шу лінію терапії можна застосовувати схему FCR (флударабін + циклофосфамід + ритуксимаб). Як відомо, ефективність додавання ритуксимабу до традиційної схеми FC вивчали у дослідженні CLL8. Результати показали зниження ризику прогресування захворювання на 44% і ризику смерті на 33% у групі FCR порівняно з групою FC.

З огляду на рекомендації NCCN (FCR у 1-й лінії), доведену фармакокінетичну й клінічну еквівалентність в/в і п/ш введення ритуксимабу (дослідження SAWYER), а також на підставі власного досвіду успішного застосування ритуксимабу для п/ш введення, пацієнтці було призначено лікування за схемою FCR із п/ш застосуванням ритуксимабу в дозі 1600 мг після першого в/в введення препарату.

Під час обстеження після 3 циклів FCR виявлено зменшення шийних лімфатичних вузлів до 2 см, лімфатичних вузлів заочеревинного простору — до 3,5 см. За даними біохімічного аналізу крові, рівень ЛДГ знизився до 270 МО/л, інші показники без особливостей. Інфузійні реакції під час призначення першої дози ритуксимабу не спостерігалися. Інфільтрація та гіперемія у місці п/ш введення ритуксимабу були незначними і минали самостійно.

Після завершення 6 циклів FCR шийні лімфатичні вузли набули нормальних розмірів, а лімфатичні вузли заочеревинного простору зменшилися до 1,5 см. Гемограма: лейкоцити 8×10⁹/л (лімфоцити 35%, нейтрофіли 54%, еозинофіли 2%, базофіли 0%, моноцити 9%), еритроцити 4,2×10¹²/л, вміст гемоглобіну 115 г/л. Рівень ЛДГ знизився до 200 МО/л.

Таким чином, було отримано повну відповідь на лікування за схемою FCR із п/ш застосуванням ритуксимабу. Станом на квітень 2019 р. пацієнтка перебувала у ремісії.



Лікар-гематолог клініки CitiDoctor (м. Київ) Євгенія Олександрівна Борисенко представила другий клінічний випадок.

— Під спостереженням перебував пацієнт віком 50 років з В-клітинним ХЛЛ (III стадія за Rai, B за Binet, клінічна група 2). Мутація del(17p) була відсутня.

Гемограма: лейкоцити 80×10⁹/л (лімфоцити 69%, нейтрофіли 27%, еозинофіли 1%, базофіли 0%, моноцити 2%, бласти 0%), еритроцити 2,98×10¹²/л, тромбоцити 115×10⁹/л, рівень гемоглобіну 92 г/л, швидкість осідання еритроцитів 30 мм/год.

Мієлограма: лімфоцити 86%.

Біохімічний аналіз крові: білок 65 г/л, сечовина 8,5 ммоль/л, глюкоза 4,2 ммоль/л, білірубін загальний 10,2 мкмоль/л, АСТ/АЛТ 0,34.

За результатами КТ відзначалася генералізована лімфаденопатія: збільшення шийних, пахових лімфатичних вузлів з обох боків від 1,5 до 3 см із конгломератом до 5 см справа; збільшення лімфатичних вузлів воріт селезінки, парааортальних, клубових лімфатичних вузлів до 2-4 см у діаметрі.

Із супутніх захворювань — артеріальна гіпертензія II стадії і пептична виразка шлунка, активне куріння протягом 20 років. Оцінка коморбідності за системою CIRS — 6 балів.

Як зазначила Є.О. Борисенко, багато пацієнтів з ХЛЛ, які мають супутню патологію, є обмеженими у можливості отримувати інтенсивну імунотерапію. Схеми з флударабіном у таких хворих мають невизначений профіль користі та ризику через порівняно високу токсичність.

Отже, з огляду на значну коморбідність пацієнту було рекомендовано лікування обінутузумабом у комбінації з хлорамбуцилом. Як вже згадувалося, ця схема продемонструвала високу ефективність у дослідженні III фази CLL11.

Інфузійні реакції при застосуванні обінутузумабу не спостерігалися (на тлі гідратації 2 л/м² і премедикації відповідно до інструкції).

Гемограма: 1-й тиждень лікування — вторинна тромбоцитопенія (тромбоцити 32×10⁹/л) без геморагічного синдрому; 2-й тиждень — лейкопенія (лейкоцити 0,8×10⁹/л), нейтропенія (нейтрофіли 0,02×10⁹/л). Пацієнту було призначено профілактичну антибактеріальну і протигрибкову терапію, курс гранулоцитарного колонієстимулювального фактора.

Порушень коагуляції не відзначалося. Біохімічний аналіз крові виявив транзиторну ниркову дисфункцію (підвищення рівня креатиніну та сечовини на 3-4-й день після введення першої дози тільки у першому циклі).

Наступні цикли не супроводжувалися значною гематологічною токсичністю, функція нирок і печінки не погіршувалася.

За даними КТ, регресування вогнищ після 2 введень обінутузумабу становило 30%, після 4 введень — 70%. У мієлограмі кількість лейкоцитів становила 8,7%, клітинність інших ростків — у межах норми. На даний час пацієнт перебуває під спостереженням.

Таким чином, у пацієнтів з ХЛЛ молодого віку без мутації del(17p) з хорошим соматичним статусом ефективною 1-ю лінією терапії є схема FCR (флударабін + хлорамбуцил + ритуксимаб). При цьому доцільно застосовувати ритуксимаб для п/ш введення, що є більш зручним і забезпечує таку саму ефективність, як і в/в використання. Обінутузумаб загалом більш ефективний порівняно з ритуксимабом, є оптимальним препаратом для застосування у 1-й лінії терапії хворих на ХЛЛ без мутації del(17p) за наявності вираженої супутньої патології.

Підготував **Андрій Буряк**

Для пацієнтів з ІТП* у яких захворювання рецидивує після терапії кортикостероїдами¹

Час поглянути за межі імуносупресивної терапії для досягнення стійкої відповіді²⁻⁵

Пероральна терапія один раз на день



РЕВОЛАД™
Важливо: слід ознайомитись із Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу.¹ **Склад:** діюча речовина: ельтромбопаг; 1 таблетка містить 25 або 50 мг ельтромбопагу (у формі ельтромбопагу оламіну). **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антигеморагічні засоби, системні гемостатики. Код АТХ B02B X05. **Показання.** Лікування пацієнтів із хронічною імунною (ідіопатичною) тромбоцитопенічною пурпурою, які не піддаються лікуванню іншими лікарськими засобами (наприклад, кортикостероїдами, імуноглобулінами). 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. Лікування дорослих пацієнтів з набутою апластичною анемією тяжкого ступеня (ТАА), які не піддавалися попередній імуносупресивній терапії або важко піддавалися попередньому лікуванню та не підходять для трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин. **Протипоказання.** Гіперчутливість до ельтромбопагу або будь-якого іншого компонента препарату. **Дозування.** Режим дозування є індивідуальним і базується на кількості тромбоцитів у кожного пацієнта. **Початкова доза.** Початкова доза препарату складає 25 мг 1 раз на добу. Не потрібно змінювати дозу пацієнтам східноазійського походження або пацієнтам із легким порушенням функції печінки. **Моніторинг та коригування дози.** Дозу ельтромбопагу збільшують на 25 мг кожні 2 тижні до досягнення кількості тромбоцитів, оптимальної для початку противірусної терапії. **Лікування пацієнтів із хронічною ідіопатичною тромбоцитопенічною пурпурою (ІТП).** Для досягнення та підтримки кількості тромбоцитів $\geq 50000/\text{мкл}$ необхідно застосовувати мінімальну ефективну дозу ельтромбопагу. Не слід використовувати ельтромбопаг для нормалізації кількості тромбоцитів. У клінічних дослідженнях збільшення кількості тромбоцитів спостерігалось впродовж 1-2 тижнів після початку терапії ельтромбопагом і зменшення їх кількості спостерігалось впродовж 1-2 тижнів після припинення застосування препарату. **Дорослі пацієнти та діти віком від 6 до 17 років.** Рекомендована початкова доза ельтромбопагу — 50 мг 1 раз на добу. Лікування пацієнтів східноазійського походження слід розпочинати зі зменшеної дози — 25 мг 1 раз на добу. **Діти віком від 3 до 6 років.** Рекомендована початкова доза ельтромбопагу — 25 мг 1 раз на добу. **Діти віком від 1 до 3 років.** Рекомендовано застосовувати лікарський засіб у рідкій пероральній лікарській формі. **Моніторинг та коригування дозування.** Після початку лікування ельтромбопагом дозу потрібно коригувати так, щоб досягнути рівня тромбоцитів $\geq 50000/\text{мкл}$ та підтримувати його для зменшення ризику виникнення кровотеч. Не слід перевищувати дозу 75 мг на добу. **Побічні реакції. При лікуванні ІТП.** Дуже часто: назофарингіт, інфекції верхніх дихальних шляхів. Часто: риніт, парестезії, сухість очей, кашель, біль у ротоглотці, ринорея, нудота, діарея (дуже часто – у дітей з ІТП), виразковий стоматит, зубний біль, збільшення рівня аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази та білірубіну крові, порушення функції печінки, висипання, алопеція, міалгія, судороги м'язів, біль у кістках, біль у спині, скелетно-м'язовий біль, менорагія, пірексія. **Популяція дослідження ТАА.** Дуже часто: безсоння, головний біль, запаморочення, кашель, задишка, біль у ротоглотці, ринорея, біль у животі, діарея, нудота, збільшений рівень трансамінazi, екхімозис, артралгія, м'язові спазми, біль у кінцівках, втома, фебрильна нейтропенія, пірексія. Часто: нейтропенія, інфаркт селезінки, перенасиченість залізом, знижений апетит, гіпоглікемія, підвищений апетит, неспокій, депресія, непритомність, сухість очей, свербіж очей, катаракта, жовтяниця очей, нечіткість зору, погіршення зору, плаваючі помутніння в склистому тілі, носова кровотеча, кровоточивість ясен, утворення пухирців на слизовій оболонці рота, блювання, дискомфорт у животі, біль у животі, запор, здуття живота, дисфагія, знебарвлення випорожнень, набряк язика, порушення моторики шлунково-кишкового тракту, метеоризм, збільшений рівень білірубіну крові (гіпербілірубінемія), жовтяниця, петехія, висипання, свербіж, кропив'янка, лущення шкіри, макульозне висипання, біль у спині, міалгія, біль у кістках, хроматурія, астения, периферичний набряк, озноб, нездужання, підвищення рівня креатинфосфокінази в крові. **Упаковка.** По 7 таблеток у блістері з поліаміду/алюмінієвої фольги/полівінілхлориду. По 4 блістери (для таблеток по 25 мг) або по 2 блістери (для таблеток по 50 мг) в картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. Реєстраційне посвідчення № UA/11300/01/01; UA/11300/01/02. Наказ МОЗ України 29.12.2015 №914. Зміни внесено наказ МОЗ України 29.11.2017 № 1495.

* ІТП — імунна тромбоцитопенія.
Література: 1. Інструкція з медичного застосування лікарського засобу Револад. Інформація представлена в скороченому вигляді, повний обсяг міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Револад. 2. Trotter P1,2, Hill QA3. Immune thrombocytopenia: improving quality of life and patient outcomes. Patient Relat Outcome Meas. 2018 Nov 27;9:369-384. 3. Bohn JP1, Steurer M1. Current and evolving treatment strategies in adult immune thrombocytopenia. Memo. 2018;11(3):241-246. doi: 10.1007/s12254-018-0428-7 4. Wong RSM1, Saleh MN2, Khelif A3, Salama A4, Portella MSO5, Burgess P6, Bussel JB7. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. Blood. 2017 Dec 7;130(23):2527-2536. 5. <http://www.revolade.com/>

Дана інформація призначена виключно для використання медичними та фармацевтичними працівниками. Дана інформація підлягає розповсюдженню в місцях медичних чи фармацевтичних виставок, семінарів, конференцій та інших заходів чи прямої передачі медичним та фармацевтичним працівникам. Розповсюдження інформації будь-яким іншим чином, який відкриває доступ до неї невизначеного кола осіб, заборонено. Матеріал підготовлено у відповідності до вимог локального законодавства, а також внутрішньої політики та процедур груп компаній Новартіс. Використані зображення не є зображеннями реальних пацієнтів.

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



Від імунної тромбоцитопенічної пурпури до тяжкої апластичної анемії: еволюція клінічного застосування ельтромбопагу

Тромбопоетин (ТПО) є найпотужнішим цитокином, який регулює мегакаріопоез і тромбопоєз. Терапія екзогенним ТПО є неефективною через формування нейтралізуючих антитіл. Ельтромбопаг – непептидний низькомолекулярний препарат, який зв'язується з трансмембранним доменом рецептора ТПО і не має антигенних властивостей, подібних до таких екзогенного ТПО. Впровадження цього препарату в клінічну практику кардинально змінило лікування таких складних гематологічних захворювань, як імунна тромбоцитопенічна пурпура (ІТП) й апластична анемія (АА). На IX науково-практичній конференції «Перспективи діагностики та лікування гематологічних захворювань» (18-19 квітня, м. Київ) обговорювалися сучасні підходи до терапії ІТП та АА з використанням ельтромбопагу.



Доповідь доктора медичних наук, професора Сергія Вікторовича Клименка (Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України, м. Київ) була присвячена вибору оптимальної терапії при ІТП.

— Імунна (ідіопатична) тромбоцитопенічна пурпура — тип тромбоцитопенічної пурпури, що відрізняється ізольованим зниженням рівня тромбоцитів ($<100 \times 10^9/\text{л}$) за нормального

кісткового мозку та за відсутності інших причин тромбоцитопенії. Клінічно ІТП проявляється характерним висипом і підвищеною схильністю до кровотеч.

Незважаючи на великий прогрес у діагностиці широкого спектра гематологічних хвороб, діагноз ІТП сьогодні, як і 100 років тому, визначають тільки шляхом виключення інших можливих причин пурпури. При цьому навіть у розвинених країнах у кожного 7-го пацієнта діагноз ІТП є помилковим. В Україні частота помилково встановленого діагнозу, імовірно, є ще вищою. За даними літератури, середня кількість тромбоцитів у пацієнтів з хибно діагностованою ІТП становить $43 \times 10^9/\text{л}$, натомість у хворих із правильним діагнозом вона дорівнює $14 \times 10^9/\text{л}$, тобто що нижчим є рівень тромбоцитів, то вищою є впевненість у наявності ІТП.

Відповідно до оновленого керівництва Американського товариства гематології (ASH, 2018), алгоритм діагностики ІТП, крім загального аналізу крові, включає визначення інфікованості вірусом імунодефіциту людини та вірусом гепатиту С. У хворих, у яких планується лікування ритуксимабом, проводять скринінг на вірус гепатиту В. Залежно від анамнезу та результатів загального аналізу крові можуть проводитись інші тести.

У Міжнародному консенсусі з імунної тромбоцитопенії (2010), крім вищенаведених аналізів, рекомендується проводити якісне визначення імуноглобулінів, пряму пробу Кумбса, тест на *Helicobacter pylori* (у дорослих), дослідження кісткового мозку (у пацієнтів віком 60 років і старше), визначення групи крові (якщо розглядається лікування анти-D імуноглобуліном). Алгоритм діагностики ІТП Університету Мак-Мастера (2014) додатково включає ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, визначення тиреотропного гормону і низки антитіл (анти-нуклеарних, антикардіоліпінових, антитромбоцитарних), а також інші потенційно корисні тести. Варто зазначити, що тест на антитромбоцитарні антитіла має високу специфічність (93-96%), але низьку чутливість (18-49%).

У попередніх керівництвах пацієнтам з уперше діагностованою ІТП можна було пропонувати госпіталізацію або амбулаторне лікування, а як початкове ведення — застосовувати кортикостероїди або спостереження.

Згідно з оновленими рекомендаціями ASH (2018), пацієнтам з уперше встановленим діагнозом ІТП необхідна початкова госпіталізація для більш детального обстеження. Водночас ведення хворих, які раніше отримували лікування з приводу ІТП, можна здійснювати амбулаторно. Шодо лікування відбувається зсув до більш інтенсивної тактики замість спостереження, особливо в пацієнтів з рівнем тромбоцитів $<30 \times 10^9/\text{л}$.

Як і раніше, 1-ю лінією терапії залишаються кортикостероїди. Преднізолон призначають у дозі 0,5 мг/кг на добу протягом декількох тижнів з поступовою відміною. Початкова відповідь на таке лікування досягається у 70-80% пацієнтів, довготривала ремісія — у 40-60%. Проте кращою альтернативою є короткотривала високодозова терапія дексаметазоном (40 мг/добу перорально 4 дні). Порівняно з преднізолоном застосування дексаметазону дозволяє швидше досягати відповіді, асоціюється з вищою частотою ремісії та рідше викликає побічні ефекти, при цьому вартість цих двох терапевтичних опцій є зрівняною.

Ритуксимаб у 1-й лінії терапії дозволяє досягати тривалих відповіді та ремісії; недоліками препарату є висока вартість та обмеження для пацієнта, пов'язані з парентеральним введенням. У дорослих пацієнтів з ІТП ритуксимаб загалом не рекомендується застосовувати в комбінації

з кортикостероїдами у 1-й лінії, проте якщо досягнення і підтримання ремісії є високопріоритетними, таке поєднання є можливим.

Збереження тромбоцитопенії протягом 3 міс від початку лікування кортикостероїдами свідчить про резистентну ІТП. Для пацієнтів з нею існують такі опції ведення: спленектомія, монотерапія ритуксимабом та агоністи рецепторів ТПО (АР-ТПО), такі як ельтромбопаг.

