



№ 2 (63)
2020 р.
12 000 примірників*
Передплатний індекс 37634

Онкологія

Гематологія

Хіміотерапія



Академік НАН України

Василь Чехун

Внесок ІЕПОР ім. Р.Є. Кавецького
НАН України у зменшення
впливу на здоров'я населення
України наслідків аварії
на ЧАЕС: багаторічний досвід
і сучасні виклики

Читайте на сторінці 14



Доктор медичних наук,
професор

Олексій Ковальов

Сімейні онкологічні синдроми
та гени спадкового раку

Читайте на сторінці 18



Кандидат медичних наук

Ярослав Шпарик

Топ-20 досягнень
2019 року

Читайте на сторінці 22



Доктор медичних наук

Світлана Полякова

Офтальмоонкологія –
зона особливої уваги

Читайте на сторінці 28



Кандидат медичних наук

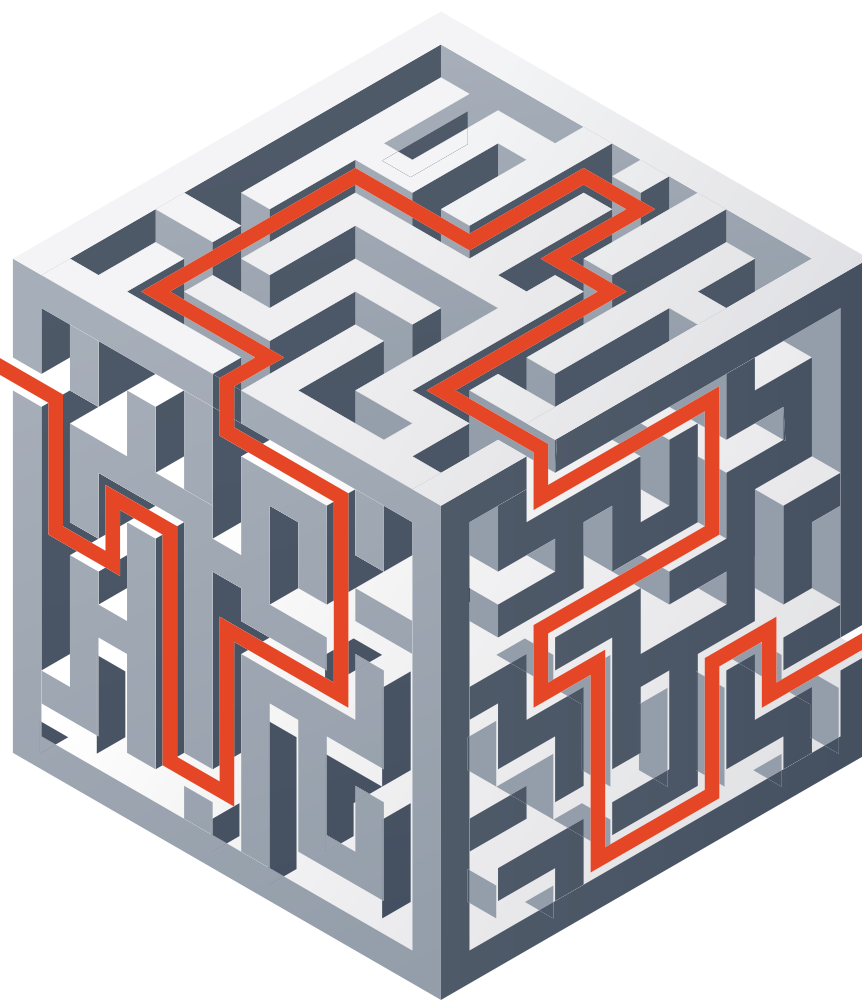
Олег Яковенко

Метастатичне ураження
легень: клінічний випадок
внутрішньопечінкової
холангіокарциноми,
асоційованої з цирозом
та HBV- і HCV-інфекцією

Читайте на сторінці 34



FOUNDATIONONE[®] CDx



КОЖНА ПУХЛИНА УНІКАЛЬНА

FoundationOne CDx надає можливість вибору
індивідуальної схеми лікування відповідно
до молекулярного "портрету" пухлини¹⁻³

1. FoundationOne[®]CDx FDA Approval, 2017. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf17/P170019a.pdf (Accessed November 2018);
2. FoundationOne[®]CDx FDA Approval Press Release, 2017. Available at: <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm587273.htm> (Accessed November 2018);
3. FoundationOne[®]CDx Technical Specifications 2018. Available at: www.rochefoundationmedicine.com/flcdxtech (Accessed November 2018).

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.
Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних закладів та спеціалістів у сфері охорони здоров'я.
Запит медичної інформації про продукти ТОВ "Рош Україна" Ви можете надіслати за електронною адресою: ukraine.medinfo@roche.com.
ТОВ "Рош Україна", 04070, м. Київ, вул. П. Сагайдачного 33, тел. +380 44 354 30 40, факс +380 44 354 30 41, ukraine.medinfo@roche.com, www.roche.ua.



FOUNDATION
MEDICINE[®]



UA/OTHE/191/0016

КІТРУДА®*

БІЛЬШЕ ТЕРАПЕВТИЧНИХ МОЖЛИВОСТЕЙ



У комбінації з хіміотерапією пеметрекседом і препаратом платини показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним неплазматичним недрібноклітинним раком легень (НДРЛ) при відсутності мутацій в гені епідермального фактору росту (EGFR) або кінази анапластичної лімфоми (ALK).



У комбінації з карбоплатином та паклітакселом або наб-паклітакселом показаний як препарат першої лінії для пацієнтів із метастатичним плоскоклітинним НДРЛ.



Монотерапія для лікування пацієнтів із метастатичним НДРЛ у разі, коли пухлини експресують PD-L1 (TPS $\geq$ 1%), що підтверджено валідованим тестом, у разі прогресування захворювання під час або після платиновмісної хіміотерапії. Для пацієнтів з EGFR або ALK геномними абераціями, Кітруда® може призначатися після прогресії на таргетній терапії у відповідності зі стандартами терапії зазначених аберацій.



Як монотерапія першої лінії для пацієнтів з NSCLC, коли пухлини експресують PD-L1 ($\geq$ 1%), що підтверджено валідованим тестом при відсутності мутацій в гені EGFR або ALK та у разі:

- III стадії, якщо пацієнтам не показана хірургічна резекція або остаточна хіміопроменева терапія, або
- метастатичного захворювання.



Лікування пацієнтів з метастатичним дрібноклітинним раком легень з прогресуванням захворювання під час або після хіміотерапії на основі платини і принаймні ще однієї попередньої лінії терапії.



Лікування 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 за відсутності вибору альтернативного лікування, або
- колоректальний рак, що прогресував після лікування фторпіримідіном, оксаліплатином та іринотеканом.



Для лікування пацієнтів з рецидивуючим чи метастатичним плоскоклітинним раком голови та шиї, що прогресує при проведенні чи після проведення платиновмісної хіміотерапії.



Кітруда® у комбінації з платиною та фторурацилом як терапія першої лінії для пацієнтів з метастатичним або нерезектабельним, рецидивуючим плоскоклітинним раком голови та шиї.



В якості монотерапії як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним або нерезектабельним, рецидивуючим плоскоклітинним раком голови та шиї, коли пухлини експресують PD-L1 ($\geq$ 1), що підтверджено валідованим тестом.



У комбінації з акситинібом як препарат першої лінії для пацієнтів з прогресуючим нирково-клітинним раком.



Для лікування пацієнтів з нерезектабельною або метастатичною меланою.



Препарат Кітруда® показаний для ад'ювантної терапії пацієнтів з меланою з ураженням лімфатичного(-их) вузла(-ів) після повної резекції.



Лікування дорослих і дітей із рецидивуючою місцевою поширеною або метастатичною карциною клітин Меркеля (Merkel Cell Carcinoma, MCC).



Показаний для лікування пацієнтів з місцевою прогресуючою або метастатичною уротеліальною карциною, яким не показана цисплатиновмісна хіміотерапія та коли пухлини експресують PD-L1 (Combine Positive Score (CPS) $\geq$ 10), що підтверджено валідованим тестом, або пацієнтів, яким не підходить будь-яка платиновмісна хіміотерапія, незалежно від статусу експресії білка PD-L1.



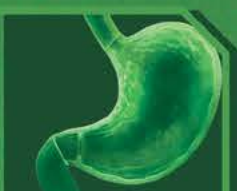
Для пацієнтів з місцевою прогресуючою або метастатичною уротеліальною карциною, у яких захворювання прогресувало при проведенні чи після завершення платиновмісної хіміотерапії, або протягом 12 місяців неоад'ювантної чи ад'ювантної платиновмісної хіміотерапії.



Показаний для лікування дорослих і дітей зі стійкою до лікування класичною лімфомою Ходжкіна або при виникненні рецидиву після 3 або більше ліній терапії.



Для лікування пацієнтів з рецидивуючою місцевою прогресуючою або метастатичною аденокарциною шлунка або гастроєзофагеального з'єднання, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS $\geq$ 1), що підтверджено валідованим тестом, а захворювання прогресує під час або після проведення двох або більше курсів хіміотерапії, що включають фторпіримідин або платину, і терапії, спрямованої на білок HER2/neu.



Для пацієнтів із рецидивним або метастатичним раком шийки матки у разі прогресування цього захворювання під час або після хіміотерапії, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS $\geq$ 1), що підтверджено валідованим тестом.



Для лікування пацієнтів із гепатоцелюлярною карциною (HCC), яким раніше проводили лікування сорафенібом.



Показаний для лікування дорослих та дітей із рефрактерною первинною медіастинальною В-крупноклітинною лімфомою (PMBCL) або при її рецидиві після проведення 2 або більше ліній попередньої терапії.





НАДАЙТЕ ВАШИМ ПАЦІЄНТАМ КЛЮЧ ДО ВИЩОГО РІВНЯ ВИЖИВАННЯ***

Кітруда® (KEYTRUDA®)