У разі бажання пацієнта досягти ремісії з відміною лікування можливі спленектомія або монотерапія ритуксимабом (остання дозволяє зберегти селезінку і, відповідно, уникнути негативних наслідків спленектомії у 20% пацієнтів). Якщо спленектомія не є опцією або вибором пацієнта, йому пропонують радше лікування АР-ТПО, а не ритуксимабом. Зрештою, у разі невдачі при введенні ритуксимабу залежно від потреб пацієнта можливі спленектомія або лікування АР-ТПО. Частота відповіді через 1 міс для спленектомії та ритуксимабу є приблизно однаковою, хоча тривала відповідь і ремісія частіше досягаються після спленектомії. Перевагою АР-ТПО порівняно з ритуксимабом є більш тривала відповідь, при цьому ремісія може зберегатися навіть після відміни лікування.

Перспективною стратегією лікування ІТП є комбінація АР-ТПО і дексаметазону в 1-й лінії. У пілотному дослідженні ЕРАГ вона була ефективною і безпечною, у 56% пацієнтів спостерігалася стійка відповідь без лікування протягом понад 6 міс після його відміни.

За даними дослідження I-WISH, пацієнти з ІТП часто страждають від сильної втоми, яку лікарі не визначають під час огляду. Крім того, більшість хворих відчувають істотне погіршення якості життя та зниження активності, пов'язаної з повсякденною діяльністю, соціальною взаємодією та професійними обов'язками. Пацієнти також стурбовані тим, що їх стан погіршується, а працездатність знижується. Ці результати свідчать про те, що лікарі під час лікування ІТП повинні брати до уваги вплив захворювання на всі аспекти життя пацієнтів.



Кандидат медичних наук Ольга Юрївна Міщенко (Інститут гематології та трансфузіології НАМН України, м. Київ) розповіла про сучасні підходи до лікування АА.

— Апластична анемія визначається як клінічний синдром, що характеризується панцитопенією з гіпоклітинним кістковим мозком за відсутності його патологічної інфільтрації або збільшення кількості ретикуліну.

Прояви захворювання безпосередньо пов'язані з тяжкістю й етіологією цитопенії — дефіциту всіх трьох типів клітин крові: еритроцитів (анемія), лейкоцитів (лейкопенія) і тромбоцитів (тромбоцитопенія).

Після верифікації діагнозу АА важливо визначати ступінь тяжкості захворювання, що впливає на вибір тактики лікування. Пацієнтів з нетяжкою АА можна певний час спостерігати; за виникнення інфузійної залежності, рекурентних інфекцій, геморагічного синдрому таких хворим призначають повноцінну імуносупресивну терапію (ІСТ).

У пацієнтів з тяжкою і дуже тяжкою АА можуть застосовуватися аlogenна трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК; за наявності HLA-сумісного донора-родича у пацієнтів віком до 40 років) або ІСТ (відсутність донора, вік понад 40 років, коморбідність).

6-річна виживаність пацієнтів після ТГСК перевищує 85%, але протягом перших 2 років у 49% пацієнтів розвиваються тяжкі вірусні інфекції, у чверті хворих — тяжкі бактеріальні ускладнення, у 10% — остеонекроз або ендокринні порушення. Частота цих ускладнень після ТГСК зростає з кожним роком.

Імуносупресивна терапія із застосуванням кінського антитимоцитарного глобуліну (АТГ) і циклоспориноу забезпечує відповідь у 40% пацієнтів через 3 міс та у 60% — через 6 міс. Рівень і швидкість відповіді, яку оцінюють через 6 міс, є вищими у пацієнтів з нетяжкою АА, повна відповідь досягається дуже рідко. Частими побічними ефектами ІСТ є розвиток інфекцій (24%), кровотеч (6%) і гепатотоксичності (5%); летальність сягає 11,8%, у половині

випадків — внаслідок бактеріального сепсису. Загальна виживаність після ІСТ (АТГ + циклоспорин) становить 90,2% через 12 міс і 86,4% через 24 міс та є вищою в пацієнтів молодшого віку (<40 років).

Приблизно 30-40% пацієнтів з АА є рефрактерними до ІСТ (відсутність відповіді через 6 міс комбінованої терапії). У таких випадках необхідно встановити, чи дійсно пацієнт має набуту АА, і чи не відбулася клональна еволюція захворювання. За відсутності клональної еволюції АА призначають 2-гу лінію терапії. Пацієнтам віком до 30 років, у яких з моменту рецидиву пройшло менше 1 року, можна здійснювати трансплантацію від сумісного донора — не родича; в інших випадках використовують медикаментозну терапію.

Протягом останніх десятиліть були спроби подолати рефрактерність шляхом додавання до стандартної ІСТ третього препарату (колонієстимулювального фактора, кортикостероїдів у високих дозах) або заміни кінського АТГ агентами з вищою лімфоцитотоксичною активністю, як-от циклофосфамідом, кролячим АТГ або алемтузумабом. На жаль, усі ці спроби виявилися невдалими через недостатню ефективність або виражену токсичність.

У 2008 р. для лікування ІТП були схвалені АР-ТПО, які стимулюють продукцію тромбоцитів з мегакаріоцитів. Ці препарати забезпечують швидке відновлення рівня тромбоцитів у більшості випадків рефрактерної ІТП.

Спочатку вважалося, що ТПО діє тільки на мегакаріоцити і стимулює тромбоцитопоез. Пізніше були отримані свідчення, що ТПО також відіграє важливу роль у проліферації та підтримці стовбурових клітин. ТПО взаємодіє зі своїми рецепторами, які експресуються на гемопоетичних стовбурових клітинах, і потенціює диференціювання клітин-попередників у тромбоцити, еритроцити і лейкоцити. Отже, ТПО-міметики, такі як ельтромбопаг, можуть покращувати функцію кісткового мозку при АА.

Ельтромбопаг взаємодіє з трансмембранним доменом рецепторів ТПО людини й ініціює каскад сигналів, схожих, але не ідентичних таким, що запускаються ендегенним ТПО, індукуючи проліферацію та диференціацію мегакаріоцитів із клітин-попередників. Важливо, що дуже високі рівні ендегенного ТПО, які спостерігаються у пацієнтів з тяжкою АА, не перешкоджають здатності ельтромбопагу відновлювати всі лінії клітин крові. Це може бути зумовлене наявністю в ельтромбопагу інших, не пов'язаних зі стимуляцією гемопоетичних стовбурових клітин, механізмів дії.

У дослідженнях I/II фази у пацієнтів з рефрактерною АА застосування ельтромбопагу дозволило досягти гематологічної відповіді у 44% пацієнтів. У деяких пацієнтів із потужною гематологічною відповіддю препарат відміняли зі швидким зменшенням дози, і в більшості таких хворих рецидиву не відбувалося. Результати цих досліджень стали підставою для схвалення ельтромбопагу для застосування у монотерапії пацієнтів з тяжкою АА та недостатньою початковою відповіддю на ІСТ.

Ельтромбопаг також вивчався у комбінації з ІСТ (АТГ + циклоспорин) у 1-й лінії терапії пацієнтів, які не були кандидатами на трансплантацію кісткового мозку (через відсутність донора, вік, супутні захворювання та ін.). Частота гематологічної відповіді при використанні цієї стратегії досягла 95% (порівняно з історичною верхньою межею 60-70% при застосуванні лише ІСТ), зокрема частота повної відповіді через 6 міс — 58%, що майже у 10 разів перевищує історичний показник для ІСТ (приблизно 10%). Оптимальним є одночасний початок лікування ельтромбопагом та ІСТ. Швидка відповідь на введення ельтромбопагу у комбінації з ІСТ у 1-й лінії асоціюється з покращенням якості життя пацієнтів, зменшенням потреби в гемотрансфузіях і госпіталізаціях.

Ельтромбопаг у вищезгаданих дослідженнях добре переносився. Частота клональної еволюції становила 15-20%, що очікувано для пацієнтів з АА. Більшість аномальних каріотипів розвивалися рано, зазвичай у перші 6 міс від початку лікування.

На сьогодні ельтромбопаг схвалений для застосування в комбінації зі стандартною ІСТ у 1-й лінії терапії при тяжкій АА, а також самостійно і в комбінації з ІСТ у 2-й лінії терапії. Унікальні імунні й неімунні властивості препарату можуть доповнювати або синергічно підсилити ІСТ, забезпечуючи більш швидке і надійне відновлення гемопоєзу.

Підготував **Олексій Терещенко**

Більше матеріалів тут:



Можливості ібрутинібу в лікуванні пацієнтів із хронічним лімфоїдним лейкозом та лімфомою з клітин зони мантиї

Для кожного онкогематолога поява на фармацевтичному ринку нових антинеопластичних засобів відкриває нові перспективи в лікуванні онкохворих, зокрема пацієнтів із лімфоїдними пухлинами В-клітинного походження. Завдяки новим даним доказової медицини у світі поступово змінюється парадигма лікування таких пацієнтів. Сьогодні на зміну традиційним терапевтичним схемам приходять нові, удосконалені стратегії, застосування яких дозволяє досягти кращих короткочасних і віддалених результатів лікування.



У рамках IX науково-практичної конференції з міжнародною участю «Перспективи діагностики та лікування гематологічних захворювань», яка відбулася 18-19 квітня 2019 р. у м. Києві, із цікавою та змістовною доповіддю «Хронічна лімфоцитарна лейкемія високого ризику — час для зміни парадигми лікування» виступила завідувач науково-дослідного відділення хіміотерапії гемобластозів і ад'ювантних методів лікування Національного інституту раку, доктор медичних наук, професор Ірина Анатоліївна Крячок (м. Київ).

Клінічний випадок

— Пацієнт П., 45 років. Діагноз: В-клітинний лімфолейкоз ІА (Rai, Binet), який встановлено 01.2017 р. за місцем проживання. З приводу цього захворювання пацієнт отримував як терапію 1-ї лінії 2 курси флударабіну (01-02.2017). Результат — наростання лейкоцитозу, спленомегалія.

03.2017 проведений аналіз FISH: делеції p17 не виявлено.

Далі пацієнту було призначено 2-гу лінію терапії за схемою R-FC (ритуксимаб, флударабін, циклофосфамід). Захворювання прогресувало. Було вирішено застосувати терапію 3-ї лінії у складі бендамустину та ритуксимабу 2 курси, після якої хвороба прогресувала: виявлені гепатомегалія (183×148×171 мм), спленомегалія (226×80×239 мм), лейко-, лімфоцитоз (98,67×10⁹/л), Hb — 91 г/л, тромбоцитопенія (70×10⁹/л), фебрильна температура тіла.

Через відсутність відповіді на три лінії терапії, які отримав хворий, було вирішено зробити повторний цитогенетичний аналіз FISH. Отримано такі результати: del17p13.1 (79%), del13q14 (92%), del11q22.3 (39%).

22.04.2018 — призначена терапія ібрутинібом 420 мг/добу.

10.2018 — відмічена позитивна динаміка: зменшилися розміри селезінки (187×92×93 мм) та печінки (на 2 см), покращилися показники крові: Hb — 125 г/л, лейкоцити — 18×10⁹/л, тромбоцити — 136×10⁹/л. Загальний стан задовільний.

02.2019 — лімфатичні вузли не збільшені, розміри селезінки — 136×85×78 мм, Hb — 128 г/л, лейкоцити — 8,2×10⁹/л, тромбоцити — 184×10⁹/л.

Цей клінічний випадок є яскравим прикладом того, що поява на фармацевтичному ринку нових молекул (зокрема ібрутинібу) відкриває нові можливості в лікуванні хворих на хронічний лімфоцитарний лейкоз (ХЛЛ), а також дозволяє пролонгувати життя пацієнтів на тривалий термін.

У процесі вивчення ключових сигнальних шляхів, котрі беруть участь у патогенезі В-клітинних злоякісних пухлин, встановлена важлива роль тирозинкінази Брутона (ВТК) — представника родини кіназ Тес, що є важливою сигнальною молекулою шляхів метаболізму, які починаються з антигенних рецепторів В-клітин (ВCR) та цитокінових рецепторів. Відповідно, ВТК стала мішенню для медикаментозного впливу ібрутинібу, який інгібує цей білок і блокує сигнальний шлях ВCR.

Ібрутиніб і доказова медицина

Сьогодні доступні дані доказової медицини, котрі демонструють високу ефективність ібрутинібу як монотерапії та у складі традиційних комбінованих схем при веденні пацієнтів з ХЛЛ (як у первинних, так і в пацієнтів із рецидивом).

У дослідженні RESONATE-2 вивчалася ефективність різних схем монотерапії пацієнтів з ХЛЛ. Встановлено, що у хворих, яким було призначено ібрутиніб, показники виживаності без прогресування (ВБП), загальної виживаності (ЗВ), якості життя були кращими порівняно з пацієнтами, які отримували хлорамбуцил. Зокрема, медіана ВБП у групі ібрутинібу становила 24 міс, у групі хлорамбуцилу — 15 міс. Терапія ібрутинібом також характеризується прийнятним профілем безпеки. Отримані результати дослідження стали підставою для того, щоб рекомендувати монотерапію ібрутинібом як 1-шу лінію літнім пацієнтам з ХЛЛ (P.M. Barr et al., 2016).

Стандартні схеми хіміотерапії, зокрема BR (бендамустин+ритуксимаб), відрізняються високим рівнем загальної відповіді (близько 80%). Проте істотним недоліком схеми BR є селекція клонів з абераціями TP53 і del17p, що є причиною зниження чутливості до терапії та виникнення рецидиву. Доведено, що після застосування ібрутинібу спостерігається зниження кількості клітин з мутаціями TP53 і del17p.

Результати дослідження HELIOS показали, що у хворих на ХЛЛ, яким раніше проводилося лікування, комбінація BR+ібрутиніб на 80% зменшує ризик прогресування захворювання або смерті порівняно з BR+плацебо (G. Froser et al., 2019).

У рамках 5-річного спостереження постійна терапія ібрутинібом показала поглиблення відповіді з часом і хорошу переносимість. У пацієнтів, які раніше вже отримували терапію, навіть за наявності аберації TP53 спостерігався тривалий і стійкий терапевтичний ефект. Проте у пацієнтів із рецидивом ХЛЛ за наявності del17p 2-річна ВБП склала 63%.

Згідно з американськими рекомендаціями лікування хворих на ХЛЛ має бути диференційованим залежно від показника

індексу коморбідності (за шкалою CIRS). Перша лінія терапії літніх пацієнтів із високим індексом коморбідності включає хлорамбуцил, при низькому індексі коморбідності застосовуються схеми RFC Lite, RB, GA-Chl, у молодих пацієнтів — R-FC, RB. За наявності мутації TP53, 11q, del17p як першу лінію терапії рекомендовано застосовувати ібрутиніб.

Небажаними явищами за терапії ібрутинібом є гематологічна, негематологічна, кардіоваскулярна токсичність, лейкоцитоз із лімфоцитозом. Виникнення перелічених побічних явищ зумовлене особливістю механізму дії препарату та є прогнозованим. Часто онкологів насторожує поява ізольованого лейкоцитозу на тлі лікування ібрутинібом. Проте слід пам'ятати, що такий ефект є тимчасовим і не потребує припинення терапії. У таких пацієнтів лейкоцитоз виникає одночасно зі зменшенням розмірів лімфатичних вузлів, селезінки та зниженням рівня цитопенії. Середня тривалість лейкоцитозу складає 18,7 тижнів. У 77% пацієнтів з ХЛЛ відбувається зниження рівня лейкоцитів (S. Coutre et al., 2016; A. Tedeschi et al., 2015; L. Ysebaert et al., 2016; A. Pavlik et al., 2016).

Порівняно з іншими хіміопрепаратами ібрутиніб характеризується добрим профілем безпеки, що продемонстровано у великому клінічному дослідженні HELIOS. При тривалому спостереженні за пацієнтами частота виникнення серйозних побічних ефектів суттєво зменшується. Більшість небажаних явищ (нейтропенія, інфекційні ускладнення, кровотечі) розвивалися протягом перших 12 міс терапії. Надалі їхня частота суттєво зменшувалася (G. Froser et al., 2019).

Перспективним напрямом є вивчення ефективності комбінованих схем із включенням ібрутинібу. Виявлено, що додавання до традиційної схеми FCR (флударабін, циклофосфамід, ритуксимаб) ібрутинібу в терапії пацієнтів віком до 65 років (n=35) характеризується покращенням основних показників ефективності: показник ЗВ склав 100%, повна відповідь із мінімальними негативними залишковими наслідками захворювання з боку кісткового мозку досягнута у 37% хворих (M.S. Davids et al., 2017).

У дослідженні ECOG-1912 продемонстровані переваги комбінації ібрутиніб+ритуксимаб порівняно зі стандартною схемою FCR у молодих пацієнтів. У хворих, котрі отримували ібрутиніб+ритуксимаб, показник безрецидивної виживаності був вищим порівняно з хворими, які отримували FCR.

Узагальнивши міжнародні рекомендації та дані доказової медицини, можна зробити висновок, що ібрутиніб є ефективним препаратом для терапії 1-ї лінії у пацієнтів із ХЛЛ та наявністю мутації TP53 і del17p,

при рецидивному та рефрактерному перебігу ХЛЛ.



Доповідь «Лікування лімфоми з клітин зони мантиї — нові можливості» представила провідний науковий співробітник відділення захворювань системи крові ДУ «Інститут гематології та трансфузіології

НАМН України», доктор медичних наук Тетяна Петрівна Перехрестенко (м. Київ).

— У клінічній практиці онкологів нерідко трапляються пацієнти з частими рецидивами лімфоми з клітин зони мантиї (ЛКЗМ), коли лікар стоїть перед нелегким вибором оптимального засобу для другої лінії терапії. Такі ситуації вимагають пошуку нових терапевтичних стратегій, які ґрунтуватимуться на біологічних особливостях пухлини.

Захворюваність на ЛКЗМ становить 2-3 тис. на рік. Медіана віку на момент встановлення діагнозу — 65 років. Чоловіки хворіють частіше у 3-4 рази, ніж жінки. ЛКЗМ — це патологія, яка характеризується клінічною та морфологічною гетерогенністю, що суттєво ускладнює верифікацію діагнозу. Зазвичай дебют захворювання супроводжується генералізованим ураженням лімфатичних вузлів, селезінки, екстранодальних зон. Більшість пацієнтів із ЛКЗМ на момент встановлення діагнозу мають IV стадію захворювання з екстранодальними ураженнями (понад 90%), залученням кісткового мозку (90%) та органів шлунково-кишкового тракту (60%). Серед усіх В-клітинних лімфом ЛКЗМ має найбільш несприятливий прогноз, пов'язаний з особливостями самої пухлини — високою частотою вторинних цитогенетичних змін (інактивація ATM або p53 шляхом мутації та/або делеції). Тому визначення оптимальної та послідовної стратегії ведення таких пацієнтів викликає неабиякий інтерес у онкологів.

Діагностичними особливостями ЛКЗМ є хромосомна транслокація t(11;14)(q13;q32), яка зустрічається у 95% пацієнтів з ЛКМ і пов'язана з гіперекспресією цикліну D1, та типовий імунотип зрілих В-лімфоцитів (CD19+, CD20+, CD79a+) з коекспресією Т-клітинного антигену (CD5, CD23-, bcl-6-, CD10-).

Прогноз показника ЗВ залежить від груп ризику. Сьогодні у всьому світі послуговуються міжнародним прогностичним індексом ЛКЗМ (The Mantle Cell International Prognostic Index, MIPI), котрий базується на віці пацієнта, рівні лактатдегідрогенази, фізичному статусі та загальній кількості лімфоцитів. Для розрахунку біологічного прогностичного фактору визначають мутацію білка TP53 (виявлено, що показники виживаності є значно нижчими в пацієнтів із наявною мутацією цього білка), індекс проліферативної активності Ki-67.

Згідно з рекомендаціями Національної онкологічної мережі США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 2019 р. (версія 2), перша лінія індукційної терапії пацієнтів з ЛКЗМ представлена

такими схемами: RDHAP (ритуксимаб, дексаметазон, високодозовий цитарабін, препарат платини; застосовується найчастіше), чергування RCHOP/RDHAP (ритуксимаб, циклофосамід, доксорубіцин, вінкристин, преднізолон/ритуксимаб, дексаметазон, цитарабін, цисплатин), NORDIC (високодозна індукція імунотерапії з ритуксимабом+циклофосфамідом, вінкристином, доксорубіцином, преднізолоном – тахі-CHOP, чергування з схемою ритуксимаб+високі дози цитарабіну), HyperCVAD (циклофосфамід, вінкристин, доксорубіцин і дексаметазон чергувати з високими дозами метотрексату і цитарабіну+ритуксимаб). У першій лінії терапії також можуть застосовуватися менш агресивні схеми, такі як бендамустин+ритуксимаб, VR-CAP (бортезоміб, ритуксимаб, циклофосфамід, доксорубіцин, преднізолон), RCHOP, леналідомід+ритуксимаб, модифікована схема ритуксимаб+HyperCVAD у пацієнтів старше 65 років.

Найбільшою проблемою ведення пацієнтів з ЛКЗМ є висока частота виникнення рецидивів: 90% рецидивів після першої лінії терапії розвиваються уже протягом 3 років. При частих рецидивах ефективність терапії істотно знижується: медіана виживаності у пацієнтів з рецидивом ЛКЗМ після перенесеної високодозової хіміотерапії не перевищує 19 міс.

У цьому аспекті друга лінія терапії ЛКЗМ становить великий інтерес для онкологів. Згідно з рекомендаціями NCCN 2019 р. як другу лінію терапії у пацієнтів із короткою тривалістю відповіді на першу лінію терапії застосовують акалабрутиніб, ібрутиніб±ритуксимаб, леналідомід±ритуксимаб, венетоклакс. Також можуть використовуватися схеми ібрутиніб+леналідомід, ритуксимаб і венетоклакс+ібрутиніб (категорія 2В). Менш агресивна терапія застосовується у пацієнтів із тривалим періодом відповіді на першу лінію терапії. Вона представлена режимами бендамустин±ритуксимаб (якщо хворий не отримував їх раніше), бортезоміб±ритуксимаб та ін.

Важливою сигнальною молекулою шляхів метаболізму, які задіяні у патогенезі ЛКЗМ, є ВТК. Збільшення кількості ВТК у модифікованих клітинах приводить до активації процесу незалежної проліферації та зниження чутливості цих клітин до зовнішніх проапоптичних сигналів. Потужним інгібітором ВТК є ібрутиніб. Застосування цього препарату для лікування пацієнтів з ЛКЗМ пригнічує проліферацію та виживаність злоякісних В-клітин, що підтверджено результатами багатьох досліджень.

Дані доказової медицини

Наймасштабніше дослідження з вивчення ефективності ібрутинібу при рецидивах ЛКЗМ було проведене M.L. Wang і співавт. у 2019 р. До клінічного випробування було залучено 115 пацієнтів із 18 клінік з резистентною ЛКЗМ або рецидивами захворювання. Пацієнти були розподілені на 2 групи: до групи 1 (n=65) увійшли пацієнти, котрим раніше не проводилася терапія бортезомібом, до групи 2 (n=50) – хворі, які раніше отримували терапію бортезомібом. Хворим обох груп було призначено ібрутиніб 560 мг/добу. Наприкінці дослідження була виявлена висока ефективність ібрутинібу (загальна відповідь склала 68%, повна ремісія – 21%, медіана ВБП – 13,9 міс, медіана ЗВ не досягнута). Переносимість терапії була хорошою, прояви кумулятивної токсичності не спостерігалися.

Проведено дослідження, у якому оцінювалися показники ВБП та ЗВ у пацієнтів

з ЛКЗМ залежно від кількості ліній попередньо проведеної терапії. Період спостереження становив понад 3 роки (72 міс). Виявлено, що рівень ВБП та ЗВ є вищими у пацієнтів, які пройшли одну лінію терапії, порівняно з хворими, які отримали більше 1 лінії терапії. На тлі лікування ібрутинібом у цих пацієнтів утримувалося плато ЗВ тривалістю 3,5 роки. Частота небажаних явищ >3 ступеня у пацієнтів, які раніше отримували лише одну лінію терапії, також була нижчою порівняно з пацієнтами, які отримували більше однієї лінії терапії (S. Rule at al., 2017).

При аналізі даних наукової літератури стосовно частоти гематологічної токсичності у пацієнтів із рецидивами ЛКЗМ виявлено, що на тлі застосування ібрутинібу частота розвитку нейтропенії, анемії

та тромбоцитопенії 3 ступеня є значно нижчою порівняно з іншими лікарськими засобами. Наприклад, у пацієнтів, які приймали ібрутиніб, частота нейтропенії становить 13%, анемії – 8%, тромбоцитопенії – 9% (M. Dreyling et al., 2016). При застосуванні леналідоміду частота нейтропенії склала 44%, анемії – 8%, тромбоцитопенії – 18% (M. Trnety, 2016).

Сьогодні здійснюється активний пошук ефективних комбінацій з ібрутинібом для ведення пацієнтів із рецидивами ЛКЗМ. Метою одного з останніх досліджень було вивчення ефективності комбінованої схеми ібрутинібу та палбоциклібу у пацієнтів з рецидивом ЛКЗМ, яким раніше проводилося лікування з приводу цього захворювання. На момент спостереження у дослідженні взяли участь 27 пацієнтів

(21 чоловік і 6 жінок). Максимально переносима доза ібругінібу становила 560 мг/добу, палбоциклібу – 100 мг з 1-го по 21-й день 28-денного циклу. Показники ЗВ та часткової відповіді склали 67 та 37% відповідно при медіані спостереження 25,6 міс; 2-річна ВБП склали 59,4%, тривалість 2-річної відповіді досягла 69,8% (P. Martin et al., 2019).

Таким чином, сьогодні існує потреба в перегляді традиційних методів лікування пацієнтів з агресивними формами лімфом і застосуванні нових терапевтичних стратегій, враховуючи біологічні особливості злоякісної пухлини.

Підготувала Ілона Цюпа

CP-101360



janssen  PHARMACEUTICAL CORPORATION
an Johnson & Johnson

imbruvica®
(ibrutinib) 140mg capsules

ІМБРУВІКА – повернення до життя

84% зниження ризику прогресування або смерті.

97% пацієнтів, які отримували препарат ІМБРУВІКА в першій лінії терапії ХЛЛ, залишаються живими протягом 30 місяців.

100% загальна відповідь на лікування у пацієнтів, які отримали препарат ІМБРУВІКА в другій лінії терапії, в період спостереження 12 місяців.

6% пацієнтів припинили терапію препаратом ІМБРУВІКА з причини виникнення небажаних реакцій.

Термінові інструкції для медичного закладу щодо медичної допомоги
IMB010000 (08/03/2016)

Склад: діюча речовина: ibrutinib; 1 капсула містить ibrutinibu 140 мг

Повна назва: Імбрувіка

Регістраційне відомство: Агенція з питань безпеки ліків, Міністерство охорони здоров'я України

Позначення: Імбрувіка (ibrutinib) 140 мг капсули

Позначення: Імбрувіка (ibrutinib) 140 мг капсули

Позначення: Імбрувіка (ibrutinib) 140 мг капсули

Позначення: Імбрувіка (ibrutinib) 140 мг капсули

Позначення: Імбрувіка (ibrutinib) 140 мг капсули

Позначення: Імбрувіка (ibrutinib) 140 мг капсули

Позначення: Імбрувіка (ibrutinib) 140 мг капсули

Позначення: Імбрувіка (ibrutinib) 140 мг капсули

Позначення: Імбрувіка (ibrutinib) 140 мг капсули

Позначення: Імбрувіка (ibrutinib) 140 мг капсули

Позначення: Імбрувіка (ibrutinib) 140 мг капсули

Позначення: Імбрувіка (ibrutinib) 140 мг капсули

Позначення: Імбрувіка (ibrutinib) 140 мг капсули

Позначення: Імбрувіка (ibrutinib) 140 мг капсули

Позначення: Імбрувіка (ibrutinib) 140 мг капсули

Позначення: Імбрувіка (ibrutinib) 140 мг капсули

Позначення: Імбрувіка (ibrutinib) 140 мг капсули

Позначення: Імбрувіка (ibrutinib) 140 мг капсули

Позначення: Імбрувіка (ibrutinib) 140 мг капсули

Позначення: Імбрувіка (ibrutinib) 140 мг капсули

Позначення: Імбрувіка (ibrutinib) 140 мг капсули

Позначення: Імбрувіка (ibrutinib) 140 мг капсули

Позначення: Імбрувіка (ibrutinib) 140 мг капсули

Позначення: Імбрувіка (ibrutinib) 140 мг капсули

Позначення: Імбрувіка (ibrutinib) 140 мг капсули

Позначення: Імбрувіка (ibrutinib) 140 мг капсули

Позначення: Імбрувіка (ibrutinib) 140 мг капсули

Позначення: Імбрувіка (ibrutinib) 140 мг капсули

Позначення: Імбрувіка (ibrutinib) 140 мг капсули

Позначення: Імбрувіка (ibrutinib) 140 мг капсули

Позначення: Імбрувіка (ibrutinib) 140 мг капсули

Позначення: Імбрувіка (ibrutinib) 140 мг капсули

Позначення: Імбрувіка (ibrutinib) 140 мг капсули

PHC2A-IBB-1117-0001

ВІСТА

НОВІ МОЖЛИВОСТІ,
ЩО ВІДКРИВАЮТЬ ПЕРСПЕКТИВИ

БендамусВіста

Бендамустину гідрохлорид

БортезоВіста

Бортезоміб



НОВІ МОЖЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ В ГЕМАТОЛОГІЇ

БендамусВіста: порошок для приготування концентрату для приготування розчину для інфузій, 2,5 мг/мл по 25 мг або по 100 мг порошку у флаконі; по 1 флакону у картонній коробці. **Склад діючих речовин:** 1 флакон містить 25 мг або 100 мг бендамустину гідрохлориду; 1 мл відновленого концентрату містить 2,5 мг бендамустину гідро хлориду. **Реєстраційне посвідчення:** UA/16512/01/01. **Наказ МОЗ №12** від 03.01.18. **Термін дії реєстраційного посвідчення:** до 03.01.2023.

Клінічні характеристики. Показання: Терapia першої лінії хронічної лімфоцитарної лейкемії (стадія В або С за класифікацією Біне), коли не прийняття комбінованої хімотерапії та застосуванням флударабіну. Монотерапія індолентних неходжкінських лімфом при прогресуванні хвороби або через 6 місяців після лікування ритуксимабом або терапії, що містила ритуксимаб. Терapia першої лінії в комбінації з преднізоном множинною мієломою (II стадія з прогресуванням або III стадія за класифікацією Дьюрі-Сальмона) у пацієнтів віком понад 65 років, яким не можна провести трансплантацію аутологічних стовбурових клітин і у яких було виявлено клінічну невропатію під час діагностування, що виключає можливість застосуванням талідоміду або бортезомібу. **Протипоказання:** Гіперчутливість до бендамустину гідрохлориду і/або манітолу, вагітність, передбачена вагітність, період годування груддю, помірна та тяжка печінкова недостатність, ниркова недостатність, наявність тяжких пригнічення кісткового мозку і виражені зміни кількості формених елементів у крові; хірургічне втручання менш ніж за 30 днів до початку лікування, інфекції, особливо ті, які супроводжуються лейкопенією (ризик генералізації інфекції), вакцинація проти жовтої лихоманки, дитячий вік. **Особливі заходи безпеки.** При роботі з препаратом слід уникати вдихання, контакту зі шкірою або слизовими оболонками (необхідно користуватися рукавичками та захисним одягом) Забруднені ділянки тіла слід ретельно промити водою з милом, очі промити фізіологічним розчином. При можливості рекомендується працювати на спеціальних безпечних робочих місцях (з ламінарним потоком повітря). Вагітні жінки не допускаються до роботи з цитостатиками. **Спосіб застосування та дози.** Порошок для приготування концентрату для приготування розчину для інфузій розчиняють у воді для ін'єкцій, розводять розчином натрію хлориду для ін'єкцій 9 мг/мл (0,9 %), після чого здійснюють внутрішньовенну інфузію. Слід застосовувати асептичні методи роботи. Після приготування препарат застосовувати одразу. **Відновлення.** У флакон з препаратом БендамусВіста, що містить 25 мг бендамустину гідрохлориду, додають 10 мл води для ін'єкцій, після чого флакон струшують. У флакон з препаратом БендамусВіста, що містить 100 мг бендамустину гідрохлориду, додають 40 мл води для ін'єкцій, після чого флакон струшують. Відновлений концентрат містить 2,5 мг бендамустину гідрохлориду на 1 мл та являє собою прозорий безбарвний розчин. **Розведення.** Одразу після отримання прозорого розчину (зазвичай через 5-10 хвилин) загальну рекомендовану дозу препарату розводять 0,9 % розчином натрію хлориду, при цьому кінцевий об'єм розчину повинен бути близько 500 мл. БендамусВіста розчиняють тільки в 0,9 % розчині натрію хлориду, не можна застосовувати інші розчини для ін'єкцій. **Застосування.** Розчин вводять шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 30-60 хвилин. Флакони призначені тільки для одноразового використання.

БортезоВіста: порошок для приготування розчину для ін'єкцій по 1 мг, 3,5 мг; 1 флакон з порошком у картонній коробці. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Код АТХ L01X X32. **Реєстраційне посвідчення:** UA/16621/01/01. **Наказ МОЗ №450** від 06.03.2018. **Термін дії реєстраційного посвідчення:** до 06.03.2023.

Клінічні характеристики. Показання. Множинна мієлома, у складі комбінованої терапії з мелфаланом та преднізоном, терапія для пацієнтів, які раніше не отримували лікування та яким не можна проводити високодозову хімотерапію з трансплантацією гемопоетичних стовбурових клітин (терапія першої лінії). Прогресуюча множинна мієлома, як монотерапія або у складі комбінованої терапії з пегілованим ліпосомальним доксорубіцином або дексаметазоном, у пацієнтів, які отримали щонайменше одну лінію терапії та перенесли трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин або які не є кандидатами для проведення трансплантації (терапія другої лінії). Множинна мієлома, у складі комбінованої терапії з дексаметазоном або дексаметазоном та талідомідом, у пацієнтів, які раніше не отримували лікування та які є кандидатами для проведення високодозової хімотерапії з трансплантацією гемопоетичних стовбурових клітин (індукційна терапія). Манітінюклітична ліфмома, у складі комбінованої терапії з ритуксимабом, циклофосфамідом, доксорубіцином та преднізоном, у пацієнтів, які раніше не отримували лікування та які не є кандидатами для проведення трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до бортезомібу, бору або будь-якої з допоміжних речовин препарату. Гострі дифузні інфільтративні легеневої та перикардальні захворювання. У разі застосування препарату в комбінації з іншими лікарськими засобами див. інструкції для медичного застосування цих лікарських засобів щодо додаткових протипоказань. **Особливі заходи безпеки.** **Загальні застереження.** БортезоВіста – цитотоксичний препарат. Тому слід дотримуватися обережності при його розчиненні та застосуванні. Рекомендується використовувати рукавички та захисний одяг для запобігання контактам зі шкірою. Слід суворо дотримуватися відповідних методів асептики при маніпуляціях з препаратом, оскільки препарат не містить консервантів. Повідомлялося про летальні випадки через помилкове інтракельне введення препарату. **Спосіб застосування та дози.** Препарат БортезоВіста слід застосовувати тільки внутрішньовенно або підшкірно. Не застосовуйте препарат інтракельно. Для внутрішньовенного введення перед застосуванням вміст флакона розчинити у 3,5 мл 0,9 % розчину натрію хлориду для ін'єкцій. Розчинення відбувається менш ніж за 2 хвилини. Після розчинення 1 мл розчину містить 1 мг бортезомібу. Отриманий розчин має бути прозорим та безбарвним, рН розчину 4-7. Приготований розчин перевірити візуально на відсутність часточок та безбарвність перед застосуванням. Якщо присутні часточки або змінився колір, розчин не застосовувати. Для підшкірного введення перед застосуванням вміст кожного флакона розчинити у 1,4 мл 0,9 % розчину натрію хлориду для ін'єкцій. Розчинення відбувається менш ніж за 2 хвилини. Після розчинення 1 мл розчину містить 2,5 мг бортезомібу. Отриманий розчин має бути прозорим та безбарвним, рН розчину 4-7. Приготований розчин перевірити візуально на відсутність часточок та безбарвність перед застосуванням. Якщо присутні часточки або змінився колір, розчин не застосовувати. **Процедура належної утилізації.** Лише для одноразового застосування. Невикористаний препарат або залишок утилізувати відповідно до місцевих вимог.