Склад: діюча речовина: pembrolizumab; 1 мл концентрату містить 25 мг пембролізумабу; 1 флакон (4 мл) концентрату містить 100 мг пембролізумабу. **Допоміжні речовини:** L-гістидин, L-гістидин моногідроклорид моногідрат, полісорбат 80, сахароза, вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Концентрат для розчину для інфузій. **Основні фізико-хімічні властивості:** від прозорого до світло-жовтого кольору розчин. Рідина, практично вільна від видимих часток, рН 5,2-5,8. **Фармакотерапевтична група.** Протипухлинні засоби, моноклональні антитіла. Код АТХ L01X.C16. **Показання:** Меланома. Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з нерезектабельною або метастатичною меланомою. Препарат Кітруда® показаний для ад'ювантної терапії пацієнтів з меланомою з ураженням лімфатичного(их) вузла(ів) після повної резекції. **Недрібноклітинний рак легень.** Препарат Кітруда® у комбинації з хімотерапією пемтрекседом і препаратом платини показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним недрібноклітинним раком легень (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) при відсутності мутацій в гені епідермального фактора росту (EGFR) або кінази анапластичної лімфони (ALK). Препарат Кітруда® у комбинації з карбоплатином та паклітакселом або паклітакселом, зв'язаним з білком, показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним плоскоклітинним NSCLC. Препарат Кітруда® як монотерапія показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з NSCLC, коли пухлини експресують PD-L1 (Tumor Proportion Score (TPS) $\geq 1\%$), що підтверджено валідованим тестом при відсутності мутацій в гені EGFR або ALK та у разі: III стадії, якщо пацієнтам не показана хірургічна резекція або остаточна хіміопроменева терапія, або метастатичного захворювання. Препарат Кітруда® як монотерапія показаний для лікування пацієнтів з метастатичним NSCLC у разі, коли пухлини експресують PD-L1 (TPS $\geq 1\%$), що підтверджено валідованим тестом, у разі прогресування захворювання під час або після платиновмісної хімотерапії. Для пацієнтів з EGFR або ALK генотипними аберраціями, Кітруда® може призначатися після прогресії на таргетній терапії у відповідності зі стандартами терапії зазначених аберрацій. **Дрібноклітинний рак легень.** Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з метастатичним дрібноклітинним раком легень (Small Cell Lung Cancer, SCLC) з прогресуванням захворювання під час або після хімотерапії на основі платини і прийнятні ще однієї попередньої лінії терапії. **Плошкоклітинний рак голови та шиї.** Препарат Кітруда® у комбинації з платиною та фторурацилом (FU) показаний як терапія першої лінії для пацієнтів з метастатичним або нерезектабельним, рецидивуючим плоскоклітинним раком голови та шиї (Head and Neck Squamous Cell Cancer, HNSCC). Препарат Кітруда® як монотерапія показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним або нерезектабельним, рецидивуючим HNSCC, коли пухлини експресують PD-L1 (Combined Positive Score (CPS) ≥ 1), що підтверджено валідованим тестом. Препарат Кітруда® показаний як монотерапія для лікування пацієнтів з рецидивуючим чи метастатичним HNSCC, що прогресує при проведенні чи після проведення хімотерапії з препаратом платини. **Класична лімфома Ходжкіна.** Препарат Кітруда® показаний для лікування дорослих і дітей зі стійкістю до лікування класичною лімфою Ходжкіна (Classical Hodgkin Lymphoma, cHL) або при виникненні рецидиву після 3 або більше ліній терапії. **Первинна медіастинальна В-крупноклітинна лімфома.** Препарат Кітруда® показаний для лікування дорослих і дітей із рефрактерною первинною медіастинальною В-крупноклітинною лімфою (Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma, PMBCL) або при її рецидиві після проведення 2 або більше ліній попередньої терапії. **Обмеження застосування:** препарат Кітруда® не рекомендується для лікування пацієнтів з PMBCL, які потребують термінової циторедуктивної терапії. **Уротеліальна карцинома.** Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з місцевою прогресуючою або метастатичною уротеліальною карциномою, яким не показана цисплатиновмісна хімотерапія та коли пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 10), що підтверджено валідованим тестом, або пацієнтів, яким не підходить будь-яка платиновмісна хімотерапія, незалежно від статусу експресії білка PD-L1. Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з місцевою прогресуючою або метастатичною уротеліальною карциномою, у яких захворювання прогресувало при проведенні чи після завершення платиновмісної хімотерапії, або протягом 12 місяців неадекватної чи ад'ювантної платиновмісної хімотерапії. **Рак з високою мікросателітною нестабільністю.** Препарат Кітруда® показаний для лікування дорослих і дітей з нерезектабельним або метастатичним раком з високою мікросателітною нестабільністю (Microsatellite Instability-High Cancer, MSI-H) або дефіциті механізмів репарції: 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. **Обмеження застосування:** безпеку та ефективність застосування препарату Кітруда® дітям з раком центральної нервової системи MSI-H не встановлено. **Рак шлунку.** Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з рецидивуючою місцевою прогресуючою або метастатичною еденокарциномою шлунка або гастроєзофагіально-го зв'язання, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1), що підтверджено валідованим тестом, а захворювання прогресує під час або після проведення двох або більше курсів хімотерапії, що включають фторпіримідин або платину, і терапії, спрямованої на блок HER2/неу. **Рак шийки матки.** Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів із рецидивним або метастатичним раком шийки матки у разі прогресування цього захворювання під час або після хімотерапії, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1), що підтверджено валідованим тестом. **Гелатоцелюлярна карцинома.** Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів із гелатоцелюлярною карциномою (Hepatocellular Carcinoma, HCC), яким раніше проводили лікування сорафенібом. **Карцинома клітин Меркеля.** Препарат Кітруда® показаний для лікування дорослих і дітей із рецидивуючою місцевою поширеною або метастатичною карциномою клітин Меркеля (Merkel Cell Carcinoma, MCC). **Нирково-клітинний рак.** Препарат Кітруда® у комбинації з аксикінібом показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з прогресуючим нирково-клітинним раком (Renal Cell Carcinoma, RCC). **Протипоказання.** Тяжка гіперчутливість до діючої речовини (пембролізумаб) або будь-якої допоміжної речовини препарату (див. розділ «Склад»). **Термін придатності.** Невідкритий флакон: 2 роки. Після приготування розчину для інфузій: 3 мікробіологічної тиски зору, розведений препарат слід використати негайно та одноразово. Розведений розчин не можна заморозувати. Якщо розчин не використаний негайно, хімічна та фізична стабільність при використанні препарату Кітруда® була продемонстрована протягом 24 годин при температурі від 2 до 8 °C. Таке 24-годинне утримання може включати до 6 годин зберігання при кімнатній температурі (не вище 25 °C). При зберіганні у холодильнику перед застосуванням флакон і/або мішки для внутрішньовених інфузій слід витримати до досягнення препаратом кімнатної температури. **Умови зберігання.** Зберігати в холодильнику при температурі від 2 до 8 °C. Не заморозувати. Зберігати в оригінальній упаковці: в захищеному від світла та недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 4 мл концентрату для розчину для інфузій у флаконі об'ємом 10 мл із безбарвного скла типу I, що містить 100 мг пембролізумабу. По 1 флакону з препаратом в картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Шерінг-Плау Лабо Н. В., Бельгія/Schering-Plough Labo NV, Belgium. Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності: Індустрипарк 30, Хейст-оп-ден-Берг, 2220, Бельгія/industrie park 30, Heist-op-den-Berg, 2220, Belgium. **Дата останнього перегляду:** № 1040 від 05.05.2020. **Регістраційне посвідчення:** UA/162C9/01/01. Термін дії реєстраційного посвідчення: з 01.08.2017 по 01.08.2022.

Перед застосуванням будь-якого лікарського засобу, згаданого в даному матеріалі, будь ласка, ознайомтесь з повним текстом діючої Інструкції для медичного застосування. Компанія MSD не рекомендує застосування лікарських засобів інакше, ніж це затверджено в діючій Інструкції для медичного застосування.

* Зареєстрована торгова марка Мерк Шерінг энд Дрм Корп. Ян Мерк Драйв, Уайтхаус Стейшн, Нью-Джерсі 08889, Сполучені Штати Америки (US). ** Торгова марка Мерк Шерінг энд Дрм Корп. Ян Мерк Драйв, Уайтхаус Стейшн, Нью-Джерсі 08889, Сполучені Штати Америки (US). *** На основі даних досліджень, наведених у зноски 1-10, щодо зареєстрованих показань. **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 Beck, M.D., Ph.D., Delvys Rodriguez-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 Rodriguez-Abreu, M.D., Shirish Gadgil, 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. Ballmunt 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., Birtness 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): 950-965. 7. Robert Chen, Per Luigi Zinzani, Michelle A. Fanale, et al. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. *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. Atman E.P. 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 Кітруда®. Реєстраційне посвідчення № UA/162C9/01/01. Наказ МОЗ № 1040 від 05.05.2020 року. Термін дії реєстраційного посвідчення: з 01.08.2017 по 01.08.2022 року.



ПЕРЕКОНЛИВА НАУКА
ІМУНООНКОЛОГІЯ:
ІДЕЇ, ЩО СТАЛИ РІШЕННЯМИ

MSD Oncology

**безперервний рух
в наукових досягненнях**

Матеріал призначений виключно для фахівців охорони здоров'я. Для розповсюдження/демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів.
Для розміщення в спеціалізованих медичних виданнях.

Матеріал виготовлений: червень 2020. Матеріал придатний до: червень 2021.

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.
Якщо у вас виникли питання з медичної інформації про продукти компанії МСД, напишіть нам: 4medouacis@merck.com.

UA-KEY-00070

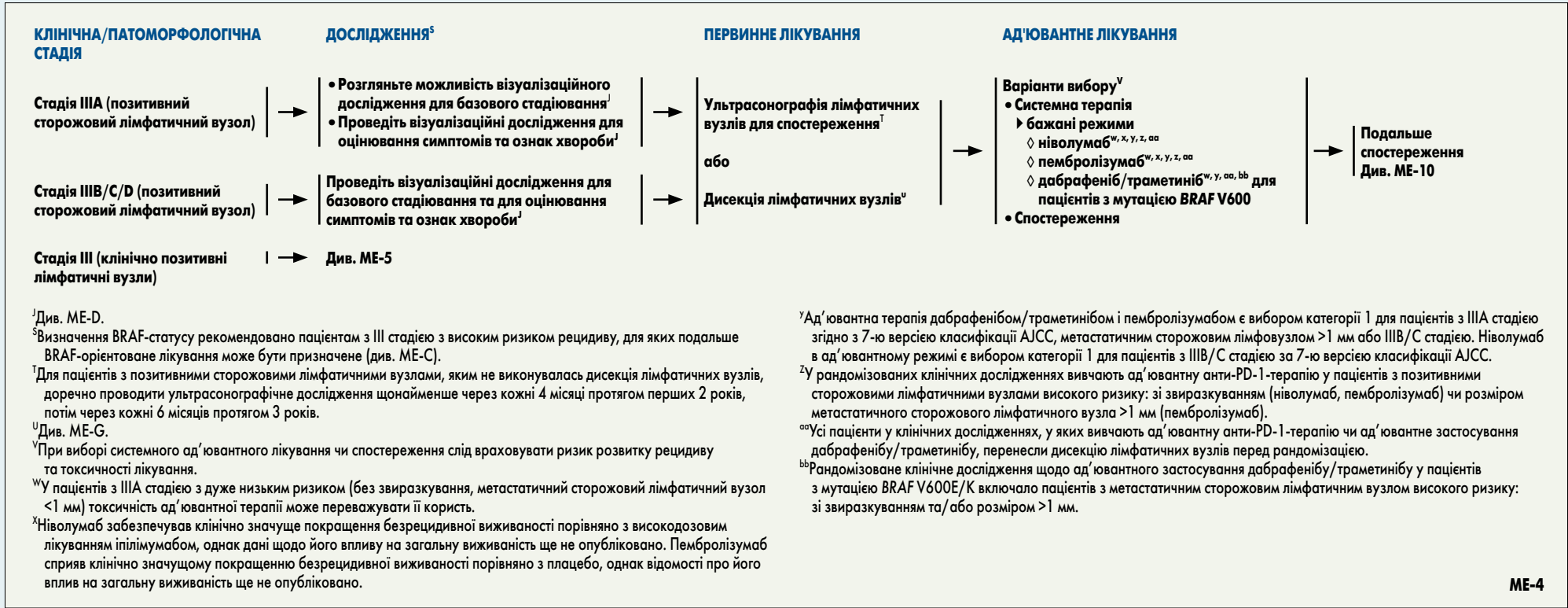
Авторські права © [2020] ТОВ «МСД Україна». Всі права захищені.





Деякі аспекти рекомендацій NCCN щодо ад'ювантної системної терапії у пацієнтів із меланомою

Клінічні рекомендації NCCN стосовно меланоми шкіри були істотно переглянуті протягом останніх кількох років у відповідь на нові дані про терапію інгібіторами імунних контрольних точок і BRAF-орієнтовану терапію. У цій статті узагальнено дані та обґрунтування, що підтверджують значні зміни рекомендацій щодо системного ад'ювантного лікування не тільки оперованих пацієнтів, а і тих, у кого виявлено нерезектабельну хворобу або віддалені метастази.



Деякі аспекти рекомендацій NCCN щодо ад'ювантної системної терапії у пацієнтів із меланою

Продовження. Початок на стор. 5.

були дещо частішими у групі пембролізумабу. Аналіз даних по підгрупах свідчить, що поліпшення безрецидивної виживаності шляхом використання пембролізумабу (порівняно з плацебо) не пов'язане з експресією PD-L1 або статусом мутації BRAF. Хоча немає даних про проспективні рандомізовані дослідження, у яких би безпосередньо порівнювали ефективність ад'ювантного лікування ніволумабом та пембролізумабом, результати CheckMate 238 та KEYNOTE-054 дозволяють припустити, що ці агенти мають аналогічну ефективність і безпеку в умовах ад'ювантного лікування [21, 22].

На підставі результатів дослідження KEYNOTE-054 експерти NCCN рекомендують пембролізумаб як варіант ад'ювантного лікування для пацієнтів із меланою III стадії. Аналогічно до ніволумабу, вважають експерти NCCN, пембролізумаб в ад'ювантному режимі доцільно призначати для більшої кількості пацієнтів з III стадією, ніж включена до групи KEYNOTE-054, але рекомендація

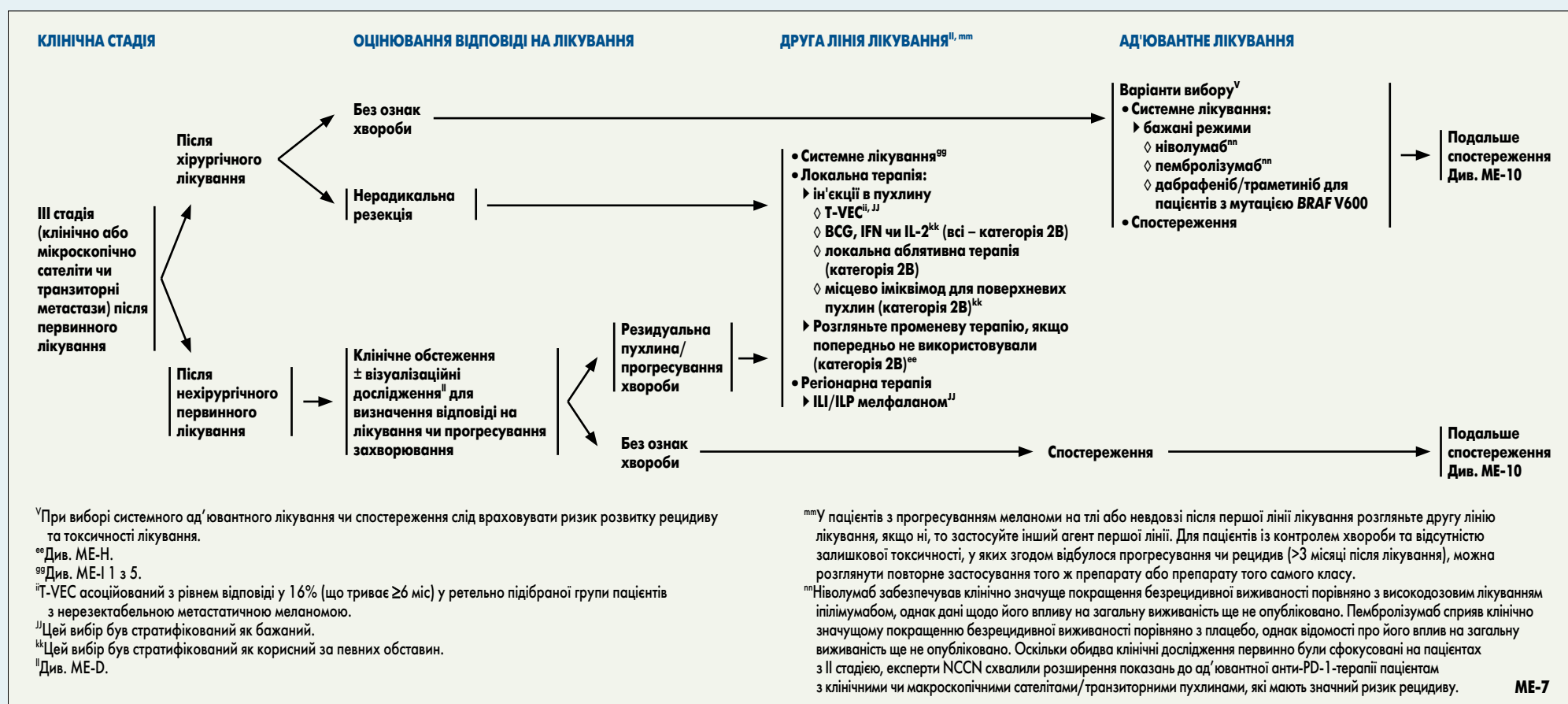
категорії 1 доступна лише для конкретних підгруп. Експерти NCCN дійшли згоди, що результати KEYNOTE-054 дають підстави рекомендувати пембролізумаб як ад'ювантне лікування (категорія 1) для пацієнтів з клінічно виявленими метастазами у лімфатичних вузлах. Для хворих із метастазами у лімфатичних вузлах рекомендація категорії 1 обмежується підгрупою пацієнтів, що були включені у дослідження: IIIA стадія з принаймні одним метастазом у лімфатичному вузлі розміром >1 мм або стадія IIIB/C за з 7-ю версією класифікації AJCC. Пацієнти з транзиторними метастазами були виключені з цього дослідження, тому пембролізумаб в ад'ювантному режимі в цих умовах є варіантом лікування категорії 2A. Хоча пацієнти з IV стадією не були включені до дослідження KEYNOTE-054, експерти NCCN подають пембролізумаб в ад'ювантному режимі як варіант категорії 2A для оперованих пацієнтів з IV стадією. Оскільки на сьогодні усі дані проспективних рандомізованих досліджень — і щодо ад'ювантного режиму, і лікування нерезектабельних форм або віддалених метастазів — вказують

на те, що пембролізумаб і ніволумаб зіставні за ефективністю та безпекою, експерти NCCN рекомендують пембролізумаб як варіант ад'ювантного лікування, як і ніволумаб.

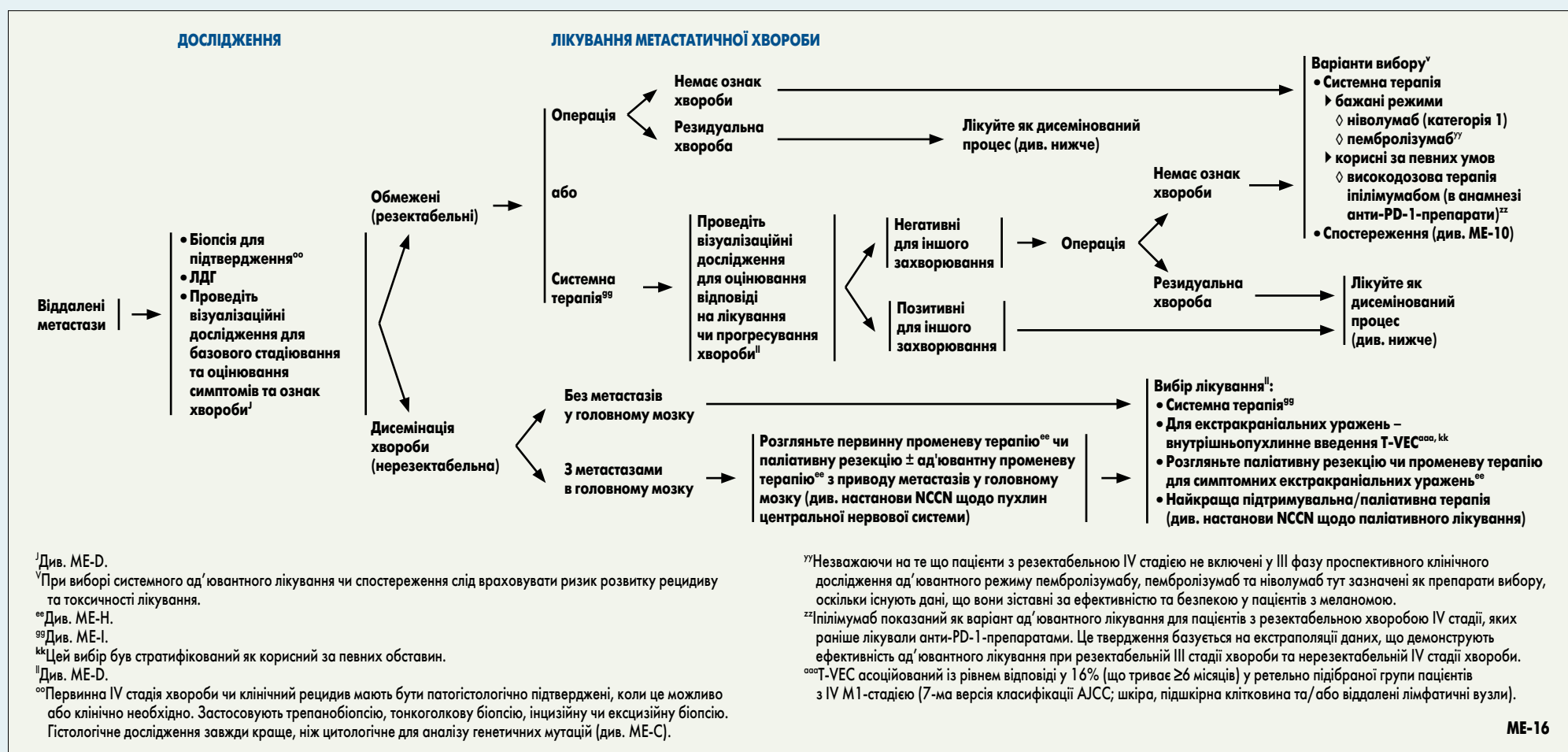
Кінетика відповіді на лікування пембролізумабом

У клінічних дослідженнях середній час відповіді на застосування пембролізумабу (приблизно 3 місяці) відображає час першої оцінки відповіді на пухлину (12 тижнів), подібно до іпіліумабу, ніволумабу та хіміотерапії [32, 33, 90, 91]. Тривале спостереження у декількох дослідженнях показало, що пізню відповідь на пембролізумаб можна спостерігати більше ніж через 1 рік після початку лікування, і що початкове часткове регресування може з часом ставати повним регресуванням [32, 33, 69, 89, 91]. Об'єднаний аналіз когорти пацієнтів KEYNOTE-001 з тривалим спостереженням (медіана 43 місяці) продемонстрував, що 16% пацієнтів досягли повного регресування, середній час до повного регресування становив 12 місяців (від 3 до 36 місяців) [91].

Тривале спостереження під час досліджень також дало змогу виявити, що відповідь на пембролізумаб (2 мг/кг маси тіла через кожні 3 тижні в групі KEYNOTE-002) дуже довга, її середня тривалість становить від 23 місяців і значно довше (наприклад, не досягнута навіть після 33,9 місяців спостереження у KEYNOTE-006) [31, 69, 89, 91].



ME-7



ME-16

СИСТЕМНА ТЕРАПІЯ З ПРИВОДУ МЕТАСТАТИЧНОЇ ЧИ НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНОЇ МЕЛАНОМИ¹

ПЕРША ЛІНІЯ ЛІКУВАННЯ²

ДРУГА ТА НАСТУПНІ ЛІНІЇ ЛІКУВАННЯ¹¹

Метастатична або
нерезектабельна
хвороба

- Бажані режими
 - ▶ монотерапія анти-PD-1-препаратами^{3,4}
 - ◊ пембролізумаб (категорія 1)
 - ◊ ніволумаб (категорія 1)
 - ▶ комбінація мішеневих препаратів при BRAF V600-позитивному статусі⁶ бажана, якщо потрібно досягти ранньої відповіді на лікування^{7,8,9,10}
 - ◊ дабрафеніб/траметиніб (категорія 1)
 - ◊ вемурафеніб/кобіметиніб (категорія 1)
 - ◊ енкорафеніб/бініметиніб (категорія 1)
- Корисні за певних умов
 - ▶ ніволумаб/іпілімумаб (категорія 1)^{3,4,5}

Прогресування
захворювання
або
максимальний
клінічний ефект
BRAF-мішеневої
терапії

- Системна терапія
 - ▶ Бажані режими
 - ◊ монотерапія анти-PD-1-препаратами^{3,4}
 - пембролізумаб
 - ніволумаб
 - ◊ ніволумаб/іпілімумаб^{3,4,5}
 - ◊ Комбінація мішеневих препаратів у пацієнтів з мутацією BRAF V600^{8,9,10}
 - дабрафеніб/траметиніб
 - вемурафеніб/кобіметиніб
 - енкорафеніб/бініметиніб
 - ▶ Інші режими
 - ◊ іпілімумаб³
 - ◊ високі дози IL-2¹²
 - ▶ Корисні за певних умов
 - ◊ іпілімумаб³/внутрішньопухлинне введення T-VEC (категорія 2B)
 - ◊ цитотоксичні препарати¹³
 - ◊ іматиніб для пухлин з мутацією KIT
 - ◊ ларотректиніб для NTRK-позитивних пухлин
- Найкраща підтримувальна/паліативна терапія (див. настанови NCCN щодо паліативного лікування)

¹Див. ME-D.

²Вибір лікування базується на індивідуальній оцінці пацієнта.

³Див. Настанови NCCN щодо ведення токсичності, пов'язаної з імунотерапією.