Перед застосуванням обов'язково ознайомтеся з повним текстом інструкції до препарату.

Матеріал призначений виключно для медичних працівників та спеціалістів галузі охорони здоров'я, а також для розповсюдження на заходах з медичної тематики.

VISTA.ORG.UA

VISTA-MEDICLUB.COM

Стратегія лікування пацієнтів з хронічним лімфоцитарним лейкозом: дані доказової медицини

18-19 квітня 2019 року в м. Києві відбулася IX науково-практична конференція з міжнародною участю «Перспективи діагностики та лікування гематологічних захворювань». Провідні вітчизняні та іноземні експерти поділилися останніми досягненнями діагностики та лікування пацієнтів з онкогематологічною патологією, представили актуальні міжнародні рекомендації щодо терапії таких пацієнтів та дані доказової медицини щодо ефективності тих чи інших терапевтичних стратегій. Зокрема, про нові підходи до ведення пацієнтів із хронічним лімфоцитарним лейкозом (ХЛЛ) розповіла професор кафедри гематології та трансфузіології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, доктор медичних наук Світлана Анатоліївна Гусева.

— У науковій літературі перші відомості про бендамустин зафіксовані у середині ХХ ст. Засіб був синтезований на початку 1960-х рр. вченими Інституту мікробіології та експериментальної терапії Німецької Демократичної Республіки. Після об'єднання Німеччини про бендамустин дізналися і в інших країнах. Протягом двох неповних десятиліть результати масштабних досліджень підтвердили високу ефективність препарату для лікування пацієнтів з ХЛЛ та індолентними лімфомами. Слід зазначити, що у США бендамустин є препаратом 1-ї лінії лікування пацієнтів з ХЛЛ та неходжкінськими лімфомами. В Україні лікарський засіб зареєстрований у 2006 р.

Унікальність хімічної будови та механізму дії бендамустину

Чим зумовлений інтерес до цього препарату? Бендамустин — біфункціональний протипухлинний препарат з унікальним механізмом дії, що забезпечується особливою хімічною будовою (включає три структурних елементи — 2-хлоретиламінову групу, центральне бензімідазольне кільце, ланцюг масляної кислоти), завдяки чому реалізуються алкілувальний і додатковий антиметаболічний ефекти. Алкілувальні властивості бендамустину подібні до таких циклофосфаміду, мелфалану та хлорамбуцилу, що зумовлено наявністю хлоретиламінової групи. Наявність бензімідазольного кільця забезпечує антиметаболічну активність препарату, подібну до такої кладрибіну, а завдяки масляній кислоті збільшується водорозчинність бендамустину. Антинеопластичний і цитотоксичний ефекти бендамустину гідрохлориду пов'язані переважно з утворенням перехресних зшивок молекул одно- та дволанцюгової ДНК внаслідок реакції алкілування. У результаті цього порушуються функція та синтез матричної ДНК, активується апоптоз у відповідь на пошкодження ДНК, порушується мітоз. На відміну від циклофосфаміду, мелфалану, кармустину пошкодження ланцюгів ДНК бендамустином є сильнішим, після чого не відбувається їх репарація.

Бендамустин і доказова медицина

Ефективність монотерапії бендамустином у пацієнтів із рецидивом ХЛЛ або рефрактерною формою ХЛЛ: результати дослідження I/II фази

M.A. Bergmann et al., 2005

У дослідження були включені 16 пацієнтів (медіана віку склала 67 років), які отримували бендамустин у стартовій дозі 100 мг/м² в 1-й та 2-й день в/в через кожні 3 тижні. Частота загальної відповіді на терапію становила 56% (9 з 16 пацієнтів), повна ремісія була досягнута у 12% пацієнтів, часткова ремісія — у 31%, стабілізація стану — у 12,5%. Медіана тривалості відповіді становила 42,7 міс. Серед ускладнень монотерапії бендамустином у 2 пацієнтів зафіксована лейкопенія, у 3 — інфекції, по 1 — мали тромбоцитопенію, підвищення рівня трансаміназ.

Результати дослідження підтверджують ефективність бендамустину у пацієнтів з ХЛЛ, рефрактерним до лікування, або з рецидивами, навіть у знижених дозах (140 мг/м² на курс).

Вивчення максимальної переносимої дози, лімітної токсичної дози бендамустину у пацієнтів з ХЛЛ: результати дослідження I/II фази

T. Lissitchkov et al., 2006

У дослідженні взяли участь 15 пацієнтів (медіана віку — 61 рік), яким було призначено бендамустин у 1-й та 2-й день циклу (6 циклів). Стартова доза бендамустину становила 100 мг/м² (встановлена максимально допустима доза — 110 мг/м²). Частота загальної відповіді становила 60% (повна ремісія досягнута у 28% пацієнтів). У ході дослідження токсичність препарату відповідала відомому профілю безпеки бендамустину, за винятком підвищення рівня білірубіну. Встановлено, що найбільш ефективною дозою

бендамустину є 100 мг/м², яку пропонується використовувати у подальших дослідженнях. Для забезпечення відновлення пацієнтів після терапії рекомендовано дотримуватися 4-тижневого інтервалу між введенням препарату. Слід зазначити, що через 15 міс спостереження у 4 пацієнтів утримувалася ремісія.

Порівняння ефективності бендамустину та хлорамбуцилу у нелікованих пацієнтів з ХЛЛ: рандомізоване дослідження III фази

W.U. Knauf et al., 2009

У дослідженні взяли участь 319 пацієнтів віком до 75 років, які були розподілені на дві групи. Пацієнтам 1-ї групи (n=162) призначали бендамустин, 2-ї (n=157) — хлорамбуцил. Під час дослідження не отримували лікування 1 пацієнт з 1-ї групи та 6 — з 2-ї групи. Пацієнтам 1-ї групи вводили бендамустин у дозі 100 мг/м² в 1-й та 2-й день циклу, пацієнтам 2-ї групи — хлорамбуцил 0,8 мг/кг маси тіла в 1-й та 15-й день циклу. Цикли повторювалися через кожні 4 тижні, максимум — 6 циклів.

Частота загальної відповіді на терапію становила 68% (n=110) у групі пацієнтів, які отримували бендамустин, та 31% (n=48) у групі пацієнтів, які отримували хлорамбуцил. Повна ремісія була досягнута у 31% пацієнтів, котрі приймали бендамустин, та 2% пацієнтів, які отримували хлорамбуцил. Медіана виживаності без прогресування становила 21,6 міс у групі бендамустину та 8,3 міс у групі хлорамбуцилу. Слід зазначити, що застосування бендамустину також було асоційоване зі збільшенням тривалості ремісії (медіана 21,8 та 8 міс у 1-й та 2-й групах пацієнтів відповідно).

Що стосується побічних явищ, то у пацієнтів з групи бендамустину частота виникнення лейкоцитопенії та нейтропенії була вищою (29 і 43%), ніж у групі хлорамбуцилу (4 і 24%). Між групами не було виявлено різниці у частоті розвитку тромбоцитопенії, анемії, побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту, синдрому лізису пухлини, інфекцій.

У 2002 р. M.J. Rummel опублікував результати дослідження, в якому вперше була продемонстрована синергічна дія ритуксимабу та бендамустину. Після цього вивчення ефективності комбінованої терапії активізувалося.

Комбінована терапія бендамустином та ритуксимабом у нелікованих пацієнтів з ХЛЛ: багатоцентрове дослідження III фази

K. Fischer et al., 2012

У дослідженні взяли участь 117 пацієнтів віком від 34 до 78 років. Як 1-шу лінію лікування бендамустин (90 мг/м² у 1-й і 2-й день кожного циклу) та ритуксимаб (375 мг/м² у 1-му циклі та 500 мг/м² з 2-го по 6-й цикли) отримували 46,2% пацієнтів, у яких було діагностовано ХЛЛ стадії С (за Binet).

Порівняння двох схем терапії у пацієнтів з прогресуючим ХЛЛ — BR (бендамустин + ритуксимаб) та FCR (флударабін + циклофосфамід + ритуксимаб): міжнародне відкрите рандомізоване дослідження III фази

B. Eichhorst et al., 2014

Схему FCR вважають стандартною 1-ю лінією терапії у пацієнтів з ХЛЛ. Метою цього дослідження було порівняння ефективності та токсичності двох схем терапії: BR і FCR.

У дослідженні взяли участь 561 пацієнт, які були рандомізовані на дві групи. Пацієнти 1-ї групи (n=282) отримували схему FCR, пацієнти 2-ї групи (n=279) — схему BR.

Частота загальної відповіді на терапію становила 97,8%, повної ремісії у 1-й та 2-й групах — 40,7 та 31,5% відповідно.

Незважаючи на незначні відмінності в ефективності обох терапевтичних схем, частота побічних ефектів у пацієнтів 1-ї групи була значно вищою, ніж у 2-й групі



С.А. Гусева

відповідно: нейтропенія (87,7 і 67,8%), анемія (14,2 і 12%), тромбоцитопенія (22,4 і 16,5%), інфекційні ускладнення (39,8 і 25,4%). Враховуючи вищу токсичність стандартної терапевтичної схеми FCR, для пацієнтів літнього віку та пацієнтів з перенесеними інфекційними захворюваннями схема BR є ефективною альтернативою.

Застосування комбінованої схеми BR (бендамустин + ритуксимаб) для лікування пацієнтів з аутоімунною гемолітичною анемією, асоційованою з ХЛЛ: багатоцентрове ретроспективне дослідження

A. Quinquenel et al., 2015

Перебіг ХЛЛ може супроводжуватися розвитком аутоімунної гемолітичної анемії (АІГА) у 5-27% пацієнтів, що значно обтяжує прогноз захворювання. Стандартом 1-ї лінії терапії АІГА у пацієнтів без злоскісних захворювань крові є застосування глюкокортикоїдів (ГК) у дозі 1 мг/кг на добу. У випадку розвитку АІГА у пацієнтів з ХЛЛ також вводять ГК, але при цьому специфічну протипухлинну терапію переважно не призначають.

Метою французького багатоцентрового дослідження GCFLC/MW and GOELAMS (2015) було порівняння ефективності монотерапії ГК у дозі >1 мг/кг на добу (пацієнти 1-ї групи) та комбінованої терапії (схема BR: бендамустин у дозі 70 мг/м² та ритуксимаб у дозі 375 мг/м²) при АІГА на тлі ХЛЛ. Результати дослідження показали, що після застосування ГК відповідь тільки при АІГА зареєстрована у 27% пацієнтів. Використання схеми BR дало змогу досягти загальної відповіді не лише при АІГА (77%), а й ХЛЛ (81%). Таким чином, застосування ритуксимабу в комбінації з бендамустином дає можливість досягати контролю не тільки АІГА, а й ХЛЛ, на тлі якого і розвинулося це ускладнення.

Порівняння схем BR (бендамустин + ритуксимаб) і R-CHOP (ритуксимаб + циклофосфамід + доксорубіцин + вінкрисин + преднізолон) у пацієнтів з індолентною та мантийноклітинною лімфомаю: результати відкритого багатоцентрового дослідження III фази

M.J. Rummel et al., 2013

У дослідженні взяли участь 549 пацієнтів, які були розподілені на дві групи: пацієнти 1-ї групи отримували лікування за схемою BR, пацієнти 2-ї групи — R-CHOP.

Загальна відповідь на терапію в обох групах не відрізнялася, проте застосування схеми BR асоціювалося з меншою частотою появи побічних ефектів, ніж R-CHOP: нейтропенія 3-4 ступеня — у 29 і 69% випадків, лейкоцитопенія 3-4 ступеня — у 37 і 72%, алопеція — у 0 та 100%, інфекційні ускладнення — у 37 та 50%, парестезії — у 7 та 29%.

Таким чином, враховуючи нижчу токсичність схеми BR, вона може розглядатися як 1-ша лінія терапії для пацієнтів з раніше нелікованими індолентними лімфомами.

Відповідно до настанов National Comprehensive Cancer Network (2019, версія 4), для лікування пацієнтів з ХЛЛ/лімфомаю з малих лімфоцитів без делеції 17p/мутації TP53 рекомендується застосування ібрутинібу, проте схема терапії BR є альтернативною та демонструє високу ефективність поряд зі стандартними режимами лікування.

Підготувала Ілона Цюпа

Новый метод прогнозирования рецидива на основе однонуклеотидных полиморфизмов у больных локализованным раком почки

Группа ученых из Китая опубликовала в The Lancet Oncology работу, в которой предложила новый метод прогнозирования рецидива у больных локализованным светлоклеточным почечно-клеточным раком (ПКР) на основе панели из шести однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП).

Авторы выполнили ретроспективный анализ 227 опухолевых образцов больных локализованным светлоклеточным ПКР из архива Sun Yat-sen University (внутренняя выборка) для того, чтобы проверить 44 ОНП, ответственных за развитие рецидива по данным исследования The Cancer Genome Atlas (выборка TCGA на основе 114 образцов). Авторы разработали классификатор на основе шести ОНП, опираясь на предположительную связь безрецидивной выживаемости (БВ) больных и этих ОНП. Этот классификатор был валидирован на ретроспективной когорте исследования с участием 441 больного локализованным светлоклеточным ПКР (контрольная выборка). Первичными конечными точками были БВ и общая выживаемость (ОВ).

Несмотря на то что внутриопухолевая гетерогенность была обнаружена у 48 (23%) из 206 доступных образцов, предиктивная способность шести ОНП была примерно одинаковой во всех трех контрольных наборах: площадь под кривой AUC через 5 лет составила 0,749; 0,734 и 0,736 соответственно. Классификатор на основе шести ОНП дал возможность точно прогнозировать БВ пациентов во всех наборах валидации (относительный риск 5,32 во внутреннем тестовом наборе, 5,39 – в контрольном наборе и 4,62 – в наборе TCGA; все $p < 0,0001$) независимо от возраста и пола пациента, стадии опухоли, степени злокачественности опухоли или некроза. Авторы объединили классификатор и клинико-патологические факторы риска (стадия опухоли, степень злокачественности и некроз) для создания номограммы, прогностическая точность которой была значительно выше, чем у каждой отдельной переменной (AUC через 5 лет 0,811).

Эксперты Yair Lotan и Vitaly Margulis из Department of Urology, UT Southwestern Medical Center (Даллас, США) отметили необходимость в наличии точных инструментов прогноза рецидива локализованного ПКР, особенно у больных, получающих адъювантную терапию по поводу ПКР. «Были проведены два больших исследования, в которых изучали эффективность ингибиторов тирозинкиназ в адъювантном режиме и в которых получили совсем разные результаты», – пишут Yair Lotan и Vitaly Margulis. Результаты исследования S-TRAC, в котором изучали использование сунитиниба в адъювантном режиме у больных светлоклеточным ПКР высокого риска, продемонстрировали преимущество в БВ, но не ОВ. В исследовании ASSURE, в котором сравнивали адъювантную терапию сунитинибом, сорафенибом или плацебо, не было продемонстрировано никакой разницы между группами. В исследованиях PROTECT (пазопаниб против плацебо) и ATLAS (акситиниб против плацебо) также не было показано преимуществ адъювантной терапии. Интерес к ней, тем не менее, не угасает. По мнению экспертов, причина может заключаться в правильном отборе больных. Для оценки прогноза ПКР используют несколько клинических и патоморфологических параметров,

которые входят в такие прогностические модели, как University of California Los Angeles integrated staging system, SSIGN и шкала Лейбовича. У них есть свои ограничения, поэтому молекулярные маркеры, способные повысить прогностическую значимость существующих методов, представляют наибольший интерес.

Несмотря на то что предложенный классификатор на основе шести ОНП может обеспечивать точной и ценной информацией, есть и другие, которые обладают высокой прогностической значимостью независимо от клинических факторов. Такими являются Clear Code 34 (34-генная панель) и панель Rini (16-генная). Yair Lotan и Vitaly Margulis считают, что внедрение молекулярных маркеров в клиническую практику необходимо для того, чтобы утвердить индивидуализированный подход к лечению больных, а не единый, когда одних пациентов перелечивают, а других – недолечивают.

1. Wei J. – H. et al. Predictive value of single-nucleotide polymorphism signature for recurrence in localised renal cell carcinoma: a retrospective analysis and multicentre validation study. Lancet Oncol. 2019 Apr; 20(4): 591-600.
2. Lotan Y., Margulis V. Predicting recurrence in patients with localised renal cell carcinoma after nephrectomy. The Lancet Oncology. 2019 Apr 01; 20(4): 473-475.

Периоперационная химиотерапия по схеме FLOT увеличивает общую выживаемость у больных раком желудка: результаты исследования FLOT4

По данным исследования II-III фазы, одобренным в The Lancet, периоперационная химиотерапия с включением доцетаксела, лейковорина, оксалиплатина и 5-фторурацила на 20% увеличивает ОВ у больных резектабельным местнораспространенным раком желудка или пищеводно-желудочного перехода по сравнению с режимом на основе эпирубицина, цисплатина и фторпиримидинов.