⁴Застосування PD-L1 як біомаркера для вибору анти-PD-1-терапії та/або комбінованої терапії ніволумабом/іпілімумабом є нагальною науковою потребою (категорія 2B).

⁵Комбінація ніволумаб/іпілімумаб сприяє покращенню загального рівня відповіді на лікування, виживаності без прогресування та загальної виживаності порівняно з монотерапією іпілімумабом та має значно вищий рівень токсичності. Порівняно з ніволумабом вплив комбінації ніволумаб/іпілімумаб на загальну виживаність є невідомим. Клінічне дослідження III фази з використанням комбінації ніволумаб/іпілімумаб чи монотерапії ніволумабом vs монотерапії іпілімумабом було проведено у попередньо не лікованих пацієнтів з нерезектабельною меланомою III і IV стадії. Відносними показаннями до застосування комбінації ніволумаб/іпілімумаб у порівнянні з монотерапією PD-1-препаратами є: згода пацієнта на участь у високоризикованому дослідженні з огляду на токсичність, пов'язану з лікуванням, відсутність протипоказань чи аутоімунних процесів, що можуть підвищувати ризик розвитку такої токсичності, соціальна підтримка пацієнтів та очікуване порозуміння з медичною командою для усунення токсичності, відсутність або низький рівень експресії PD-L1.

⁶Позитивний VE1 імуногістохімічний результат є підставою для початку мішеневої терапії у пацієнтів з симптоматичною чи швидкопрогресуючою хворобою. Через ризик хибнопозитивних чи хибнонегативних результатів усі VE1 імуногістохімічні результати повинні бути підтверджені шляхом секвенування (див. ME-C).

⁷Оскільки інгібітори BRAF/MEK забезпечують відповідь за короткий час порівняно з інгібіторами контрольних точок, їм можна надавати перевагу у пацієнтів з швидкопрогресуючою хворобою і/або симптомами.

⁸Див. ME-J.

⁹У попередньо не лікованих пацієнтів з нерезектабельною меланомою IIIC чи IV стадії (7-ма версія класифікації AJCC) комбінація інгібіторів BRAF/MEK асоційована з підвищеним рівнем відповіді на лікування, виживаності без прогресування та загальної виживаності порівняно з монотерапією інгібіторами BRAF.

¹⁰Якщо комбінація інгібіторів BRAF/MEK протипоказана, монотерапія інгібіторами BRAF дабрафенібом чи вемурафенібом є рекомендованим вибором, особливо у пацієнтів, які не є кандидатами для імунотерапії інгібіторами контрольних точок.

¹¹Для пацієнтів з прогресуванням захворювання під час або зразу після першої лінії терапії розгляньте препарати другої лінії, якщо не використовували першу лінію і не цього самого класу. Для пацієнтів з прогресуванням на тлі монотерапії інгібіторами контрольних точок комбінація ніволумаб/іпілімумаб є розумним вибором. У пацієнтів з контрольованою хворобою та відсутністю залишкової токсичності, у яких згодом відбулося прогресування чи рецидив (>3 місяці після лікування), можна розглянути повторне застосування того самого препарату або препарату цього ж класу.

¹²Високі дози інтерлейкіну-2 слід застосовувати у пацієнтів з порушенням функції органів, поганим станом чи нелікованими або активними метастазами у головному мозку. У пацієнтів з невеликими метастазами у головному мозку та без значної перипухлинної едеми можна призначати інтерлейкін-2 (категорія 2B).

¹³Список цитотоксичних схем лікування – див. ME-I 2 з 5.

ME-1

Середня тривалість відповіді становила 6,8 місяця для пацієнтів, які отримували хіміотерапію в дослідженні KEYNOTE-002 [69]. Об'єднаний аналіз когорти Keynote-001 з тривалим спостереженням (медіана 43 місяці) показав, що хоч у разі застосування пембролізумабу потрібен певний час для досягнення повного

регресування, але воно було досить тривалим (у 88% випадків повне регресування зберігалося після середнього часу спостереження 30 місяців з моменту його фіксації; у 91% час, вільний від хвороби, тривав 24 місяці після повного регресування), навіть серед пацієнтів, яким відмінили пембролізумаб [91].

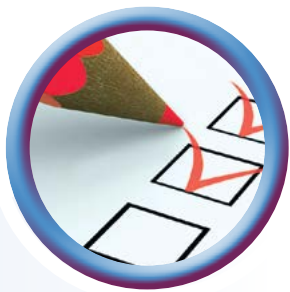
Список літератури знаходиться в редакції.

Coit D.G., Thompson J.A., Albertini M.R. et al. Cutaneous Melanoma, version 2.2019. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2019 Apr; 17 (4): 367-402.

Реферативний переклад з англ. **Назара Лукавечького**



Анкета читача



Здоров'я України[®]

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?

Заповніть анкету
та надішліть за адресою:

**Медична газета
«Здоров'я України», 03035, м. Київ,
вул. Генерала Шаповала, 2
(колишня Механізаторів).**

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

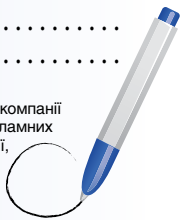
Прізвище, ім'я, по батькові.

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



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 імунотоксикології 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

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 та нирковозамісної терапії 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. Майданик, 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 фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»

Н.В. Харченко, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії 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. фарм. н., д. хім. 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 «Рекламна агенція «Медичні видання»

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР Ігор Іванченко

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: ТОВ «ПРИНТ МЕДІА»
04053, м. Київ, Вознесенський узвіз, буд. 14, офіс 16/50
Замовлення № 0234.
Наклад 12 000 прим.
Юридично підтверджений наклад.

Свідоцтво КВ №14880-3851Р від 15.01.2009 р.
Передплатний індекс: 37634
Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.
За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.
Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.

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

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

З М І С Т

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Внесок ІЕПОР ім. Р.Є. Кавецького НАН України у зменшення впливу на здоров'я населення України наслідків аварії на Чорнобильській АЕС: багаторічний досвід і сучасні виклики
В.Ф. Чехун 14-15

ОНКОЛОГІЯ

Деякі аспекти рекомендацій NCCN щодо ад'ювантної системної терапії у пацієнтів із меланомою. 5-7

Препарат Адцетрис® у контексті міждисциплінарного підходу ведення хворих із Т-клітинними лімфомами шкіри
Б.В. Литвиненко, А.В. Калмикова, І.А. Крячок 17

Семейные онкологические синдромы и гены наследственного рака
А.А. Ковалев. 18-19

Вплив лімфедми на якість життя онкологічних пацієнтів 20-21

Топ-20 досягнень 2019 року
Я.В. Шпарик 22-24

Токсичні ускладнення імунотерапії
Клінічні настанови Європейського товариства медичної онкології щодо діагностики, лікування та подальшого спостереження пацієнтів
J.B.A.G. Haanen, F. Carbonnel, C. Robert та ін. 30

Середньо- та довгострокові результати ендоскопічної резекції при раку стравоходу типу pT1b-SM1 та pT1b-SM2
A. Mora, K. Kawada, Y. Nakajima та ін. 33

Практичний підхід до ведення онкологічних хворих під час пандемії COVID-19
H.O. Al-Shamsi, W. Alhazzani, A. Alhuraiji та ін. 38-39

ОНКОГЕМАТОЛОГІЯ

Секвенування нового покоління виявляє потенційні альтерації-мішені у більшості пацієнтів із лімфоїдними новоутвореннями
A.M. Goodman, M. Choi, M. Wieduwilt та ін. 9

Сучасні погляди на лікування хронічного мієлоїдного лейкозу з використанням інгібіторів тирозинкінази
І.С. Дягіль 13

Лабораторія CSD підтримує сучасні тренди діагностики в онкогематології 25

Ельтромбопаг при мієлодиспластичному синдромі чи гострому мієлоїдному лейкозі з тяжкою тромбоцитопенією
Рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження II фази ASPIRE 27

ОНКОГІНЕКОЛОГІЯ

Монотерапія пазопанібом після попереднього лікування при метастатичній саркомі матки
Результати одноцентрового ретроспективного дослідження
H.-J. Kim, Y. Kim, S.-J. Lee та ін. 11

A.M. Goodman, M. Choi, M. Wieduwilt та ін., США

Секвенування нового покоління виявляє потенційні альтерації-мішені у більшості пацієнтів із лімфоїдними новоутвореннями

Злоякісні лімфоїдні захворювання мають різноманітну біологічну та клінічну картину і зазвичай при них призначають багатокомпонентну хіміотерапію. Однак за останнє десятиліття парадигма лікування цих захворювань змістилася від хіміотерапії до впливу на онкогенні драйверні мутації таргетною терапією [2-4]. Незважаючи на швидкий успіх у розробленні, затвердженні та застосуванні малих молекул у пацієнтів зі злоякісними солідними новоутвореннями, сьогодні відчувається нестача «таргетних» препаратів, схвалених для лікування злоякісних лімфоїдних захворювань.

Швидкий технологічний прогрес у сфері секвенування нового покоління (NGS) дав змогу онкологам секвенувати пухлинні екзому в клінічно значущий проміжок часу [6-8]. У наведеному нижче дослідженні було використано цю технологію для аналізу геномних альтерацій у когорті 60 пацієнтів із різними злоякісними лімфоїдними захворюваннями з метою оцінювання частоти потенційних таргетних альтерацій.

Матеріали та методи

Пацієнти

Ретроспективно проаналізовано медичну документацію 220 пацієнтів зі злоякісними гематологічними захворюваннями, яким проведено NGS. Для подальшого огляду обирали лише пацієнтів зі злоякісними лімфоїдними пухлинами. Пацієнтів спостерігали в онкологічному центрі UC San Diego Moores Cancer Center (Ла-Хойя, США) з жовтня 2012 до березня 2016 р.

NGS

Зразки пухлин з тканини або периферичної крові були зібрані у 60 пацієнтів і подані для NGS до Foundation Medicine. NGS на основі гібридного захоплення проводилося стандартною методикою Foundation Medicine. Соматичні мутації, виявлені шляхом NGS, представляли в кількісному значенні, а отримані результати екстраполювали на весь екзом, використовуючи попередньо валідований алгоритм [16, 17]. Зміни з відомим впливом на функціональний статус не враховувалися.

Визначення таргетних альтерацій. Альтерації були визначені як потенційно таргетні, якщо їх білковий продукт є компонентом молекулярного патологічного ланцюжка, для якого існує щонайменше один доступний лікарський засіб, затверджений Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA), або досліджуваний препарат, який може впливати на функцію білкового продукту альтерації чи безпосередні ефектори протеїнових продуктів, або диференціювати білок у пухлині від нормальних клітин. Протеїнові продукти геномних альтерацій вважалися функціональними, якщо геномні альтерації раніше були визначені як такі, що відповідають раку, в базі даних COSMIC (<http://cancer.sanger.ac.uk/cosmic>).

Дані та статистичний аналіз

Характеристики пацієнтів були отримані з електронної медичної бази обліку. Була використана описова статистика, включаючи медіани, діапазони та частоти.

Результати

Характеристика пацієнтів

Всього у 60 пацієнтів (35 (58%) чоловіків та 25 (42%) жінок) було виявлено злоякісні лімфоїдні новоутворення. Сорок шість (77%) пацієнтів були європейської раси. Найбільш поширеним діагнозом у когорті пацієнтів був хронічний лімфоцитарний лейкоз (ХЛЛ) – 32%, гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ) – 20%, множинна мієлома – 18%, дифузна В-великоклітинна лімфома (ДВКЛ) – 10%, фолікулярна лімфома – 8% та інші лімфоїдні новоутворення – 5%. Найчастіше місцем отримання тканини, що використовувалася для NGS, був кістковий мозок (37%), периферична кров (27%) і лімфатичні вузли (17%).

Результати NGS

У всій когорті 60 пацієнтів за допомогою NGS були виявлені 224 альтерації. Види ідентифікованих альтерацій включали заміни, інсерції та делеції, зміни кількості та об'єднання генів. Найчастішими альтераціями було 15: мутації TP53 (10 пацієнтів), транслокації IGH (9 пацієнтів), втрата CDKN2A/B (8 пацієнтів) та мутації BCL2 (8 пацієнтів). Двоє пацієнтів мали особливе портфоліо альтерацій. Один пацієнт із ХЛЛ та один пацієнт із множинною мієломою мали одинарну мутацію NRAS, однак фактична альтерація у NRAS у них відрізнялася (NRAS G13D проти NRAS Q61R).