В этом открытом исследовании приняли участие 716 больных резектабельным местнораспространенным раком желудка (cT2 и более) и/или с метастазами в регионарных лимфатических узлах (cN+). Пациенты были рандомизированы в две группы. Больные первой группы получали периоперационную химиотерапию по схеме FLOT (n=356), второй – по схеме ECF/ECX (n=360). FLOT применяли в следующем режиме: 4 курса до операции, 4 – после (доцетаксел 50 мг/м² площади поверхности тела + оксалиплатин 85 мг/м² + лейковорин 200 мг/м² в/в капельно в 1-й день + 5-фторурацил 2600 мг/м² в 24-часовой инфузии в 1-й день 1 раз в 14 дней). Режим ECF/ECX состоял из 3 курсов перед операцией и 3 – после (эпирубицин 50 мг/м² + цисплатин 60 мг/м² в/в капельно в 1-й день + 5-фторурацил 200 мг/м² во внутривенной инфузии или капецитабин 1250 мг/м² перорально в 1-21-й дни). Первичной конечной точкой была ОВ.

Медиана наблюдения составила 43 мес. Медиана ОВ в группе FLOT составила 50 мес, в группе ECF/ECX – 35 мес (относительный риск – ОР – 0,77; P=0,012). ОВ через 2 года составила 68 и 59%, через 3 года – 57 и 48%, через 5 лет – 45 и 36% соответственно. Медиана БВ составила 30 против 18 мес соответственно (ОР 0,75; p=0,0036).

Что касается нежелательных явлений 3-4 степени, то в группе FLOT чаще отмечались инфекционные осложнения (18 против 9%), нейтропения (51 против 39%), диарея (10 против 4%) и полинейропатия (7 против 2%). В группе ECF/ECX чаще фиксировались тошнота (16 против

7%), рвота (8 против 2%), тромбоэмболические осложнения (6 против 3%), анемии (6 против 3%). Серьезные нежелательные явления, ассоциированные с лечением, одинаково часто встречались в обеих группах (27%). Нежелательные явления, потребовавшие срочной госпитализации больных, также одинаково часто наблюдались в обеих группах (25 и 26%). Двое больных в каждой группе погибли от осложнений лечения.

Несмотря на многообещающие результаты, эксперты Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine (Сеул, Южная Корея) сомневаются, что схема FLOT может стать новым стандартом лечения. Во-первых, этот режим подходит не всем. Почти половина больных в этом исследовании страдали от нейтропении 3-4 степени. Можно ли назначать такое лечение азиатской популяции больных, которые более склонны к гематологической токсичности? На этот вопрос могут ответить результаты исследования PRODIGY, в котором у больных азиатской популяции изучают применение триплетов на основе доцетаксела в неoadъювантном режиме.

Во-вторых, в группе FLOT 90% пациентов завершили весь объем предоперационного лечения, но только 60% больных начали послеоперационный этап лечения. В итоге весь запланированный объем (4+4) терапии получили менее половины больных – 46%. По мнению Yoop-Koo Kang и Hyung Woo Cho, это может быть поводом для пересмотра интенсивности доз или поиска индивидуального подхода: например, для этих целей можно использовать степень регрессирования опухоли.

Наконец, пятилетняя выживаемость даже при таком интенсивном режиме составляет менее 50%, а это значит, что поиски эффективного лечения все еще продолжаются. Одним из перспективных, по мнению экспертов, вариантов может стать включение лучевой терапии в периоперационном режиме (исследование III фазы TOPGEAR). Другие варианты – предоперационная анти-HER2-терапия при HER2-позитивном варианте заболевания (исследование INNOVATION) или комбинация на основе иммуно- и химиотерапии (согласно многообещающим результатам ATTRACTION-04 у больных метастатическим раком).

1. Al-Batran S.-E. et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. Lancet. 2019 May 11; 393(10184): 1948-1957.
2. Kang Y. – K., Cho H. Perioperative FLOT: new standard for gastric cancer? The Lancet. 2019 Apr 11.

ASCO 2019: снижение дозоинтенсивности лечения у пожилых и ослабленных больных раком пищеводно-желудочного перехода эффективнее стандарта (результаты исследования GO2)

Снижение дозоинтенсивности химиотерапии первой линии у пожилых и ослабленных больных метастатическим раком пищеводно-желудочного перехода дало возможность выявить, что самые низкие дозы химиотерапии менее токсичны и обеспечивают сопоставимые стандартным режимам результаты в отношении выживаемости без прогрессирования (ВБП). При анализе возраста, общего состояния и выраженности астении у больных было выявлено, что преимущества в лечении были зарегистрированы даже у более молодых и крепких пациентов.

В этом рандомизированном исследовании III фазы приняли участие 514 больных раком пищеводно-желудочного перехода. Больных включали в исследование только при условии, что они не могли переносить полные дозы режимов химиотерапии с включением эпирубицина, оксалиплатина и капецитабина в силу своего возраста или ослабленности, но им подходили режимы на основе оксалиплатина и капецитабина. Исследователи оценивали качество жизни, выраженность симптомов, функциональные шкалы, сопутствующие заболевания и выраженность астении. Больных рандомизировали 1:1:1 в три группы. В первой группе пациенты получали химиотерапию в полных дозах (оксалиплатин 130 мг/м² в 1-й день + капецитабин 625 мг/м² перорально в 1-21-й дни, цикл 21 день), в остальных двух – в редуцированных дозах (80 и 60% соответственно). Больные, у которых выявлено снижение скорости клубочковой фильтрации до 30-50 мл/мин или превышение уровнем билирубина верхней границы нормы в 1,5-2 раза, получали 75% от начальной дозы капецитабина. Лечение продолжали в течение 9 недель, после чего вопрос о его продолжении рассматривали на основе клинического статуса. Равноэффективность лечения (non-inferiority) оценивали на основании ВБП через 12 мес (ОР 1,34).

При оценке результатов равноэффективность лечения была показана для всех трех групп больных: при сравнении группы с редукцией доз до 80% ОР составил 1,09; при оценке группы с редукцией до 60% ОР равнялся 1,10. Больные в группе с наименьшими дозами (60%) менее всех страдали от токсичности. Такое лечение показало себя наиболее сбалансированным с точки зрения клинического преимущества, переносимости, качества жизни и оценки больных. При оценке больных по возрасту, общему статусу и выраженности астении редукция доз до 60% была эффективна даже у более молодых и более крепких больных. Не было выявлено ни одной подгруппы, которая бы имела преимущества от более интенсивного лечения.

На сегодняшний день это наиболее крупное рандомизированное клиническое исследование, которое прицельно изучает терапию у пожилых и ослабленных больных с распространенным раком пищеводно-желудочного перехода. По мнению авторов, эти результаты должны найти свое отражение в клинической практике: наименьшие дозы препаратов оказались не хуже стандартного режима в отношении ВБП и лучше переносились.

Автор исследования, P.S. Hall из University of Edinburgh (Великобритания), отметил, что в предыдущие исследования по применению паллиативной химиотерапии по поводу рака пищевода и желудка не включали пожилых или ослабленных больных. Результаты исследования GO2 помогут больным сделать осознанный выбор в пользу менее интенсивной химиотерапии, чем полностью от нее отказаться. Они будут информированы, что низкодозовая химиотерапия дает преимущество и позволяет пациентам поддерживать то же качество жизни, замедляя прогрессирование болезни.

1. Hall P.S. et al. Optimizing chemotherapy for frail and elderly patients (pts) with advanced gastroesophageal cancer (aGOAC): The GO2 phase III trial. J Clin Oncol 2019; 37 (suppl; abstr 4006).
2. Cavallo J. 2019 ASCO: Reduced Chemotherapy Dosages in Elderly Patients With Advanced Gastroesophageal Cancer. The ASCO Post. 2019 May 15.

По материалам rosconcoweb.ru

Диагностические биомаркеры для объективного измерения уровня боли

Согласно Международной ассоциации по изучению боли (IASP), боль – это неприятное чувство и эмоциональное переживание, связанное с явной или потенциальной угрозой повреждения тканей или описываемое в терминах такого повреждения [1]. По статистике, более 70% всех существующих болезней сопровождаются болью той или иной степени интенсивности, которой подвержены 64% людей в мире. Каждый пятый трудоспособный человек страдает от боли.

Основной функцией боли является защита организма. С точки зрения эволюции, если бы человек не чувствовал боли (например, укус змеи, термический ожог и др.), то люди просто бы не выжили. Существует редкое тяжелое генетическое заболевание – врожденная аналгезия, обладатели которого не чувствуют боли. Сейчас в мире от этого недуга страдает несколько сотен человек. Известен также синдром Марсили с уникальным механизмом наследования, при котором от поколения к поколению переходит нечувствительность к боли [2].

Раньше такие люди вообще не выживали, а сейчас они находятся под наблюдением врачей. Однако даже в таких условиях выживают немногие, так как боль сигнализирует не только о внешних, но и о внутренних нарушениях (заболевание сердца, аппендицит и др.). Комплексным изучением проблем боли занимается такая отрасль медицины, как алгология, которая находится на стыке научных дисциплин, имеющих непосредственное отношение к боли: травматологии, анестезиологии, онкологии, нейрохирургии, неврологии, психиатрии, эпидемиологии и др.

Классификация боли

Среди существующих многочисленных классификаций боли выделяют ноцицептивную, нейропатическую и дисфункциональную (табл. 1).

С точки зрения нейробиологии боль имеет три совершенно разных компонента. Есть боль, которая является ранней физиологической защитой системы. Эта боль называется **ноцицептивной** (рис. 1А). Ее чувствуют при прикосновении к чему-то горячему, холодному или острому. Она связана с активацией болевых рецепторов вследствие повреждения тканей и соответствует степени тканевого повреждения и длительности действия повреждающих факторов, а затем полностью регрессирует после заживления (послеоперационная боль, при травме, стенокардия у больных с ИБС, боль при язвенной болезни желудка, артритах и миозитах). Нейробиологический аппарат, вызывающий ноцицептивную боль, имеется даже у самой примитивной нервной системы.

Следующий вид боли – **воспалительная**. Она имеет адаптивный и защитный механизмы. Эта боль вызвана активацией иммунной системы в результате повреждения ткани или инфекции, что и вызывает воспалительную реакцию. Макрофаги, тучные клетки и нейтрофилы выделяют многочисленные медиаторы воспаления (рис. 1Б). Те воздействуют на ноцицепторы и повышают их чувствительность (рис. 1Б). Цель воспалительной боли – не допустить дополнительной травматизации тканей и обеспечить оптимальные условия для их заживления.

Нейропатическая боль возникает при повреждении или органическом заболевании периферических либо центральных звеньев соматосенсорной нервной системы (при травме нерва, диабетической полинейропатии, постгерпетической невралгии, травме спинного мозга, церебральном

инсульте, рассеянном склерозе, синингомиелии и др.). Нейропатическая боль, в отличие от ноцицептивной и воспалительной, не является сигналом о повреждении тканей и не имеет защитной функции. Ее причина – возникновение патологических изменений в самой нервной системе на разных уровнях.

Боль, которая не защищает, является дезадаптивной или патологической (**дисфункциональной**) болью (рис. 1В). Патогенез заключается в том, что эта боль обусловлена изменением функционального состояния, в первую очередь, церебральных систем, участвующих в контроле боли. Главное отличие дисфункциональной боли от ноцицептивной и нейропатической заключается в том, что при традиционном обследовании не удается выявить причину боли или органические заболевания, которые могли бы объяснить происхождение боли. Основными факторами, способствующими развитию этого типа боли, являются не органические заболевания или повреждения, а психологические, социальные факторы и эмоциональный стресс. К типичным примерам такой боли относятся фибромиалгия, головная боль напряжения, психогенная боль и др. [15].

В зависимости от длительности течения боль классифицируют на острую и хроническую (табл. 2).

Острая боль – это сигнал о повреждении ткани, в основе которого лежит местный патологический процесс, связанный с травмой, воспалением, инфекцией, который имеет временное течение. Острая боль полезна и адаптивна, потому что это жизненное физиологическое восприятие, приводящее человека в готовность к какому-то вредоносному агенту в окружающей среде, которого необходимо избежать. Хроническая боль продолжается более 3-6 месяцев, т.е. больше обычного периода заживления тканей. Она утрачивает свое полезное сигнальное значение и может приобрести черты болезни.

Диагностика боли и оценка ее интенсивности

До настоящего времени в медицине не было способа определения интенсивности болевых ощущений. Существует несколько шкал для оценки болевых синдромов. Все они основаны на субъективном описании боли, поэтому сравнения от индивида к индивиду затруднены, так как боль является многомерным и сложным явлением. Существуют шкалы по оценке только интенсивности и уменьшения боли, например Визуально-аналоговая шкала, или ВАШ (англ. VAS), а также многомерные шкалы, по которым оценивают не только интенсивность боли, но и другие ее характеристики (эмоциональные, аффективные, когнитивные и социальные).

Основным методом оценки боли является применение шкалы VAS (рис. 2). Шкала VAS позволяет выполнить некоторое сравнение и облегчает оценку эффективности лечения. Простота использования VAS привела к ее широкому распространению для измерения интенсивности боли в клинических исследованиях.

Таблица 1. Классификация видов боли

Виды боли		
Ноцицептивная	Нейропатическая (поражение нервных структур)	Дисфункциональная
Переломы, травмы, ушибы	Кора больших полушарий	Фибромиалгия
Воспаление	Зрительный бугор	Психогенная боль
Миофасциальный болевой синдром	Столб мозга	Головная боль напряжения
Суставной синдром – дегенеративные изменения в суставах	Проводники спинного мозга	
	Задние рога спинного мозга	
	Нервный корешок	
	Периферический нерв	

Таблица 2. Классификация боли по временному признаку [16]

Боль	Длительность
Острая	Длительность боли не превышает 6 недель
Подострая	Боль, сохраняющаяся от 6 до 12 недель
Хроническая	Боль длительностью от 12 недель и более
Рецидив боли	Боль не возникала в течение не менее 6 месяцев
Обострение хронической боли	Боль возобновилась через короткий промежуток времени

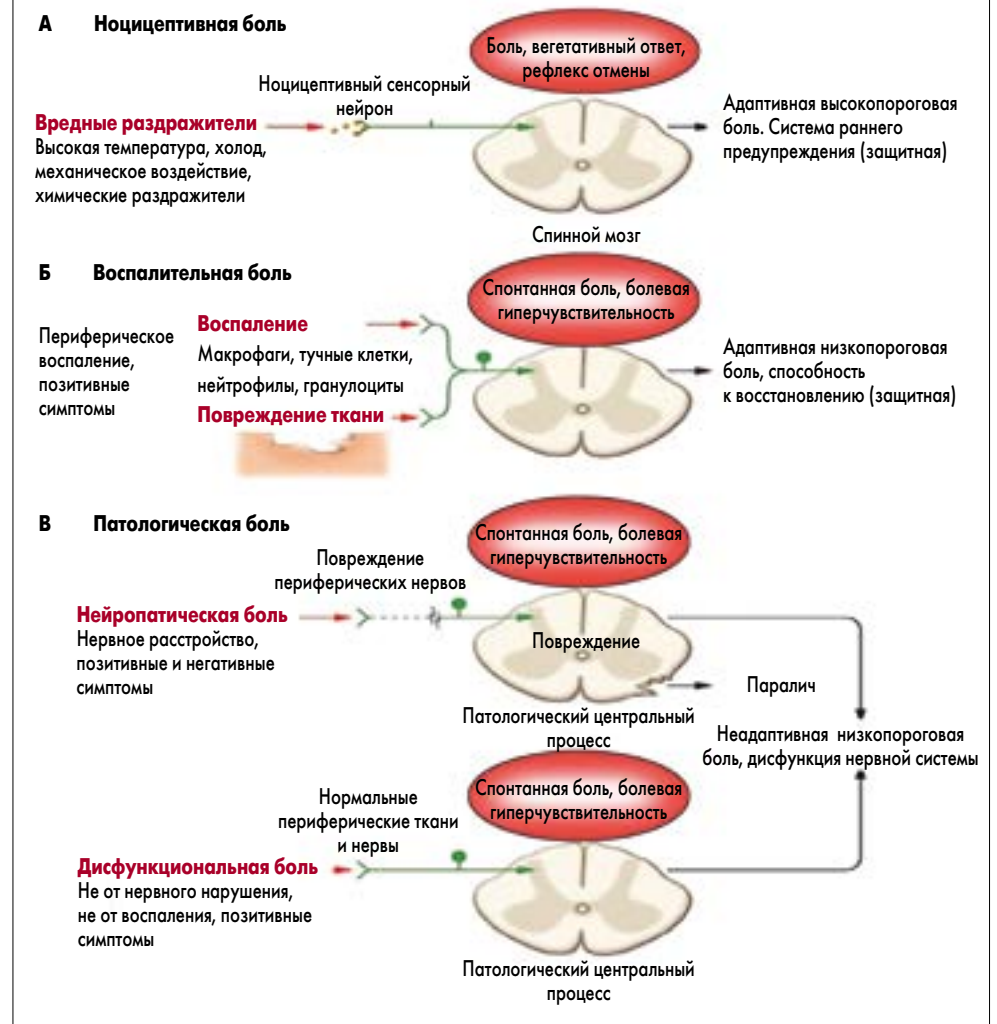


Рис. 1. Классификация видов боли



Рис. 2. Визуально-аналоговая шкала оценки интенсивности боли

Кроме того, балльная система VAS по оценке интенсивности боли имеет высокую чувствительность к изменениям в уровне боли, особенно – при острых болевых состояниях. Однако при оценке хронической боли существуют определенные ограничения. При хронических болевых синдромах VAS имеет достоверно низкую чувствительность из-за широкого разнообразия между пациентами по причине эмоционального, аффективного и когнитивного ответа на боль.