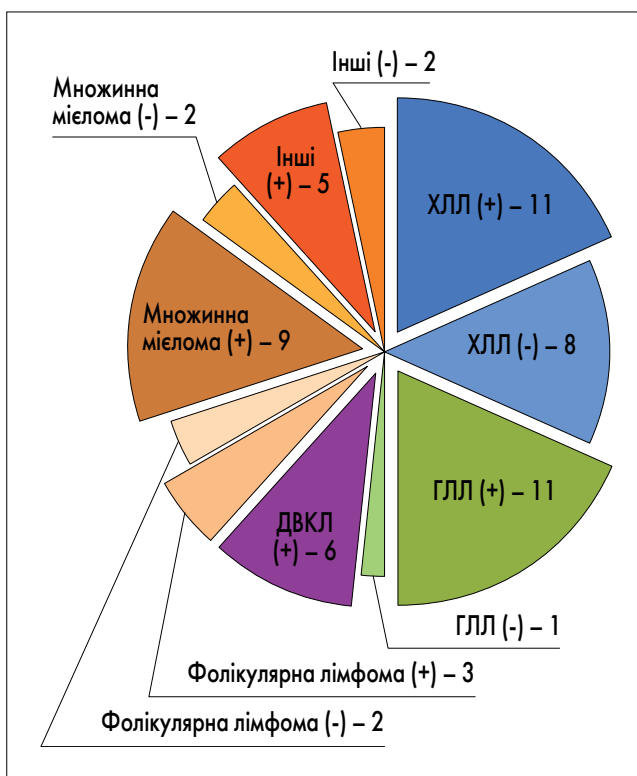


Рис. Кількість пацієнтів з альтераціями (+), таргетними для схвалених FDA препаратів, та без них (-) у кожному нозологічному типі

Середня кількість виявлених альтерацій у пацієнта становила 3 (діапазон 0–14). У 7 (12%) пацієнтів не було відмічено альтерацій, у 10 (17%) пацієнтів визначена 1 альтерація, а у 43 (71%) – 2 або більше. Максимальна кількість виявлених альтерацій становила 14, що спостерігалось у 2 (3%) пацієнтів – з ХЛЛ та ДВКЛ. Примітно, що всі пацієнти з ДВКЛ мали 5 альтерацій і більше.

Альтерації-мішені

Усі підтипи захворювань, крім лімфоми крайової зони, мали альтерації, таргетні для схвалених FDA препаратів. У 49 (82%) пацієнтів було виявлено потенційні мішені для препаратів, затверджених FDA та/або препаратів клінічного дослідження, тоді як 11 (18%) пацієнтів не мали гіпотетичних таргетних альтерацій.

На рисунку представлено розподіл пацієнтів з альтераціями, потенційно таргетними для схвалених FDA препаратів, залежно від групи захворювання. Наприклад, в 11 (92%) з 12 пацієнтів із ГЛЛ та 11 (58%) з 19 пацієнтів із ХЛЛ була принаймні одна гіпотетична таргетна альтерація. Усі пацієнти з ДВКЛ мали таргетні альтерації. Середня кількість таких альтерацій в 1 пацієнта – 1. У 20 (33%) пацієнтів, 15 (25%) та 10 (17%) пацієнтів були 1, 2 та ≥ 3 гіпотетичних таргетних альтерацій відповідно.

У 2 пацієнтів з В-ГЛЛ та 1 пацієнта з макроглобулінемією Вальденстрема були альтерації, таргетні для затверджених лікарських препаратів. В одного з хворих на В-ГЛЛ була виявлена філадельфійська хромосома (Ph+), він отримував дазатиніб до моменту NGS. Пацієнт з макроглобулінемією Вальденстрема був переведений на прийом ібрутинібу після виявлення мутації MYD88 L265P.

Мутаційна обтяженість пухлини

Діапазон мутаційної обтяженості пухлини (ТМВ) визначається як низький при ≤ 1 –5, проміжний – 6–19 та високий ≥ 20 мутацій на мегабазу секвенованої ДНК [18]. У нашій когорті пацієнтів рівень ТМВ коливався від ≤ 1 до 140. Високий рівень ТМВ спостерігався у 5 (8%) пацієнтів, проміжний – у 14 (23%) та низький – у 40 (67%) пацієнтів. ТМВ не визначалася в 1 (2%) хворого. Рівень ТМВ від проміжного до високого відзначався майже у всіх гістологіях (крім лімфоми крайової зони, лімфоми з НК/Т-клітин та шкірної Т-клітинної лімфоми). В 1 пацієнта з ХЛЛ рівень ТМВ становив 140, тоді як у 2 пацієнтів із ДВКЛ – 20. Проміжний рівень ТМВ

спостерігався у 2 пацієнтів із В-ГЛЛ. У 3 пацієнтів з множинною мієломою був проміжний рівень ТМВ.

Обговорення

У більшості (82%) пацієнтів зі злоякісними лімфоїдними захворюваннями методом NGS виявлено альтерації, які можуть бути використані для призначення фармакологічного лікування [15]. Нещодавно повідомлялося, що у 70% пацієнтів із різними солідними пухлинами виявлено альтерації, які є потенційними мішенями для затверджених препаратів [19]. Результати нашого дослідження свідчать про те, що ці дані зіставні і для злоякісних лімфоїдних захворювань, при яких 75% пацієнтів мають таргетні альтерації.

Однією з головних перешкод для проведення всебічного геномного профілювання клінічних зразків є необхідність отримання належних зразків пухлини. На відміну від злоякісних солідних новоутворень, у разі яких для отримання зразка тканини майже завжди потрібна інвазивна біопсія, всебічне геномне профілювання при лімфоїдних злоякісних захворюваннях часто може проводитися з використанням периферичної крові та/або кісткового мозку.

За останнє десятиліття FDA затверджено 26 таргетних пероральних препаратів для лікування 13 різних злоякісних солідних новоутворень. За той самий час для терапії злоякісних лімфоїдних захворювань (Ph+ ГЛЛ, ХЛЛ, фолікулярна лімфома, лімфома з клітин мантиї та макроглобулінемія Вальденстрема) було схвалено лише 5 пероральних «таргетних» препаратів. Наші дані демонструють, що 45 (75%) пацієнтів мали альтерації, потенційно таргетні для затверджених, хоч і не виведених на ринок, препаратів, і лише у 3 (5%) пацієнтів були альтерації, таргетні для затверджених комерційно доступних препаратів. Велика частка альтерацій CDKN2A/B у нашому дослідженні дає додаткове обґрунтування проведенню клінічних досліджень застосування інгібіторів CDK при злоякісних лімфоїдних хворобах.

ТМВ все частіше використовується як маркер відповіді на імунотерапію кількох різних солідних пухлин [16, 17, 51]. Виходячи з результатів дослідження, ТМВ заслуговує на дослідження як маркер реакції на імунотерапію при злоякісних лімфоїдних захворюваннях [52].

У дослідженні є кілька обмежень. Когорта пацієнтів була невеликою, і не всі злоякісні лімфоїдні захворювання були представлені. Більшість пацієнтів мали ХЛЛ, множинну мієлому та ГЛЛ, тоді як інші неходжкінські лімфоми були менш представлені. Хоча у більшості пацієнтів виявлено мутації, що є мішенями для затверджених FDA препаратів, на практиці часто складно отримати дозвіл на застосування лікарських засобів, не виведених на ринок [53]. Крім того, не існує стандартного визначення таргетних альтерацій, і рівень доказів, необхідних для підтвердження цього, є дискусійним питанням. Цілком можливо, що кількість таргетних альтерацій, розглянутих у цьому дослідженні, може бути завищеною. Незважаючи на це, пацієнтів із ними все ж слід спрямовувати на участь у клінічних дослідженнях препаратів, для яких мішенями слугують вказані альтерації. В останніх клінічних настановах [54] зроблено спробу вирішити це питання і сформулювати стандартизовані критерії для визначення таргетних альтерацій. Численні додаткові клінічні дослідження зі стандартизованим визначенням того, що таке таргетні альтерації, необхідні для встановлення ступеня чутливості пацієнтів до лікування, коли альтерації є гіпотетично таргетними.

Отже, було виявлено, що більшість пацієнтів зі злоякісними лімфоїдними захворюваннями мали унікальні та складні молекулярні портфоліо. У більш ніж 80% випадків відбулися одна або кілька геномних альтерацій, які є потенційно таргетними для наявних лікарських препаратів. Тому пацієнти зі злоякісними лімфоїдними захворюваннями, у яких можливості стандартної терапії вичерпані або які не переносять хіміотерапію, можуть бути кандидатами для терапії в рамках клінічних досліджень.

Список літератури знаходиться в редакції.

Goodman A.M., Choi M., Wieduwilt M. et al. Next Generation Sequencing Reveals Potentially Actionable Alterations in the Majority of Patients with Lymphoid Malignancies. JCO Precis Oncol. 2017 June; 1(1): 1-13. doi:10.1200/PO.16.00004.

Реферативний переклад з англ. **Назара Лукавечького**

Після попередньої хіміотерапії саркоми
м'яких тканин пізньої стадії

ВОТРИЄНТ 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 пазопанібу (у формі пазопанібу 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/пневмонії, 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), дизгезія (включаючи агевзію та гіпогезію), головний біль, артеріальна гіпертензія, діарея, нудота, блювання, біль у животі, зміна кольору волосся, 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, гіпестезія, 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 прямих передачі медичним і фармацевтичним працівникам. Розповсюдження інформації будь-яким іншим чином, який відкриває доступ до неї невизначеному колу осіб, заборонено.

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

Реєстраційне посвідчення № UA/12035/01/01; UA/12035/01/02. Затверджено: наказ МОЗ № 295 від 20.03.2017, зміни внесено №1626 від 17.07.2019

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.

Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +38 (044) 389 39 33; drugs_safety.ukraine@novartis.com; www.sandoz.ua.

Представництво компанії «Новартис 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



H.-J. Kim, Y. Kim, S.-J. Lee та ін., Корея

Моноterapia пазопанібом після попереднього лікування при метастатичній саркомі матки

Результати одноцентрового ретроспективного дослідження

Саркома матки належить до групи рідкісних гетерогенних сарком м'яких тканин (СМТ), характеризується агресивним перебігом і несприятливим прогнозом. Найпоширенішим гістологічним підтипом саркоми матки є лейоміосаркома (ЛМС) – 60% випадків, після якої ідуть ендометріальна стромальна саркома (ЕСС), недиференційована саркома та інші. При локалізованій пухлині, незалежно від її гістологічного підтипу, методом вибору є хірургічне лікування (резекція). Через те, що багато пацієнтів мають первинну метастатичну хворобу, а більше половини – рекурентне метастатичне захворювання після оперативного втручання, саркома матки вважається прогностично несприятливою. За наявності метастазів, як і при різних субтипах СМТ, традиційна цитотоксична терапія у лікуванні саркоми матки є недостатньо ефективною.

Пазопаніб – багатомішеневий інгібітор тирозинкінази з високою спорідненістю до рецепторів фактора росту ендотелію судин (Vascular Endothelial Growth Factor Receptors, VEGFRs) для перорального застосування. На основі результатів дослідження III фази пазопаніб вважається стандартним методом лікування пацієнтів з метастатичними, неадипоцитарними СМТ після неефективності традиційного курсу хіміотерапії. Про протипухлинну активність монотерапії пазопанібом також свідчать дані ретроспективного дослідження за участю хворих із СМТ з Кореї. Широке застосування пазопаніб для лікування СМТ зумовлено зручністю його прийому (перорально) та більш сприятливим профілем токсичності. Проте, коли йдеться про саркому матки – агресивну пухлину, що швидко прогресує, – популяція пацієнтів, залучена у клінічні дослідження, не завжди відображає усі клінічні випадки, з якими стикається у своїй практиці онколог. При виборі терапевтичної тактики у кожному конкретному випадку слід враховувати власний досвід лікування онкологічних хворих, потенційну токсичність обраної схеми, особливо у пацієнтів із симптомами або ознаками зниження ефективності терапії, активність хіміотерапевтичних агентів. Це стало підставою проведення одноцентрового ретроспективного дослідження, метою якого було вивчення ефективності монотерапії пазопанібом пацієнтів із саркомою матки, яким раніше проводили хіміотерапію.

Матеріали та методи

У ретроспективному дослідженні була проаналізована медична документація 35 дорослих пацієток із саркомою матки, які приймали пазопаніб (Вотріент) у монотерапії. Слід зазначити, що досліджувана група приймала пазопаніб винятково на розсуд онколога, тому хворі, які брали участь у дослідженні раніше, були виключені з цього аналізу. Критеріями виключення також були відсутність вимірюваних метастазів; випадки гістологічно підтверджених остеосаркоми, хондросаркоми, ліпосаркоми, саркоми Юінга, примітивної нейроектодермальної пухлини чи інших пухлин, виключених із дослідження III фази; наявність інших злоякісних новоутворень протягом останніх 5 років, а також тяжкої супутньої патології, що унеможливлювала прийом стандартної дози пазопаніб (800 мг/день).

Усі пацієнти отримували пазопаніб у стартовій дозі 800 мг/добу перорально безперервно. Крім того, хворим призначали супровідну терапію (препарати крові, знеболювальні засоби). Перед застосуванням пазопаніб хворим був проведений повний комплекс обстеження (загальний і біохімічний аналіз крові, рентгенографія органів грудної клітки, комп'ютерна томографія всіх уражених ділянок). Через кожні 4 тижні здійснювали моніторинг стану хворого, оскільки введення пазопаніб повторювали через 4 тижні. Терапію припиняли у разі об'єктивно підтвердженого прогресування захворювання (згідно з критеріями відповіді солідних пухлин RECIST), тяжкої токсичності чи погіршення функції печінки, відмови пацієнта від терапії. Дозу препарату коригували на початку кожного нового циклу із врахуванням токсичності попереднього циклу.

Відповідь на терапію оцінювали через кожні 8 тижнів шляхом комп'ютерної томографії органів грудної клітки та черевної порожнини або тих самих методів, які застосовували перед призначенням пазопаніб. Усі побічні ефекти були зафіксовані та класифіковані відповідно до критеріїв Національного інституту раку США (CTCAE).

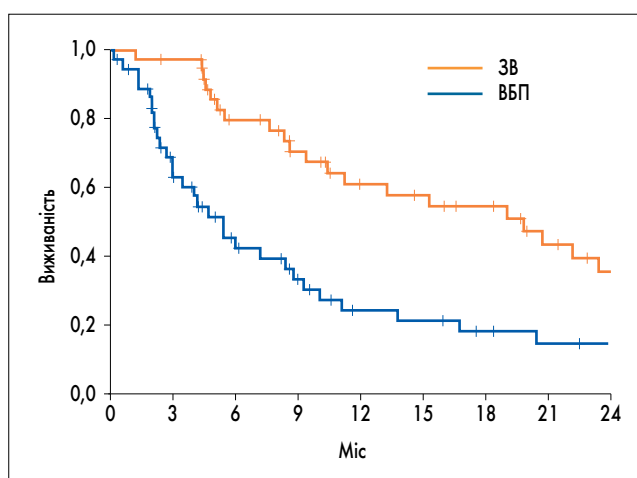


Рис. 3В та ВБП у пацієнтів, які приймали пазопаніб

Первинною кінцевою точкою дослідження була частота відповіді (ЧВ), вторинні кінцеві точки включали виживаність без прогресування (ВБП), загальну виживаність (3В) і профіль токсичності.

Результати

Характеристики пацієнтів, включених у дослідження, були такими. Середній вік пацієнтів становив 57 років (36–70 років). Приблизно у 77% хворих була гістологічно підтверджена ЛМС, меншою була кількість пацієнтів з недиференційованою плеоморфною саркомою, ЕСС та недиференційованою саркомою. Усі хворі отримували інтенсивну хіміотерапію, зокрема половина з них – 2 режими та більше. Через відсутність чітких стандартів хіміотерапії при СМТ попередні схеми включали етопозид + іфосфамід + цисплатин (n=15), доцетаксел + гемцитабін (n=14), монотерапію доксорубіцином (n=9), доксорубіцин + цисплатин (n=7), монотерапію іфосфамідом (n=6) та доксорубіцин + іфосфамід (n=4). Найчастішою локалізацією метастазів були легені, заочеревинний простір та очеревина. На момент підведення підсумків протягом середнього терміну спостереження 34 міс 39 пацієнтів мали прогресування захворювання, 22 з них померли.

Найчастішою причиною припинення терапії було прогресування захворювання (80%). Загалом терапію пазопанібом пацієнти переносили добре; найчастішими проявами токсичності були артеріальна гіпертензія, стоматит, втома та анемія 1 та 2 ступеня. У пацієнтів спостерігали тимчасове та зворотне підвищення функціональних показників печінки. Смертельних випадків, пов'язаних із лікуванням, протягом дослідження не було.

Об'єктивну відповідь на лікування пазопанібом отримано у 10 пацієнтів (ЧВ 29%; 95% довірчий інтервал – ДІ – 14–44%), включаючи одну повну відповідь. В 11 осіб відмічали стабільний перебіг хвороби. У пацієнтів з ЛМС відповідь на терапію пазопанібом досягалася швидше (9/27, 33%) порівняно з тими, хто мав гістологічно підтверджену недиференційовану плеоморфну саркому (1/3, 33%) та ЕСС (0%).

Медіани ВБП та 3В становили 5,8 міс (95% ДІ 3,6–8,1) та 20 міс (95% ДІ 11,6–28,4) відповідно (рис.). На відміну від ЧВ, ВБП (медіана 5,8 міс; 95% ДІ 2,5–9,1 vs 3,0 міс; 95% ДІ 0–7,6; p=0,680) та 3В (20,0 міс vs не досягнуто; p=0,404) були однаковими як у разі ЛМС, так і інших гістологічних субтипів саркоми.

Обговорення

Це ретроспективне дослідження обмеженої групи пацієнтів показало, що так звана терапія порятунку

пазопанібом у хворих із саркомою матки може бути активною незалежно від стану хворих, кількості метастатичних вогнищ та добре переноситься. ВБП та 3В становили 5,8 та 20,0 міс відповідно. Більшість проявів токсичності були тимчасовими та минулими. Тяжкі прояви негематологічної токсичності (стоматит, діарея) 3 та 4 ступеня виникли лише у 3–6% пацієнтів. Отримані результати порівнювали з даними проспективного клінічного дослідження та ретроспективного дослідження, проведеного в Кореї. Клінічна ефективність пазопаніб була більш значущою у пацієнтів з ЛМС (об'єктивна відповідь досягнута у 33% хворих) порівняно з іншими гістологічними субтипами саркоми (об'єктивна відповідь досягнута у 13% хворих).

Незважаючи на те що дослідження було ретроспективним і охоплювало обмежену категорію хворих, на основі отриманих даних можна зробити висновок, що пазопаніб не матиме значущого ефекту для пацієнтів з різними гістологічними субтипами СМТ, за винятком ЛМС.

СМТ матки – це рідкісна агресивна мезенхімальна пухлина, і клінічні рішення щодо ведення таких пацієнтів ухвалюються на основі характеристик новоутворення. За наявності метастатичних вогнищ ефективним є застосування доксорубіцину, іфосфаміду, таксанів, гемцитабіну та трабектедину. За даними ретроспективних досліджень III фази пероральне застосування пазопаніб передбачалося у випадку невдачі попередньо проведеної хіміотерапії у хворих з неадипоцитарними СМТ. Нещодавно опубліковані результати аналізу двох досліджень, які загалом включали 44 пацієток з СМТ матки. Хоча автори дійшли висновку, що ефективність пазопаніб є зіставною у пацієнтів з СМТ матки та СМТ іншої локалізації, більшість (89%) мали підтверджену ЛМС. У цьому дослідженні виявлено, що такі гістологічні субтипи, як ЕСС та недиференційована саркома, не відповідають на лікування пазопанібом. Ці гістологічні підтипи, ймовірно, відрізняються між собою за клінічними та біологічними ознаками, проте досі невідомо які саме фактори зумовлюють неефективність пазопаніб.

Вибір найефективнішої схеми лікування хворих з метастатичними формами СМТ залишається темою для дискусій, тому при веденні таких пацієнтів слід враховувати їх індивідуальні особливості, загальний стан, наявні симптоми та гістологічний підтип саркоми. Початковий вибір хіміотерапевтичних агентів для моно- чи комбінованої терапії має ґрунтуватися на їх перевагах у кожному конкретному випадку. Нещодавно отримані попередні результати лікування метастатичних СМТ деякими таргетними засобами. Окрім пазопаніб, нове моноклональне антитіло, оларатумаб (блокатор PDGFR), у поєднанні з доксорубіцином покращує виживаність. Проте зазначене дослідження ще триває, і невідомо, скільки пацієток із СМТ матки у нього включено.

Сильною стороною цього дослідження є те, у ньому взяли участь пацієнти, котрі отримували пазопаніб в умовах клінічної практики. Тобто отримані результати є відображенням реалій, які можуть відрізнятися від даних рандомізованих контрольованих досліджень на відібраній групі пацієнтів. Обмеженням цього дослідження є ретроспективний характер, який може спричинити похибку при відборі хворих і втрату деяких даних. До слабких місць дослідження належали відсутність проведення загального рентгенологічного огляду, змінність методів візуалізаційної діагностики та різні інтервали між скануваннями. Однак ми вважаємо, що це краще відображає реальний досвід онкологів, які лікують пацієнтів із СМТ матки.

Kim H.-J. et al. Pazopanib monotherapy in the treatment of pretreated, metastatic uterine sarcoma: a single-center retrospective study. J Gynecol Oncol. 2018 Jan; 29(1): e3. <https://doi.org/10.3802/jgo.2018.29.e3>.

Переклала з англ. Ілона Цюпа

Більше матеріалів тут:



ДАЗАТИНІБ

Віста

НОВІ МОЖЛИВОСТІ,
ЩО ВІДКРИВАЮТЬ ПЕРСПЕКТИВИ

Пріоритетна терапія хронічної мієлоїдної лейкемії
для пацієнтів середнього та високого ризику¹

vista-mediclub.com

vista.org.ua

Згідно міжнародного клінічного дослідження, DASISION III фази²

- Підтверджена повна цитогенетична відповідь (ПЦВ) по закінченню 1 року в групі дазатиніба склала - 77%
- Частота ПЦВ за 5 років в групі дазатиніба - 83%
- Медіана часу досягнення ПЦВ - 3,1 місяців
- Велика молекулярна відповідь (ВМВ) в групі дазатиніба - 76%
- Рання молекулярна відповідь (BCR-ABL $\leq$ 10%) склала - 84%
- Показник прогресування в фазу акселерації та бластну кризу - 3%