Объективное измерение боли с использованием биомаркеров

Биомаркеры становятся важными инструментами при заболеваниях, где субъективное мнение пациента и/или собственное клиническое впечатление врача не всегда надежны.

В 2019 г. в статье А. Niculescu и соавт. [17] сообщается о том, что исследователям удалось идентифицировать биомаркеры экспрессии генов, которые имеют отношение к боли. Ученые применили оценку боли по шкале VAS и провели анализ экспрессии генов у пациентов с низким (боль по VAS ≤2 из 10) и высоким уровнями боли (боль по VAS ≥6 из 10).

В работе в качестве биологического материала использовали цельную кровь (2,5-5 мл), которую собирали в пробирки PaxGene (содержат фирменные реагенты для стабилизации РНК) с помощью обычной венопункции. РНК экстрагировали по специальному протоколу. Далее по технологии microarray-анализа биотин-меченные РНК были гибридизированы с Affymetrix HG-U133 Plus 2.0 GeneChips (Affymetrix: более 40 000 генов). Матрицу окрашивали с использованием стандартных протоколов Affymetrix для усиления сигнала и сканировали на Affymetrix GeneArray 2500 сканере.

Microarray-анализ

Microarray-анализ или ДНК-микрочип представляет собой сложную технологию, используемую в медицине и молекулярной биологии. ДНК-микрочип – это небольшая поверхность, на которую с большой плотностью и в определенном порядке нанесены фрагменты одноцепочечной синтетической ДНК с известной последовательностью. Эти фрагменты выступают в роли зондов, с которыми связываются (гибридизируются) комплементарные им цепи ДНК из исследуемого образца, меченные флуоресцентным красителем. Содержание индивидуальных кДНК (кодирующая ДНК) в образце прямо пропорционально содержанию их мРНК и уровню активности соответствующих генов. Чем больше в растворе кДНК данного вида, тем больше ее прикрепляется к своей точке. Далее специальное сканирующее устройство определяет содержание кДНК в каждой точке микрочипа, а программа

Таблица 3. Исследование экспрессии 65 биомаркеров как генов-кандидатов боли					
№ п/п	Ген, символ/название	№ п/п	Ген, символ/название	№ п/п	Ген, символ/название
1	GNG7 G Protein subunit gamma 7	23	CLSPN Claspin	45	HLA-DQB1 Major histocompatibility complex, class II, DQ Beta 1
2	CNTN1 Contactin 1	24	COL2A1 Collagen type II alpha 1 chain	46	LOXL2 Lysyl oxidase like 2
3	LY9 Lymphocyte antigen 9	25	HLA-DQB1 Major histocompatibility complex, class II, DQ beta 1	47	MBNL3 Muscleblind like splicing regulator 3
4	CCDC144B Coiled-coil domain containing 144B (pseudogene)	26	Hs.554262	48	PTN Pleiotrophin
5	GBP1 Guanylate binding protein 1	27	PIK3CD Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit delta	49	RALGAP2 Ral GTPase activating protein catalytic alpha subunit 2
6	MFAP3 Microfibril associated protein 3	28	SVEP1 Sushi, von Willebrand factor type A, EGF And pentraxin domain containing 1	50	YBX3 Y-Box binding protein 3
7	CASP6 Caspase 6	29	TNFRSF11B TNF receptor superfamily member 11b	51	ZNF441 Zinc finger protein 441
8	COMT Catechol-O-methyltransferase	30	ZNF91 zinc finger protein 91	52	CCND1 Cyclin D1
9	RAB33A RAB33A, member RAS oncogene family	31	CDK6 Cyclin dependent kinase 6	53	CDK6 Cyclin-dependent kinase 6
10	ZYX Zyxin	32	EDN1 Endothelin 1	54	COMT Catechol-O-methyltransferase
11	MTERF1 Mitochondrial transcription termination factor 1	33	PPFIBP2 PPFIA binding protein 2	55	HTR2A 5-Hydroxytryptamine receptor 2A
12	COL27A1 Collagen type XXVII alpha 1 chain	34	DCAF12 DDB1 and CUL4 associated factor 12	56	NF1 Neurofibromin 1
13	HRAS HRas protooncogene, GTPase	35	DNAJC18 DnaJ heat shock protein family (Hsp40) member C18	57	SHMT1 Serine hydroxymethyltransferase 1
14	CALCA Calcitonin related polypeptide alpha	36	HLA-DRB1 Major histocompatibility complex, class II, DR Beta 1	58	TSPO Translocator protein
15	Protein phosphatase 1 regulatory inhibitor subunit 14B	37	SEPT7P2 Septin 7 pseudogene 2	59	DENND1B DENN domain containing 1B
16	ASTN2 Astrotactin 2	38	VEGFA Vascular endothelial growth factor A	60	MCRS1 Microspherule protein 1
17	ELAC2 ElaC ribonuclease Z 2	39	WNK1 WNK lysine deficient protein kinase 1	61	OSBP2 Oxysterol binding protein 2
18	HLA-DQB1 Major histocompatibility complex, class II, DQ beta 1	40	PBRM1 Polybromo1	62	FAM134B Family with sequence similarity 134 member B
19	PNOC Prepronociceptin	41	SFPQ Splicing factor proline and glutamine rich	63	ZNF429 Zinc finger protein 429
20	TCF15 Transcription factor 15 (Basic helix-loop-helix)	42	PHC3 Polyhomeotic homolog 3	64	SMURF2 SMAD specific E3 ubiquitin protein ligase 2
21	TOP3A Topoisomerase (DNA) III alpha	43	CCDC85C Coiled-coil domain containing 85C	65	HLA-DQB1 Major histocompatibility complex, class II, DQ beta 1
22	LRRC75A Leucine rich repeat containing 75A	44	GSPT1 G1 To S phase transition 1		

соотносит его с названием гена, представленного данной точкой. Результатом ДНК-микрочипового исследования является матрица из точек, интенсивность которых прямо пропорциональна активности соответствующих генов (рис. 3).

А. Niculescu и соавт. исследовали экспрессию 65 маркеров как генов-кандидатов боли (табл. 3). У некоторых из этих биологических маркеров отмечается усиление экспрессии при сильной боли (гены риска), а у других – снижение экспрессии (защитные гены или болеутоляющие гены).

В работе удалось идентифицировать биомаркеры экспрессии генов, которые прогнозируют боль у пациентов. Наиболее убедительные данные в отношении как потенциальных предикторов боли, так и наличия признаков причастности к боли

были собраны для следующих биомаркеров: GNG7, CNTN1, LY9, CCDC144B, GBP1 и MFAP3.

Выводы

Проблема боли занимает в медицине центральное место. До последнего времени в оценке уровня боли врачам приходилось полагаться только на жалобы пациента и его поведение. Разработанный учеными из США метод объективно предоставляет врачу информацию относительно боли, которую испытывает пациент. Данный метод основан на анализе большой панели биомаркеров с применением технологии Microarray. Для этого из образца крови пациента выделяют РНК (рибонуклеиновую кислоту) и анализируют с использованием специального биочипа. При компьютерной обработке сравнивают картину

экспрессии генов с соответствующими эталонами. В результате происходит оценка уровня боли и классификация ее типа. Кроме этого предлагается лекарственный препарат, который в данной ситуации может стать болеутоляющим. Это исследование имеет огромное значение для пациентов, которым назначают сильные опиоидные препараты, вызывающие привыкание, что в конечном итоге приводит к низкой эффективности таких средств. Благодаря этой научной работе, в ближайшее время болеутоляющие препараты можно будет назначать на основе анализа крови, а обнаруженные биомаркеры сопоставлять с возможными вариантами лечения для максимальной эффективности терапии.

Список литературы находится в редакции.



Рис. 3. Принцип измерения уровня экспрессии РНК для каждого гена (гибридизация мРНК с зондом – комплементарной ДНК последовательностью, закрепленной на чипе)

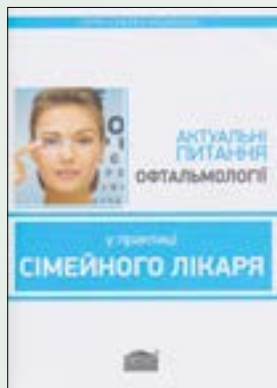
До уваги фахівців



Стан тканин пародонта та слизової оболонки порожнини рота на тлі лімфогранулематозу / Л.Ф. Каськова, І.Ю. Ващенко; Укр. мед. стоматол. акад. МОЗ України. – Полтава: Укрпромторгсервіс, 2018. – 114 с.: табл.

У численних дослідженнях доведено, що частота стоматологічної патології, такої як захворювання тканин пародонта, зростає на тлі загальносоматичної патології. Не є винятком і онкогематологічні захворювання. У монографії висвітлені питання епідеміології, етіології та патогенезу хвороб тканин пародонта і слизової оболонки порожнини рота у дітей на тлі лімфогранулематозу. Розглянуто аспекти клінічних проявів, новітніх методів діагностики, патогенетичної та етіотропної терапії. На підставі численних власних досліджень подано обґрунтовані схеми лікування цієї патології.

Видання рекомендоване для лікарів-стоматологів, викладачів стоматологічних факультетів вищих медичних навчальних закладів, студентів, лікарів-інтернів, клінічних ординаторів.



Актуальні питання офтальмології у практиці сімейного лікаря: навчально-методичний посібник для лікарів-інтернів і лікарів-слухачів закладів (факультетів) післядипломної освіти / Ю.В. Вороненко [та ін.]; за ред. Ю.В. Вороненка [та ін.]; Нац. мед. акад. післядиплом. освіти ім. П.Л. Шупика, Ін-т сімейн. медицини. – К.: О.Ю. Заславський, 2018. – 257 с.: табл., іл. – (Сімейна медицина).

(Сімейна медицина).

У посібнику головну увагу приділено захворюванням, що найчастіше зустрічаються в повсякденній роботі лікаря первинного рівня надання медичної допомоги, а саме: захворюванням та ураженням допоміжного апарату ока, передньої частини очного яблука, змінам функціональності органа зору при загальних захворюваннях організму (ВІЛ/СНІДі, туберкульозі, пухлинах головного мозку та ін.). Розглядаються методи їх діагностики та надання невідкладної допомоги, значну увагу приділено виробленню практичних навичок, якими має володіти лікар загальної практики – сімейної медицини.

Автори намагалися оптимально відобразити завдання сімейного лікаря в наданні офтальмологічної допомоги. Посібник побудовано так, щоб зручно й швидко можна було знайти відповіді на конкретні запитання.



Нейротоксикологія: морфологічні аспекти: монографія / С.Б. Геращенко [та ін.]. – Івано-Франківськ: видавець Г.М. Кушнір, 2018. – 469 с.: табл., іл.

Монографію присвячено проблемам впливу на людину потенційно токсичних речовин – нейротоксикантів ртуті, свинцю, кадмію та протипухлинного препарату паклітакселу. Розглянуто морфологічні

аспекти патогенезу ртутної інтоксикації, участь і роль антиоксидантів у профілактиці нейроінтоксикації. Проаналізовані особливості та механізми токсичної дії свинцю, розглянуті теоретичні та прикладні аспекти



НАЦІОНАЛЬНА НАУКОВА МЕДИЧНА
БІБЛІОТЕКА УКРАЇНИ

проблеми профілактики сатурнізму. Досліджено нейротоксичні ефекти наночастинок сульфиду кадмію та солі хлориду кадмію й оцінено цитопротекторну дію препаратів кверцетин і ліпін. Описані паклітаксел-індуковані патоморфологічні порушення функції сидничного нерва та його рухового й чутливого сегментарних центрів.

Для клініцистів є важливими питання профілактики й терапії отруєнь потенційно токсичними хімічними речовинами. Тому в монографії не тільки розглядаються морфологічні аспекти проблеми нейротоксичності, а й запропоновані відповідні методи профілактики та лікування інтоксикацій. Автори впевнені, що дані проведені експериментальних досліджень можуть бути екстрапольовані на людину, і це дозволяє використовувати їх для потреб клінічної медицини.

Рекомендовано науковцям і клініцистам, які цікавляться проблемою впливу на людину потенційно токсичних речовин.



Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / Всеукр. асоц. кардіологів; за ред. В.М. Коваленка [та ін.]. – 3-є вид., переробл. і допов. – К.: Моріон, 2018. – 223 с.: іл., табл.

Стандарти Всеукраїнської асоціації кардіологів створені з метою вдосконалення діагностики та лікування осіб із серцево-судинними захворюваннями і відповідають вимогам міжнародних рекомендацій щодо розроблення настанов і протоколів діагностики та лікування на основі доказової медицини. У стандарти включено сучасні положення, які довели свою ефективність протягом тривалого періоду їх застосування у світовій клінічній практиці.

Видання включає міжнародну термінологію та класифікації захворювань органів кровообігу, приклади формулювання діагнозу та неперервність діагностики та лікування між первинною та спеціалізованими ланками надання медичної допомоги. Окремий розділ висвітлює стандарти надання медичної допомоги хворим із серцево-судинними ускладненнями, зумовленими дією протипухлинних препаратів і променевої терапії.

Книга призначена для широкого кола фахівців.



Паліативно-хоспісна опіка: позамедичні багатовимірні аспекти = Paliatywno-hospicjum opieka: pozamedyczne aspekty wielowymiarowe / наук. ред.: Й. Біннебезель, Г. Католик. – Львів: Укр. католиц. ун-т – Nowa Wies; Wydawnictwo Rolewski, 2018. – 358 с.: табл., іл.

У виданні висвітлено теоретико-методологічні та практичні аспекти сучасної хоспісної опіки в контексті інтеграції наявних крос-культурних напрацювань.

Українська частина представлена даними наукових досліджень щодо соціально-психологічних аспектів надання ритуальних послуг, синдрому госпіталізації у підлітків із психосоматичними захворюваннями,

Бібліотека онколога

нефармакологічних методів оцінювання та керування болем в онкохворих дітей.

Досвід польського хоспісного руху висвітлено через описи інтердисциплінарних аспектів паліативно-хоспісної опіки, особливостей опіки над родиною в жалобі, специфіки немедичного догляду за невиліковно хворими дітьми, рекомендації щодо надання немедичної допомоги особам з деменціями тощо.

Формати досліджень у Польщі й Україні відрізняються, що є корисним для науково-практичного обміну досвідом. Пропонована інтеграція мультимодального досвіду науки та практики європейського простору створює можливості для нових напрацювань у сфері хоспісної опіки.



Внутрішньогрудна компресія дихальних шляхів при об'ємних утвореннях межистиння у дітей / О.К. Слепов, О.В. Риженко, К.В. Латишов. – К.: Задруга, 2018. – 287 с.: табл., іл.

Внутрішньогрудна компресія дихальних шляхів у дітей є маловивченим розділом хірургії дитячого віку. Автори наводять анатомо-фізіологічні особливості дихальних шляхів у дітей, етіопатогенез, класифікацію, клінічні прояви, методи діагностики та лікування компресійних уражень дихальних шляхів, зумовлених патологією тимуса, кістами та пухлинами середостіння.

Представлено рідкісні клінічні випадки операцій при внутрішньогрудній компресії дихальних шляхів пухлинного генезу різного морфологічного походження, серед яких і досвід хірургічного лікування ускладненої ентогенної кісти середостіння у новонародженого. У практиці дитячого хірурга можуть спостерігатися випадки виявлення внутрішньогрудної компресії дихальних шляхів злоякісного пухлинного генезу, і в монографії представлено лікувальну тактику при таких ситуаціях.

Монографія стане корисною як для науковців, так і для клініцистів: дитячих хірургів, педіатрів, сімейних лікарів, пульмонологів, ендокринологів, онкологів, лікарів променевої діагностики, анестезіологів та ін.



Современные методы диагностики и лечения рака молочной железы: монография / Р.К. Ташиев, И.В. Абраменко. – К.: А.Ю. Заславский, 2018. – 264 с.

В монографии приведены краткие сведения о хирургической анатомии молочной железы, факторах риска, которые могут привести к развитию рака органа, и современные методы диагностики этого системного заболевания, в том числе иммуногистохимические и молекулярно-генетические (с учетом классификации по TNM 7-го издания).

Среди современных методов лечения, помимо их результативности, обсуждается место органосохраняющего и реконструктивного хирургического лечения, а также приводятся различные схемы рентгено-, химио-, гормоно- и иммунотерапии в комплексном и комбинированном лечении рака молочной железы. Особый интерес представляют разделы, где приведены данные об эффективности применения криохирургии и криоаутовакцинации.

Монография будет полезна для врачей клинических специальностей, занимающихся патологией молочной железы.

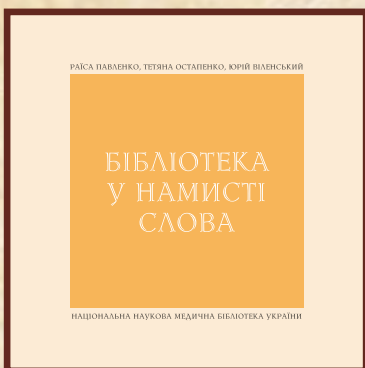
І.В. Пасько, к. істор. н., доцент, Київський національний університет імені Тараса Шевченка

Історія Храму медичної літератури відтворена в новій книзі

*Єдине, що вам абсолютно необхідно знати,
це місце розташування бібліотеки.*

Альберт Ейнштейн

Цей афористичний вислів ученого, розміщений на офіційному сайті Національної наукової медичної бібліотеки України, привертає увагу своєю влучністю. Справді, ця бібліотека заслуговує на те, щоб знали не тільки місце її розташування, рідкісні фонди літератури, які репрезентують всі напрями медичної освіти та науки, а й її історію та діяльність.



Спроба показати все різноманіття життя бібліотеки очима її читачів за допомогою їх думок і висловлювань про значення цього науково-освітнього осередку в їх професійному і загальнокультурному становленні здійснена в книзі «Бібліотека у намісті слова» (Павленко Р.І., Остапенко Т.А., Віленський Ю.Г. Бібліотека у намісті слова. — К.: ФОП Коляда О.П., 2018. — 288 с.).



Її автори — Раїса Павленко, директор цієї унікальної книгозбірні, Тетяна Остапенко, її заступниця і провідний науковець закладу, і відомий київський історик медицини Юрій Віленський — взяли за основу видання, окрім офіційних документів і численних раритетних фотографій, книгу відгуків почесних читачів, іноземних відвідувачів і шанувальників бібліотеки, яка була започаткована понад 50 років тому і містить понад 500 записів. Перелік імен, зміст відгуків і нотаток вражають. Фактично це своєрідний соціокультурний літопис, дайджест, у якому окреслено не тільки роль і значення київської книгозбірні у професійному становленні провідних представників української медичної спільноти, а й роздуми про неї авторитетних вчених, відомих митців, письменників, визначних громадських, державних,

військових і політичних діячів, у тому числі й іноземних.

З глибокою повагою і любов'ю авторами книги написаний цілий блок біографічних нарисів про кожного із дописувачів у книзі відгуків. Ці невеличкі науково-художні есе, насичені рідкісною інформацією, доступною лише історикам медицини і досвідченим бібліофілам, формують своєрідну енциклопедію української медичної біографістики. З них, зокрема, довідуємось, що у Національній науковій медичній бібліотеці працювали представники цілих династій вчених-медиків, у її фондах зберігаються дисертаційні дослідження та монографії, які визнані видатними досягненнями і відкриттями у медичній науці. У книгозбірні трудилися або брали участь у різноманітних науково-освітніх і культурно-мистецьких заходах яскраві особистості, які гідно репрезентують українську еліту.

Серед тих, хто залишив свої враження від відвідування бібліотеки й участі у спільних науково-освітніх проектах разом з її співробітниками, — колеги та громадські й політичні діячі з багатьох країн світу:



Канади, США, Австралії, Великої Британії, Франції, Польщі, Монголії, Латвії, Білорусі.

Зміст книги гармонійно поєднано з художнім оформленням і поліграфічним виконанням. Художні фотографії в книзі, точніше — авторські фотосюжети, — це особливе достоїнство видання. Професійна фотозйомка прекрасних старовинних інтер'єрів бібліотеки відтворює



історичну атмосферу Терещенківської садиби, в якій вже майже 90 років розміщена бібліотека.

Завдяки високохудожнім фотоілюстраціям, вдалому вибору ракурсу зйомки



різних залів, стелажів з книгами, раритетних колекцій і депозитарних книгосховищ книга як інтелектуальний твір крім свого прямого, науково-освітнього призначення набуває естетичного і мистецького значення. Фотоматеріал стає наочним джерелом цінної інформації. Він висвітлює старовинні фоліанти і сучасні видання, а також цілу низку тематичних книжкових виставок і новітніх надходжень періодичних видань, які систематично організовуються співробітниками бібліотеки впродовж багатьох років. Окремий розділ, ілюстрований яскравими фотоколажами, присвячений колекції книг Польської бібліотеки імені Збігнева Релігі,

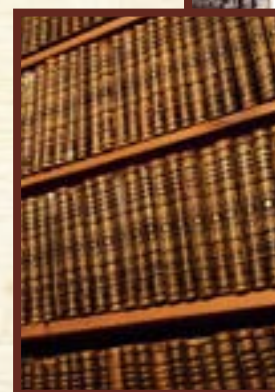
третьою у світі після Римської та Паризької. Вона була створена в структурі київської книгозбірні за сприяння польських колег 2016 року. Її фонд налічує понад 6000 примірників книг польською та англійською мовами.

У книзі відображена технологічна інтеграція бібліотеки в сучасне інформаційне суспільство. З 2002 року в київській книгозбірні діє інформаційно-комп'ютерний центр, який було відкрито завдяки безкорисливій матеріальній допомозі міжнародного ротарійського руху (Ротарі-клубів Німеччини, Австралії, України), а також австралійської фундації допомоги дітям Чорнобиля. Це дозволило медичним працівникам України істотно розширити доступ до найсучаснішої світової інформації, сприяло покращенню медичного обслуговування та стало важливим кроком бібліотеки на шляху до створення інформаційно-комунікативного центру медичної галузі.

Чітка злагодженість у діяльності підрозділів бібліотеки, її постійний розвиток відповідно до вимог часу і головне — надзвичайна аура привітності, поваги до інтелектуальної праці та небайдужість до різноманітних напрямів наукових і творчих зацікавлень своїх читачів є пріоритетами роботи цього науково-освітнього та культурного закладу. Безсумнівна заслуга у здобутті бібліотекою високого авторитету та визнання в середовищі української наукової та освітянської інтелігенції належить її керівнику, натхненнику численних

оригінальних ідей і організатору громадсько-культурних заходів, Березині київської книгозбірні впродовж понад 40 років — Раїсі Іванівні Павленко та згуртованому нею колективу однодумців. Її самовіддана діяльність значною мірою визначила

долю бібліотеки, її почесне місце у свідомості українського медичного товариства і сприяла високому авторитету Національної наукової медичної бібліотеки поза межами України.



Новый тест isoPSA™ для определения риска развития рака предстательной железы

Рак предстательной железы (РПЖ) является второй по распространенности причиной злокачественных новообразований у мужчин во всем мире и четвертым наиболее часто встречающимся видом рака в целом [1, 2]. В США и ряде стран Европы (Швеция, Норвегия) РПЖ занимает 1-е место в структуре онкологической заболеваемости. Ежегодно регистрируется более 1 100 000 новых случаев РПЖ и около 300 000 летальных исходов от данной патологии [3]. Количество заболевших возрастает примерно на 3% каждый год и к 2030 году может увеличиться в 2 раза по сравнению с нынешним. Факторами риска развития РПЖ являются пожилой возраст, семейный анамнез, расовая принадлежность, мутация генов, особенности питания, повышение уровня инсулиноподобного фактора роста. В то же время имеются доказательства, что курение, злоупотребление алкоголем, инфекции, передающиеся половым путем, вазэктомия не оказывают модифицирующего влияния на вероятность возникновения РПЖ.

Для диагностики РПЖ и дальнейшего эффективного лечения используются лабораторные тесты. Наиболее часто применяемые в медицинской практике тесты представлены в таблице.

Простатспецифический антиген (PSA) представляет собой гликопротеин с молекулярной массой 34 кДа, который содержит 237 аминокислот и секретируется эпителиальными клетками предстательной железы для разжижения семенной жидкости. PSA, также известный как калликреин человека 3, относится к семейству протеаз, которые кодируются кластером генов, расположенных в области 300 kb хромосомы 19q13.41. Впервые был описан М. Нага и соавт. [10] как маркер спермы человека для судебно-медицинских экспертиз. Позже было обнаружено, что он присутствует в доброкачественной гиперплазированной и малигнизированной ткани простаты [11]. По данным исследований, проведенных в Мемориальном институте Розуэлла, PSA можно определить в сыворотке крови человека, его концентрация у мужчин с раком предстательной железы повышается [12, 13]. В середине 1980-х годов

появились данные о том, что PSA превосходит по своей диагностической значимости простатическую кислотную фосфатазу при мониторинге РПЖ после лечения [14]. В 1986 г. определение PSA утверждено Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) в качестве лабораторного теста для наблюдения за пациентами с РПЖ. С начала 1990-х годов в нескольких исследованиях было показано, что уровень PSA сыворотки крови (порог нормальной концентрации 4,0 нг/мл) может быть полезным инструментом для скрининга РПЖ [15-18]. PSA до сих пор остается единственным сывороточным маркером для ранней диагностики онкологических заболеваний [19].

Однако следует отметить, что PSA не является специфичным маркером опухолевого процесса, а его уровень отражает скорее общий объем ткани предстательной железы. Поэтому PSA считается маркером, специфичным для органа, но не специфичным для рака и, следовательно, не может использоваться с целью дифференциальной диагностики РПЖ от доброкачественной гиперплазии

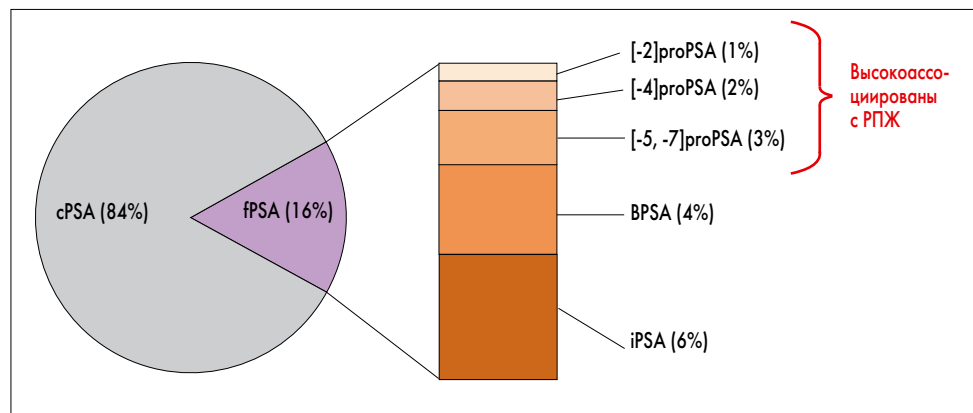


Рис. 2. Разделение свободного PSA на изоформы ([-5, -7]proPSA, [-4]proPSA, [-2]proPSA, BPSA, iPSA) в сыворотке крови при РПЖ с общим уровнем PSA 4-10 нг/мл

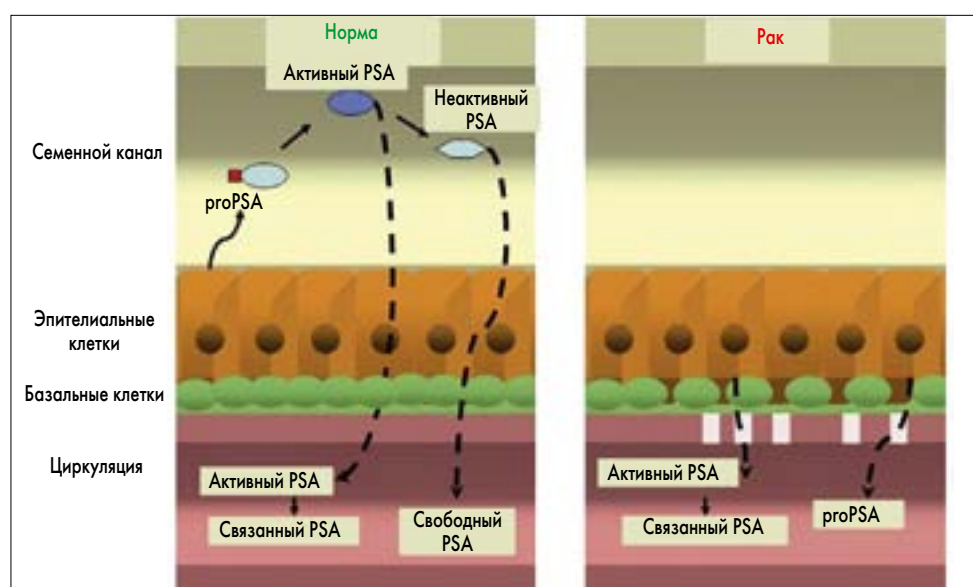


Рис. 3. Модель синтеза PSA в норме и при РПЖ

Тест	Компания-производитель	Материал	Биомаркеры	Чувствительность (%)	Специфичность (%)
PSA (общий и свободный)	Разные производители	Сыворотка крови	Общий PSA (tPSA), свободный PSA (fPSA)	86	33
PCG-3 (Prostate CAncer Gene 3) [4]	Hologic (США)	Моча	Коэффициент PCG3 и экспрессия PSA	77	57
PHI (Prostate Health Index) – индекс здоровья простаты [5, 6]	Beckman Coulter (США)	Сыворотка крови	Уровни iPSA, fPSA, [-2]proPSA, [-2]proPSA/ fPSA × iPSA	85	45
OPKO 4Kscore [7, 8]	OPKO Health (США)	Сыворотка крови	Уровни iPSA, fPSA, iPSA (интактный PSA), калликреин-связанный пептидаза 2 человека	76	46

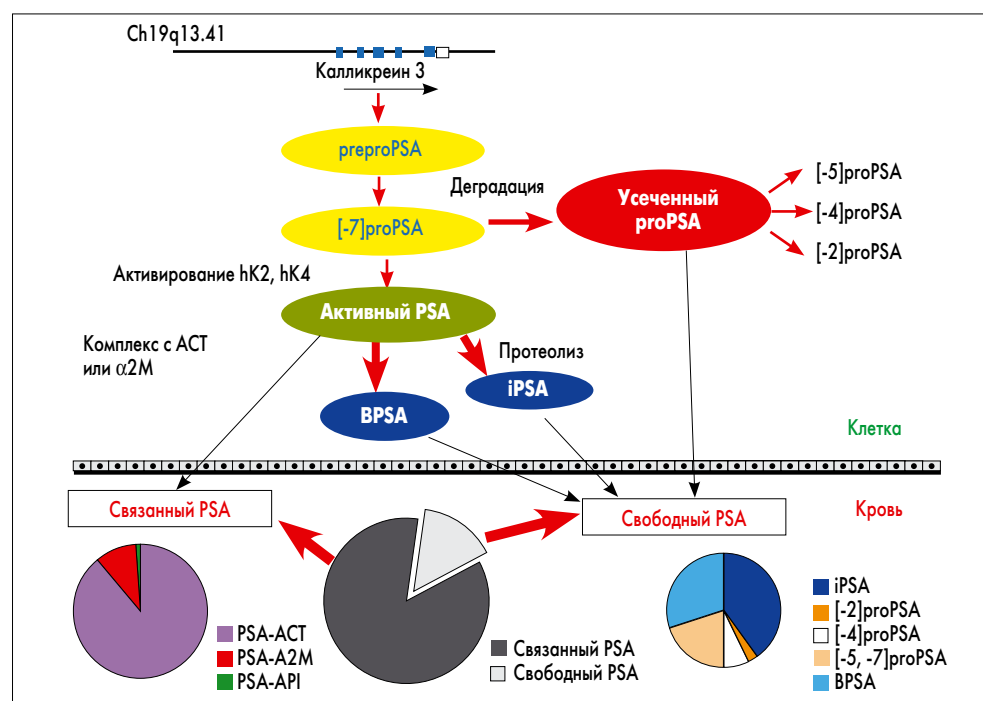


Рис. 1. Синтез PSA и его изоформы

предстательной железы или простатита. Кроме того, повышение уровня PSA может наблюдаться в случае манипуляций с предстательной железой, биопсии предстательной железы, установки мочевого катетера [20, 21].

Был предложен ряд модификаций определения уровня PSA, направленных на улучшение характеристик данного исследования. Для повышения точности диагностики М. Benson и соавт. [22] описали концепцию плотности PSA (PSAD) как отношение концентрации PSA к объему предстательной железы. Расчет изменений уровня PSA во времени впервые предложили Н. Carter и соавт. [23], а соотношение свободного PSA (FreePSA) и его общего уровня (Total PSA) – А. Prestigiacomo и соавт. в 1995 г. [24]. Однако ни одна из предложенных модификаций не способствовала существенному улучшению результатов скрининга.

Изоформы PSA. В сыворотке крови PSA присутствует в нескольких разных формах, которые являются ферментативно неактивными. Эти формы можно классифицировать на две основные категории: комплексный PSA (cPSA) и свободный PSA.

Доля cPSA составляет 60-95% от общего PSA в сыворотке крови. 60-90% cPSA связано с ингибиторами протеазы сыворотки, такими как альфа-1-химотрипсин (PSA-ACT), 10-20% – с альфа-2-макроглобулином (PSA-A2M) и 1-5% – альфа-1-ингибитором протеазы (API; рис. 1).

Доля свободного PSA составляет 5-33% от общего PSA в сыворотке крови. Он состоит из 3 разных форм, каждая из которых является ферментативно неактивной. Одна из них называется предшественником PSA (proPSA), или прекурсором PSA (pPSA). Эта форма имеет тесную связь с раком предстательной железы [25]. Две другие формы – BPSA («доброкачественный» продукт протеолиза нативного зрелого PSA) и iPSA (интактный) – ассоциированы с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (рис. 2).

В нормальной секреторной эпителиальной ткани предстательной железы изоформа proPSA секретируется в семенной канал,

после чего образуется активный PSA. После протеолиза активный PSA становится неактивным (iPSA). Фракции активного PSA и iPSA диффундируют в периферический кровоток. При РПЖ происходит потеря базальных клеток, повышение проницаемости базальной мембраны и нарушение нормальной структуры канала. Это приводит к относительному увеличению уровней связанного PSA и proPSA, а также других изоформ PSA в сыворотке крови (рис. 3).

В настоящее время доказано, что proPSA, включая [-5, -7]proPSA, [-2]proPSA, присутствуют в сыворотке крови мужчин с РПЖ [26]. Было показано, что определение концентрации proPSA в сыворотке крови мужчин с РПЖ улучшает специфичность выявления рака. Повышение уровня этой формы PSA очень важно, так как более высокая специфичность означает уменьшение ложноположительных результатов и количества процедур биопсии у мужчин с увеличенным уровнем PSA без РПЖ.