Коротка інструкція щодо медичного застосування

Склад: діюча речовина: дазатиніб; 1 таблетка містить дазатинібу безводного 20 мг або 50 мг або 70 мг або 140 мг; Антинеопластичні засоби, інгібітори протекінази, Код АТХ L01 X E06. Реєстраційне посвідчення: UA/17829/01/01, UA/17829/01/02, UA/17829/01/03, UA/17829/01/04 від 11.12.2019 - 11.12.2024. Лікарська форма: Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакологічні властивості. Фармакокінетика. Дазатиніб знижує дію BCR-ABL кіннази та кіннази сімейства SRC разом з іншими відібраними онкогенними кінназами, включаючи рецепторні тирозинкінази, ефрин (EPH) рецепторні кіннази та рецептор PDGF. Дазатиніб є сильнішим, субнаномольним інгібітором BCR-ABL кіннази, впливаючи при концентрації 0,6-0,8 нмоль. Він пов'язується з неактивними та активними конформаціями BCR-ABL ензиму. Показання. Дазатиніб-Віста показаний для лікування дорослих пацієнтів із: уперше діагнованим хронічним мієлобластним лейкозом (ХМЛ) із наявністю позитивної філадельфій-ської хромосоми (Ph+) у хронічній фазі; ХМЛ у хронічній фазі, фазі акселерації або бластній фазі при резистентності або непереносимості попереднього лікування, що включало іматинібу мезилат; гострим Ph-позитивним мієлобластним лейкозом (ГМЛ) та лімфатичним бластним ХМЛ при резистентності або непереносимості попереднього лікування. Дазатиніб-Віста показаний для лікування дітей із уперше діагнованим Ph-ХМЛ у хронічній фазі (Ph+ХМЛ-Хф) або Ph-ХМЛ-Хф при резистентності або непереносимості попереднього лікування, що включало іматинібу мезилат; уперше діагнованим Ph-гострим мієлобластним лейкозом (ГМЛ) у поєднанні з хімотерапією. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів препарату. Клінічно значущі взаємодії. Дазатиніб є субстратом та інгібітором цитохрому P450 (CYP) 3A4. Тому існує потенційна можливість взаємодії з іншими лікарськими засобами, які застосовують головним чином метаболізуються або знижують активність CYP3A4 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Спосіб застосування та дози. Дазатиніб-Віста застосовувати перорально. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, приймати цілими, ковтати, не розжовуючи, не ламаючи та не жуучи, щоб зменшити ризик трансдермального впливу. Їх можна вживати під час або незалежно від їжі регулярно вранці або ввечері. Дорослі пацієнти: рекомендована початкова доза при ХМЛ у хронічній фазі - 100 мг дазатинібу 1 раз на добу. Рекомендована початкова доза при ХМЛ або Ph-позитивному ГМЛ у фазі акселерації, мієлодній або лімфатичній бластній фазі (прогресуючій фазі) становить 140 мг 1 раз на добу (див. розділ «Особливості застосування»). Умови зберігання. Не потребує спеціальних умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник: Сінтон Хіспанія, С.Л. Сіктей ВВ. Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності: Вул. К.Бастілло, 101, Сан-Борде-Лібертал, Барселона, 08830, Іспанія. Мінимальна: 6545 СМ. Нідерланди. Повна інформація про характеристики, лікувальні властивості, можливу побічну дію лікарського засобу Дазатиніб-Віста міститься у інструкції для медичного застосування лікарського засобу Дазатиніб-Віста. Перед використанням (призначенням) лікарського засобу Дазатиніб-Віста необхідно ознайомитись з повною версією інструкції для медичного застосування лікарського засобу Дазатиніб-Віста. Ця матеріал призначений тільки для медичних та фармацевтичних працівників та для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Література: 1. Згідно міжнародного протоколу NCCN 2.2020 Дазатиніб являється препаратом вибору для пацієнтів з ХМЛ в ХФ середнього та високого ступеня ризику (особливо для молодих жінок, для досягнення глибокої та швидкої молекулярної відповіді, а в подальшому можливого припинення лікування ПК за плануванням сім'ї). NCCN Guidelines Version 2.2020 Chronic Myeloid Leukemia 2. J Clin Oncol. 2016 Jul 10;34(20):2333-40. Number 34/ July 10, 2016. Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dazatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naive Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, Baccarani M, Mayer J, Boque C, Shah NP, Chuah C, Casanova L, Bradley-Garelik B, Manos G, Hochhaus A.

Сучасні погляди на лікування хронічного мієлоїдного лейкозу з використанням інгібіторів тирозинкінази

Хронічний мієлоїдний лейкоз (ХМЛ) – це мієлопроліферативне захворювання, в основі якого лежить клональна проліферація пухлинно зміненої поліпотентної стовбурової клітини кісткового мозку. Це перше захворювання, щодо якого спочатку було продемонстровано майже стовідсоткову асоціацію з унікальною хромосомною аномалією – філадельфійською хромосомою (Ph) – яка є наслідком реципрокної транслокації t(9;22)(q34; q11), а зрештою охарактеризовано молекулярний продукт значеної транслокації – химерний ген *BCR-ABL*. Терапія ХМЛ, позитивного за філадельфійською хромосомою (Ph+), *BCR-ABL*+, зазнала глибокої еволюції впродовж порівняно короткого часу. Пройдено складний шлях від застосування бусульфану і рекомбінантного інтерферону альфа до аlogenної трансплантації стовбурових клітин, розроблення та впровадження у клінічну практику таргетної терапії із використанням інгібіторів тирозинкінази (ІТК) як найсучаснішого і найефективнішого методу. Про сучасні підходи до терапії ХМЛ за допомогою ІТК розповіла завідувачка відділення радіаційної онкогематології та трансплантації стовбурових клітин ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», доктор медичних наук Ірина Сергіївна Дягіль.



І.С. Дягіль

Яка епідемічна ситуація характерна для ХМЛ?

ХМЛ – це поширений вид хронічних лейкозів, частка якого серед усіх злоякісних захворювань крові становить близько 15–20%. ХМЛ за поширеністю посідає 3-тє місце після гострих лейкозів і хронічної лімфоїдної лейкозії у країнах Європи та Північної Америки. За даними Європейського товариства медичної онкології (European Society of Medical Oncology – ESMO), захворюваність на ХМЛ коливається в межах 10–15 випадків на 100 тисяч населення без будь-яких значущих географічних або етнічних відмінностей. Середній вік встановлення діагнозу коливається від 60 до 65 років у Європі, однак в останні роки спостерігається значне омолодження, і часто захворювання діагностується у віці 30–40 років. Слід зауважити, що поширеність ХМЛ неухильно зростає, і це пов'язано насамперед зі значним покращенням можливостей діагностики, ефективністю лікувальних підходів, що призводить до подовження виживаності.

Які діагностичні критерії використовують при ХМЛ?

У разі підозри на наявність ХМЛ проводять такі діагностичні дослідження: загальний аналіз периферичної крові, оцінку морфологічного складу кісткового мозку, молекулярно-генетичне обстеження із проведенням цитогенетичного та якісної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) для визначення транскрипту гена *BCR/ABL*. Такий комплексний підхід дозволить чітко діагностувати ХМЛ.

При ХМЛ в аналізі периферичної крові відзначається сублейкемічний або лейкемічний лейкоцитоз зі зсувом у лейкоцитарній формулі вліво до збільшення числа незрілих гранулоцитів включно до бластів, може бути базофілія й еозинофілія. В 1/3 випадків спостерігається тромбоцитоз (інколи може бути єдиним і першим проявом захворювання). Рівень гемоглобіну на момент встановлення діагнозу, як правило, в межах норми.

Кістковий мозок здебільшого гіперклітинний, зі збільшенням клітин – попередників гранулоцитопоезу та мегакаріопоезу, часткове пригнічення еритроцитарного ростка, можливе збільшення частки бластів.

В подальшому при застосуванні ІТК з метою оцінки ефективності лікування, так званого моніторингу, використовується метод кількісної ПЛР для визначення рівня *BCR/ABL*. У разі відсутності адекватної відповіді на лікування використовується дослідження мутаційного статусу.

Яка дія ІТК при терапії ХМЛ?

Поява якісно нового класу препаратів – інгібіторів тирозинкінази *BCR-ABL* – в 2000 р. відкрила новий етап у лікуванні ХМЛ. Іматиніб став першим препаратом, застосування якого дало змогу пригнітити патологічний клон клітин, відновити нормальний гемопоєз та досягти не тільки повної цитогенетичної ремісії,

а й тривалої глибокої молекулярної ремісії та підвищити виживаність без прогресування до 93%. Однак, незважаючи на успіхи лікування пацієнтів з ХМЛ іматинібом, у частини пацієнтів немає очікуваної відповіді на терапію. У дослідженні IRIS було показано, що приблизно 30% пацієнтів у хронічній фазі захворювання при лікуванні іматинібом у 1-й лінії не досягли повної цитогенетичної відповіді протягом 1 року. Крім того, приблизно у 10% хворих виникає рецидив у 5-річний період спостереження, у тому числі у 10% пацієнтів з повною цитогенетичною відповіддю. Іншою причиною резистентності є клональна еволюція з появою додаткових хромосомних аномалій. Привертає увагу феномен множинної медикаментозної стійкості (ММС). У розвитку ММС особливу роль відіграють білки, що входять у родину ABC-транспорттерів (ATP Binding Cassette transporters), а саме Pgp-170, гіперекспресія якого супроводжується активним зниженням внутрішньоклітинного накопичення лікарських препаратів. Всі ці причини зумовили розробку і впровадження ІТК другого покоління (нілотинібу, бозутинібу, дазатинібу), які перевищують за ефективністю іматиніб і мають більш виражену активність проти мутантних форм кінази *BCR-ABL*, що дозволило побороти у частини хворих резистентність до іматинібу. Проте у деяких пацієнтів може розвиватися резистентність або непереносимість ІТК другого покоління. В таких випадках у пацієнтів з ХМЛ у хронічній фазі та з первинною або вторинною резистентністю до ІТК або їх непереносимістю виникає потреба в альтернативних варіантах лікування.

У чому полягають основні відмінності між різними ІТК?

Якщо говорити у контексті лікування ХМЛ, ІТК відрізняються своєю здатністю пригнічувати активність кінази *BCR-ABL*. При порівнянні активності іматинібу та інших ІТК активність нілотинібу у 30 разів вища за іматиніб, бозутинібу – у 100 разів, понатинібу – у 250 разів. Найактивнішим наразі є дазатиніб, активність якого у 325 разів вища порівняно з іматинібом. Враховуючи такі якості, препарат забезпечує клінічну ефективність не тільки при ХМЛ, а й при гострій лімфобластній лейкозії Ph+ та у разі розвитку бластного кризу за лімфобластним типом при ХМЛ. Окрім цього, різні представники ІТК мають різну тропність до інших мішеней, таких як C-KIT, PDGFR, SRC, VEGFR, FGF-R, RET (табл. 1).

Ви зазначили про найвищу активність дазатинібу у пригніченні *BCR-ABL*. Наскільки вираженим є клінічний ефект при його застосуванні?

Було проведено відкрите багаточентрове дослідження III фази DASISION, у якому порівнювали ефективність і безпеку дазатинібу й іматинібу у пацієнтів з Ph-позитивним ХМЛ у хронічній фазі із залученням 519 хворих і спостереженням протягом 5 років. За результатами дослідження DASISION було виявлено вищу частоту підтвердженої повної цитогенетичної відповіді через 1 рік (77% у групі дазатинібу проти 66% у групі іматинібу) та через 5 років (83% у групі дазатинібу проти 79% у групі іматинібу). Медіана часу досягнення повної цитогенетичної відповіді у пацієнтів при лікуванні дазатинібом становила 3,1 місяця, іматинібом – 5,8 місяця. Зафіксовано також значно вищий показник великої молекулярної відповіді через 1 рік (46 проти 28%) і 5 років лікування (76 проти 64%).

У разі застосування дазатинібу у перші 3 місяці лікування (*BCR-ABL* ≤10%) частіше досягається рання молекулярна відповідь, ніж при використанні іматинібу (84 проти 64%), що є важливим прогностичним фактором для отримання адекватної відповіді. Також на тлі терапії дазатинібом відзначено нижчий показник прогресування у фазі акселерації та бластного кризу, ніж при лікуванні іматинібом (3 проти 5,8%).

У рамках цього дослідження була ретельно вивчена безпека дазатинібу порівняно з іматинібом. Основний висновок: протягом 5 років дослідження не спостерігалось ніяких непередбачуваних побічних ефектів (ПЕ) в обох групах. Негематологічні ПЕ (за винятком

плеврального випоту), пов'язані з лікуванням, менш часто фіксувалися в групі дазатинібу, ніж іматинібу, або були зіставними.

Плевральний випіт, пов'язаний з лікуванням, частіше зустрічався в групі дазатинібу (28%), ніж іматинібу (0,8%). У групі дазатинібу у 66 (26%) пацієнтів було зафіксовано плевральний випіт 1 або 2 ступеня, у 7 (3%) – 3–4 ступеня і жодного випадку 5 ступеня. Плевральний випіт розвинувся на 1-му році лікування приблизно у 8% пацієнтів підвищеного ризику з групи дазатинібу, і частота його виникнення не змінювалася в наступні роки. Лікувальна тактика при плевральному випоті, пов'язаному з терапією, включала переривання лікування (62%), та/або зниження дози (41%), діуретики (47%), кортикостероїди (32%) або терапевтичний торакоцентез (12%).