Метод isoPSA. Определение структурных изменений PSA, таких как свободный PSA (означает различия во взаимодействии с альфа-1-антихимотрипсином) и proPSA (специфические изоформы PSA), имеет более высокую диагностическую точность, чем измерение только общего PSA. Однако молекулярная эволюция рака может привести к изменениям структурных изоформ биомаркера у одного и того же пациента и наличию разных изоформ у отдельных пациентов. Поэтому диагностическая точность определения этих структурно измененных белков PSA имеет свои ограничения. Например, отсутствие идеальной чувствительности нового поколения тестов, таких как PHI и 4Kscore, может объясняться тем, что с их помощью измеряют лишь некоторые известные изоформы PSA, которые являются информативными в случае присутствия у данного пациента в данный момент времени. Поскольку множество изоформ PSA невозможно измерить в рутинных лабораторных тестах [27, 28], был предложен новый метод, в основе которого лежит

определение изоформ PSA в конкретном образце.

В 2017 г. E. Klein и соавт. [29] описали первоначальный клинический опыт с использованием isoPSA™, ранее известный как PSA/SIA (Solvent Interaction Analysis) [30] для обнаружения РПЖ. Тест isoPSA™ основан на способности анализа дифференцировать многочисленные структурные изоформы PSA в крови. Тест isoPSA™ выполняли в мультицентровом проспективном исследовании у американских мужчин, которым была показана биопсия простаты на основании клинических критериев.

Первичной конечной точкой исследования была оценка способности isoPSA™ отличать пациентов с раком, подтвержденным биопсией, от пациентов без рака. Оценивалась также точность теста isoPSA™ в дифференцировании высокозлокачественного рака (≥7 баллов по шкале Глисона), менее злокачественного рака (6 баллов по шкале Глисона) и доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

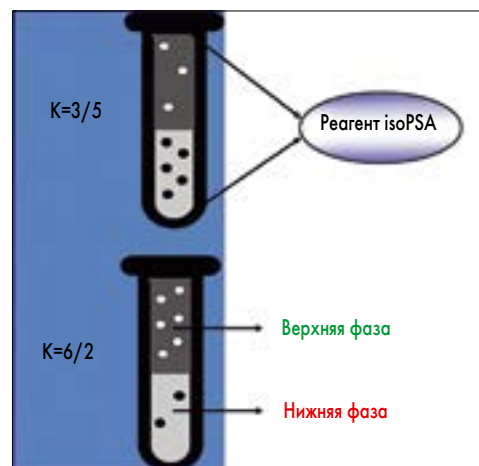


Рис. 4. Измерение концентрации общего и свободного PSA в верхней и нижней фазе для дифференцирования структурных изоформ PSA в крови

Методика лабораторного исследования isoPSA™. Новый тест isoPSA™ основан на использовании запатентованного растворителя на водной основе для обнаружения изменений в структуре изоформ PSA. При проведении теста образцы плазмы крови добавляют в пробирки с реагентом isoPSA™. Далее пробирки встряхивают и центрифугируют. Процедура измерения состоит из двух этапов:

1. Разделение образцов плазмы крови в двухфазной системе (реагент isoPSA™ RUO, Cleveland Diagnostics, Inc.).
2. Измерение концентрации свободного и общего PSA в каждой из двух фаз (соответственно верхняя и нижняя фазы) с применением метода ELISA (рис. 4).

После измерения концентрации свободного и общего PSA определяется параметр K, который рассчитывается следующим образом:

$$K = \frac{[\text{общ. PSA}]_{\text{нижняя фаза}} - [\text{своб. PSA}]_{\text{нижняя фаза}}}{[\text{общ. PSA}]_{\text{верхняя фаза}} - [\text{своб. PSA}]_{\text{верхняя фаза}}} = \frac{[\text{комплекс PSA}]_{\text{нижняя фаза}}}{[\text{комплекс PSA}]_{\text{верхняя фаза}}}$$

Показатель K является метрическим коэффициентом и не связан непосредственно с соответствующим уровнем PSA в сыворотке крови за исключением того, что K и концентрация PSA увеличены при раке. Параметр K может использоваться непосредственно для

классификации пациентов путем бинарного анализа (например, рак присутствует или отсутствует) или при преобразовании логистической регрессии в индивидуальный возможный риск для пациента. K — это уникальный структурный индекс, который обеспечивает ортогональную информацию, независимую от уровня экспрессии абсолютного уровня PSA в сыворотке крови и может использоваться отдельно или в сочетании с другими параметрами в вероятностных моделях, основанных на одном и том же базовом анализе isoPSA™.

Так, в многомерной модели для пациентов с РПЖ (≥7 баллов по шкале Глисона) и с доброкачественной гиперплазией (6 баллов по шкале Глисона) при использовании вероятностного параметра (KP) была идентифицирована когорта пациентов с очень низкой вероятностью рака (KP <15%). В этой же модели KP >64% идентифицирована вторая группа пациентов с высоким риском развития РПЖ. Для промежуточной группы с 15% < KP <64%, результаты показывают, что при применении теста isoPSA™ можно значительно снизить частоту ненужных биопсий почти на 50% (рис. 5).

Выводы

PSA не является специфичным маркером опухолевого процесса, а его уровень отражает общий объем ткани предстательной железы.

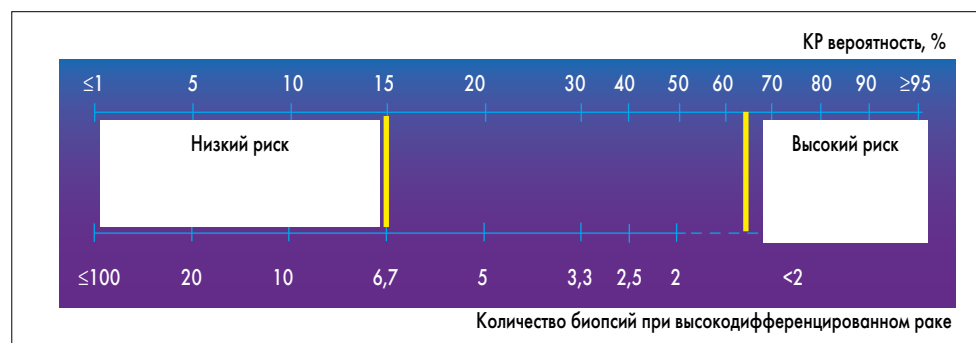


Рис. 5. Вероятностная клиническая интерпретация риска развития РПЖ с помощью теста isoPSA™

Концентрация PSA увеличивается не только при онкологическом поражении предстательной железы, но и при многих других физиологических и патологических состояниях. Статистические данные свидетельствуют о низкой выявляемости РПЖ на начальных стадиях. Имеющиеся в настоящее время биомаркеры РПЖ основаны на корреляции между их концентрацией в сыворотке крови/моче (белок или мРНК) с наличием или отсутствием заболевания. Такая клиническая информация, как объем предстательной железы и данные пальцевого ректального исследования, используются дополнительно с целью улучшения диагностической эффективности этих тестов. Однако клиническая польза этих тестов ограничивается тем, что на концентрацию биомаркеров всегда будут влиять физиологические процессы, не связанные с раком (например, воспаление или относительно низкая специфичность к фенотипу рака). Кроме того, гистологическая гетерогенность РПЖ обычно ограничивает чувствительность тестов при применении только одного биомаркера, исключая при этом другие, которые могут указывать на наличие патологии. Преимущество теста isoPSA™ заключается в том, что при его помощи можно определить все изоформы PSA в одном анализе, а результаты не зависят от уровня общего PSA. При получении уникального метрического параметра K можно четко различать структурные изменения белка PSA, что в дальнейшем коррелирует с наличием или отсутствием рака. Тест isoPSA™ может иметь весомое значение в таких важных клинических вопросах, как дальнейшее наблюдение за пациентами после лечения. Методология, используемая в анализе isoPSA™, представляет собой значительный отход от традиционных способов определения биомаркеров в крови и может быть применима для повышения диагностической ценности других биомаркеров рака.

Список литературы находится в редакции.



ПЕРЕДПЛАТА НА 2019 РІК!

Здоров'я України

Шановні читачі!

Передплатити наші видання Ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» чи в редакції «Видавничого дому «Здоров'я України».

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;
- повідомити адресу доставки у зручний для Вас спосіб: тел./факс відділу передплати: +380 (44) 364-40-28, (29); поштою: «Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2, 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 3 місяці – 375 грн;
- на 6 місяців – 750 грн;
- на 12 місяців – 1500 грн.

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2.
e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 38419790, р/р 26000628915800
у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005



www.health-ua.com

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 – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»

Передплатний індекс – 37635

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 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 – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»

Передплатний індекс – 37634

Періодичність виходу – 5 разів на рік

Вартість передплати на рік – 425 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Педіатрія»

Передплатний індекс – 37638

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»

Передплатний індекс – 37639

Періодичність виходу – 6 разів на рік

Вартість передплати на рік – 510 грн, на півріччя – 255 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»

Передплатний індекс – 37633

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»

Передплатний індекс – 37631

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія»

Передплатний індекс – 49561

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»

Передплатний індекс – 86683

Періодичність виходу – 3 рази на рік

Вартість передплати на рік – 255 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

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

03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2.

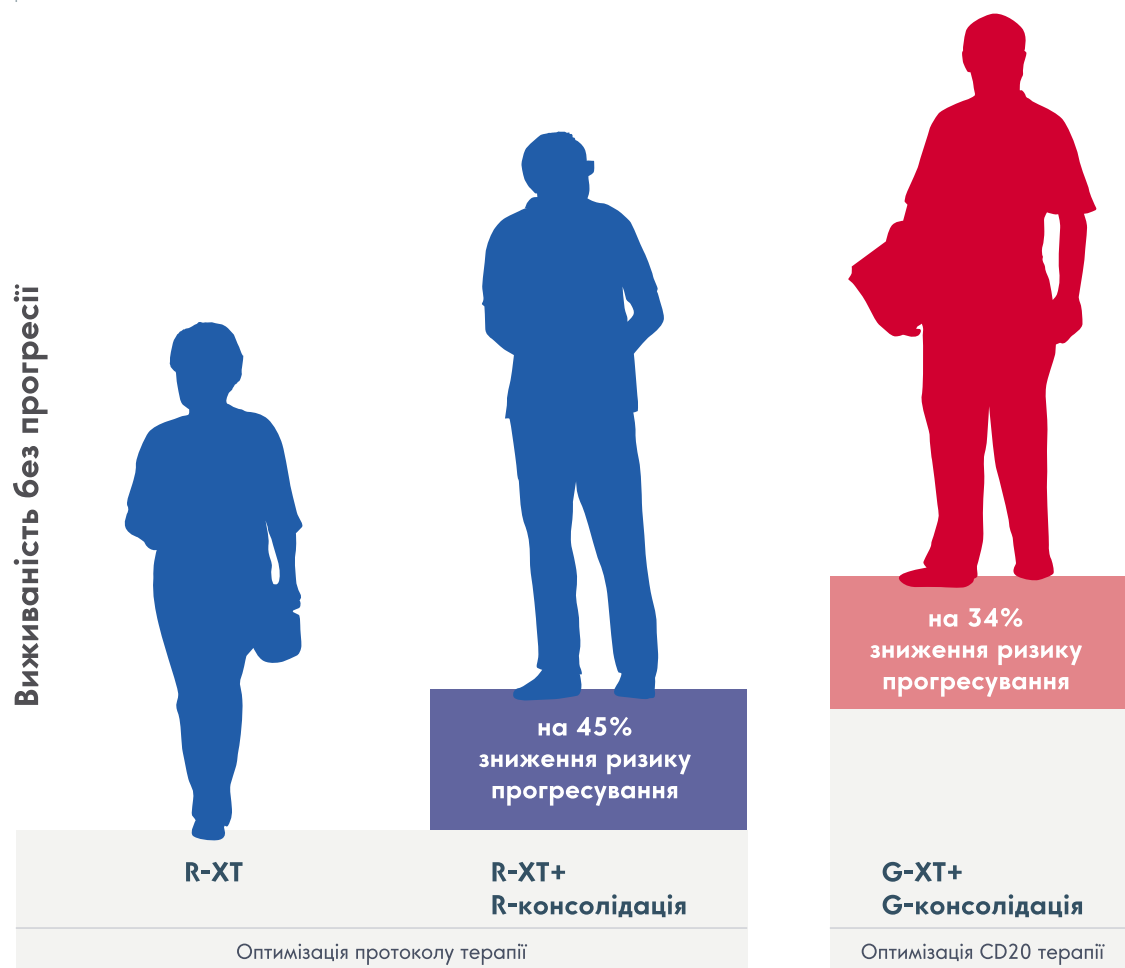
Тел./факс відділу передплати +380(44) 364-40-28(29); e-mail: podpiska@health-ua.com

ЄДРПОУ 38419785, р/р 26007628853200 в ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

НАША АДРЕСА: «Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2
Відділ передплати: +380 (044) 364-40-28, e-mail: podpiska@health-ua.com, www.health-ua.com

ГАЗІВА® – ТЕПЕР СХВАЛЕНА У 1 ЛІНІЇ ТЕРАПІЇ ФЛ

Покращення прогнозу для пацієнта



з 3-х пацієнтів з ФЛ, які отримували в 1 лінії терапії режими на основі ритуксимабу і мали рецидив протягом 2-х років, один міг би залишатись в ремісії, якби отримав в 1 лінії терапії ГАЗІВА® + ХТ

Консолідує терапію ФЛ ритуксимабом у пацієнтів, які відповіли на індукцію ритуксимаб+ХТ, зменшує ризик прогресії або смерті в порівнянні зі спостереженням (дослідження PRIMA)⁴. ГАЗІВА®+ХТ з наступною консолідацією надалі збільшує виживаність без прогресії в порівнянні з аналогічним ритуксимаб-вмісним режимом (дослідження GALLIUM)²

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ГАЗІВА® (GAZYVA®)

Склад: 1 флакон містить 1000мг/40мл обінутузумабу. **Фармакотерапевтична група.** Інші антинеопластичні засоби. Моноклональні антитіла. **Показання.** У комбінації із хлорамбуцилом для лікування дорослих пацієнтів з ХЛЛ, які попередньо не отримували лікування та мають супутні захворювання, що унеможлиблює проведення терапії на основі флударабіну у повних дозах. У комбінації з хіміотерапією з подальшою підтримуючою терапією препаратом Газіва при досягненні відповіді показана для лікування пацієнтів з попередньо не лікованою поширеною фолікулярною лімфомою. У комбінації з бендамустином з наступною підтримуючою терапією препаратом Газіва для лікування пацієнтів з ФЛ, які не відповіли на лікування ритуксимабом або захворювання яких прогресувало протягом 6 місяців після лікування ритуксимабом або після комбінованої терапії, що включала ритуксимаб. **Протипоказання.** Реакції підвищеної чутливості до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини. **Особливі групи пацієнтів.** Пацієнти літнього віку. Корекція дози не потрібна. Діти. Дані відсутні. **Вагітність.** Не слід вводити вагітним жінкам. **Годування груддю.** Рекомендувати відмовитися від годування груддю. **Спосіб застосування та дози. При ХЛЛ. Комбінація з хлорамбуцилом. Цикл 1.** Доза 1000 мг, яку вводять протягом 1-го і 2-го дня (або протягом 1-го дня), 8-го і 15-го дня першого 28-денного циклу. **Цикли 2-6.** Доза становить 1000 мг, яку вводять протягом 1-го дня кожного циклу. При ФЛ. Комбінація з бендамустином. **Цикл 1.** Доза -1000 мг, в 1, 8, 15 дні першого 28-денного циклу. **Цикли 2-6.** Доза - 1000 мг, в 1 день кожного 28-денного циклу. **Підтримуюча терапія** - по 1000 мг у монорежимі кожні 2 місяці протягом двох років або до прогресування захворювання. **Побічні реакції.** Дуже часто ($\geq 1/10$): інфекція верхніх дихальних і сечовивідних шляхів, пневмонія, кашель, синусит, нейтропенія, тромбоцитопенія, анемія, біль у лімфатичному вузлі, анемія, артралгія, гіпертермія, астения, інфузійні реакції. Часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) – назофарингіт, герпес, риніт, фарингіт, інфекції легень і сечових шляхів, грип, синдром лізису пухлини, гіперурикемія, депресія, гіперемія очей, фібриляція передсердь, серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, закладеність носа, ринорея, алопеція, свербіж, нічне потіння, екзема, біль у спині, біль в кістках і м'язах, дизурія, нетримання сечі, лейко-нейтропенія, збільшення маси тіла. **Термін придатності.** 3 роки. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцарія.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ГАЗІВА®, затвердженого Наказом МОЗ України №1920 від 22.10.2018.

2. Marcus R. et al. N Engl J Med. 2017 Oct 5;377(14):1331-1344

3. Hiddemann W et al. J Clin Oncol. 2018 Aug 10;36(23):2395-2404

4. Marcus R, et al. J Clin Oncol 2008; 26:4579-4586.

5. Hiddemann W, et al. Blood 2005; 106:3725-3732

6. Trotman J. et al. Hematological Oncology. Vol.35, issue S2. June 2017.

7. Pott C. et al. 58th Annual Meeting of ASH. Dec. 2016; abstr. 613

8. Salles G. et al. The Lancet. Vol 377, issue 9759, P42-51, Jan. 2011.

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

Для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних закладів або спеціалістів охорони здоров'я.

Інформація наведена в скороченому вигляді.

Перед застосуванням уважно ознайомтесь з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу ГАЗІВА®, затверджено Наказом МОЗ України №1920 від 22.10.2018. РС № UA/14232/01/01.

Запит медичної інформації про продукти ТОВ «Рош Україна» ви можете надіслати на електронну адресу: ukraine.medinfo@roche.com

Повідомити про побічні явища під час лікування препаратом ТОВ «Рош Україна» або поскаржитись на якість препарату ви можете за контактним реквізитами офіса або на електронну адресу ukraine.safety@roche.com.

ТОВ «Рош Україна»

м. Київ, вул. П. Сагайдачного, 33.

Тел.: +380 44 354 30 40, факс: +380 44 354 30 41.

www.roche.ua.

GAZYVA®
obinutuzumab

UA/GAZY/1812/0016