Лише 15 (6%) пацієнтам відмінили прийом дазатинібу. Однак поява плеврального випоту не погіршувала відповідь на лікування: 71 (96%) пацієнт досягнув повної цитогенетичної відповіді, 61 (82%) особа досягнула великої молекулярної відповіді, а 37 (50%) – молекулярної відповіді до рівня МВ 4,5.

Легенева артеріальна гіпертензія є нечастим (<1%), але тяжким та іноді незворотним ускладненням прийому дазатинібу; згідно з клінічним дослідженням легенева гіпертензія зафіксована у 14 (5%) пацієнтів.

Які існують рекомендації щодо вибору ІТК для терапії 2-ї лінії?

2-га лінія терапії ІТК має призначатися своєчасно згідно з рекомендаціями NCCN версії 3.2020 з урахуванням усіх клініко-гематологічних та молекулярних характеристик відповіді на попередню терапію ІТК. У разі неефективності попереднього лікування необхідно провести дослідження мутації гена *BCR-ABL* для визначення того типу мутації, яка має специфічну чутливість до того чи іншого ІТК.

Відповідно до рекомендацій NCCN 3.2020, дазатиніб є пріоритетною терапією ХМЛ в хронічній фазі та продемонстрував зниження ризику прогресування захворювання у пацієнтів груп середнього або високого ризику за системою Hasford в дослідженні DASISION.

При призначенні ІТК другого покоління необхідно враховувати всі коморбідні захворювання, оскільки ці препарати можуть посилювати певні прояви цих хвороб. Так, бозутиніб і дазатиніб, на відміну від нілотинібу, рекомендовані до застосування за наявності ризику кардіоваскулярних ускладнень, при артеріальній гіпертензії, цукровому діабеті та атеросклерозі. Якщо у пацієнта є захворювання печінки чи підшлункової залози в анамнезі, слід віддавати перевагу дазатинібу. Захворювання легень або артеріальна легенева гіпертензія в анамнезі є показаннями до призначення бозутинібу або нілотинібу. Дазатиніб чи нілотиніб можуть бути призначені пацієнту з патологією шлунково-кишкового тракту (виразка шлунка, діарея, хронічні запальні захворювання кишечника тощо; табл. 2).

Чим пояснюють неефективність ІТК і подальше прогресування ХМЛ?

Сьогодні провідні фахівці усього світу проводять дослідження з вивчення механізмів первинної та вторинної резистентності до ІТК. Наразі вони до кінця не з'ясовані. Однією із значущих причин розвитку стійкості до терапії вважається мутація гена *BCR-ABL*.

Мутації домену гена кінази *BCR-ABL* виявлені у 50% пацієнтів з невдачею лікування і прогресуванням захворювання. Однак відомо, що наявність мутацій не завжди є ключовою причиною розвитку резистентності. Загалом описані численні мутації, які чутливі до різних ІТК. Найбільш відомі представлені в таблиці 3.

Таким чином, в основі ефективного лікування пацієнтів з ХМЛ інгібіторами тирозинкінази лежить сучасна діагностика, своєчасне призначення препаратів з подальшим моніторингом перебігу хвороби. Сьогодні в Україні для лікування пацієнтів з ХМЛ є достатній арсенал ІТК. Пацієнти мають вільний доступ до лікування в рамках державного забезпечення – як до препаратів 1-ї лінії, так і 2-ї лінії. Друга лінія терапії ІТК має призначатися згідно з міжнародними рекомендаціями, зважаючи на адекватну відповідь на попереднє лікування ІТК, та передбачає своєчасне переведення пацієнтів на будь-який препарат з урахуванням супутньої патології. Такий підхід дозволить підвищити ефективність лікування ІТК і покращити якість життя пацієнта з ХМЛ.

Підготувала **Олена Поступаленко**



Препарат	BCR-ABL	C-KIT	PDGFR	SRC	VEGFR	FGF-R	RET
Іматиніб	1						
Нілотиніб	30						
Дазатиніб	325						
Бозутиніб	100						
Понатиніб	250						

Супутня патологія	Іматиніб	Бозутиніб	Нілотиніб	Дазатиніб
Ризик кардіоваскулярних ускладнень	+	+	-	+
Артеріальна гіпертензія	+	+	-	+
Цукровий діабет	+	+	-	+
Артеросклероз	+	+	-	+
Захворювання печінки в анамнезі	+	-	-	+
Захворювання легень в анамнезі	+	+	+	-
Артеріальна легенева гіпертензія в анамнезі	+	+	+	-
Панкреатит в анамнезі	+	-	-	+
Діарея / хронічні запальні захворювання кишечника	+	-	+	+
Виразка шлунка (необхідне призначення інгібіторів протонної помпи)	+	-	+	+

+ Рекомендовано; - не рекомендовано. За даними міжнародного дослідження CA180034, достовірно ефективною і найбільш безпечною визнано дозу дазатинібу 100 мг/добу однократно.

Мутація	Препарат
T315I, L248R	Понатиніб
V200L	Нілотиніб, понатиніб
T315A	Іматиніб, бозутиніб, нілотиніб, понатиніб
F317L/V/I/C	Бозутиніб, нілотиніб, понатиніб
Y253H, E255K/V	Дазатиніб, бозутиніб, понатиніб
F359I	Дазатиніб, бозутиніб, понатиніб
F359V	Дазатиніб, бозутиніб, понатиніб
G250I	Дазатиніб, нілотиніб, бозутиніб, понатиніб



В.Ф. Чехун, д. мед. н., професор, академік НАН України, директор Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, м. Київ

Внесок ІЕПОР ім. Р.Є. Кавецького НАН України у зменшення впливу на здоров'я населення України наслідків аварії на Чорнобильській АЕС: багаторічний досвід і сучасні виклики

Вивченням особливостей ушкоджувальної дії рідко- та щільноіонізуючої радіації Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології (ІЕПОР) ім. Р.Є. Кавецького НАН України почав займатися ще на початку 1970-х років. У цей період досліджували порушення обміну нуклеїнових кислот, енергетичних процесів у клітинах, а також вплив біологічних і хімічних модифікаторів на ранні і пізні етапи променевого канцерогенезу. Було вивчено особливості дії швидких нейтронів і рентгенівських променів на клітини різних тканин, що призводило до глибоких порушень нуклеїнового та білкового обміну, тривалого гальмування репаративних процесів, а також до підвищення частоти розвитку пухлин в експериментальних тварин у віддалені строки після опромінення. Розроблено методику реєстрації та аналізу надслабкого світіння плазми крові, яка згодом була успішно використана як діагностичний тест при дослідженні ранніх змін в опроміненому організмі. З'ясовано роль градієнтів тиску в опромінених тканинах у механізмі біологічної дії лазерної радіації. У рамках закритої тематики (для службового використання) в інституті проводили унікальні дослідження патогенетичного обґрунтування детоксикаційної терапії гострої променевої хвороби. На основі отриманих даних доведено роль токсичного фактора в патогенезі гострої променевої хвороби, сформульовано принципи детоксикаційної терапії та визначено місце екстракорпоральної гемосорбції на активованому вугіллі як одного з найефективніших методів ранньої інтенсивної дезінтоксикаційної терапії гострої променевої хвороби. За ці дослідження, описані у монографії «Гемосорбція при лікуванні гострої променевої хвороби», у 1985 р. К.С. Терновий, В.Г. Пінчук, Л.Б. Пінчук, В.Г. Ніколаєв, Н.П. Кравченко та інші стали лауреатами Державної премії.



В.Ф. Чехун

Після аварії на Чорнобильській атомній електростанції (ЧАЕС) інститут активно включився у вирішення нагальних проблем у галузі радіобіології, які постали перед науковою спільнотою, зокрема біологічних ефектів факторів аварії на ЧАЕС та розроблення засобів для їх корекції (в тому числі профілактично-лікувальних) за умови проживання населення на забруднених радіонуклідами територіях.

На експериментальній базі ІЕПОР, створеній у м. Чорнобилі в 1986 р., був проведений тривалий натурний експеримент щодо з'ясування низки актуальних на той час радіобіологічних проблем. До наукової роботи було залучено багато співробітників установи: академік АН і АМН УРСР В.Г. Пінчук, академік АН УРСР З.А. Бутенко, д. біол. н., проф. Я.І. Серкіз, д. мед. н., проф. Д.Ф. Глузман, д. біол. н., проф. М.Ф. Гамалія, д. мед. н., проф. В.Г. Ніколаєв, д. мед. н., проф. К.П. Ганина, д. мед. н., проф. Б.Л. Рубенчик, д. мед. н., проф. З.Д. Савцова, д. мед. н., проф. Є.П. Сидорик, д. біол. н., проф. Е.А. Дьоміна, д. біол. н. М.О. Дружина, к. біол. н. В.М. Індик, к. біол. н. І.М. Воейкова та багато інших. Попри технічні труднощі, за перші 2-3 роки вдалося дослідити дію радіаційних чинників на ссавців упродовж усього життєвого циклу, ефективність низки природних радіопротекторів. Уперше на 12 поколіннях лабораторних тварин, які безперервно перебували в зоні ЧАЕС за надфонових радіаційних навантажень, спостерігались дистрофічні та деструктивні зміни в клітинах і тканинах. Показано, що ультраструктурні зміни у клітинах кісткового мозку є характерними для порушень в інтерфазі за типом апоптозу і мають місце у багатьох рядах кровотворення. У системі кісткомозкового кровотворення за впливу радіонуклідів формується специфічний гемопоетичний синдром, який характеризується неповним відновленням її функцій і появою прогностичних ознак гематологічних захворювань. Відмічено дестабілізацію імунної системи, тимчасовий розвиток компенсаторно-адаптаційних реакцій в онтогенезі та відсутність формування еволюційної адаптації у нащадків принаймні 7 поколінь. При цьому виявлено збільшення ризиків незбалансованого порушення імунітету та підвищення чутливості організму до вірусних інфекцій.

Вивчення особливостей радіаційного канцерогенезу показало збільшення частоти виникнення новоутворень у експериментальних тварин, зокрема щитоподібної,

надниркових залоз, тимуса, лімфатичних вузлів середостіння, що практично не зустрічались до аварії. Ці пріоритетні дослідження щодо вивчення наслідків Чорнобильської катастрофи були вперше викладені у монографії «Радиационные аспекты Чернобыльской аварии (экологические и радиобиологические проблемы)», виданій у 1989 р. Пізніше більш повно і концептуально одержані матеріали були висвітлені у монографії «Радиобиологические аспекты аварии на Чернобыльской АЭС» (1992), яка у 1994 р. була перекладена німецькою мовою. Надалі основні роботи науковців інституту, присвячені медико-біологічним аспектам Чорнобильської катастрофи, вивченню радіогенних ушкоджень і змін структур, метаболізму, функцій важливих систем та організму загалом, заклали основу пояснення негативного впливу наслідків аварії на ЧАЕС на людину та були опубліковані у збірниках «Чернобыльская катастрофа» (1995), «Чернобыль. Зона відчуження» (2001).

Зафіксовано особливості пошкоджень, що виникають при дії рідко- та щільноіонізуючої радіації і тривалому надходженні радіонуклідів до організму. Встановлено характерні зміни показників перекисного окиснення в органах і тканинах тварин, опромінених різними видами радіації в широкому діапазоні доз. Розроблено метод кінетичних хемілюмінесцентних характеристик, який широко використовується для прижиттєвої оцінки ступеня радіогенних ушкоджень і прогнозування їх наслідків. Уперше у вітчизняній радіобіології було встановлено, що нейтронне випромінювання у рівноеквівалентних дозах викликає глибші структурні та функціональні зміни порівняно з рентгенівськими та γ -променями.

В експерименті встановлено радіопротекторні властивості екзогенної ДНК і зафіксовано, що вони не залежать від її ізологічності та ступеня полімерності. Вивчено закономірності «доза — час — ефект» у культурах клітин різної радіочутливості за дії радіаційного та хімічного (важкі метали) фактора. Розроблено модель опромінення клітин *in vitro* і багатокамерні моделі для тварин при внутрішньому надходженні до організму ізотопів цезію та стронцію. Виведено аналітичні залежності для розрахунку доз опромінення основних органів і тканин експериментальних тварин згідно з моделями метаболізму.

Доведено значний внесок у наростання змін і перебіг патологічних процесів «чорнобильського» спектра



довгоживучих радіонуклідів. Як показали дослідження, це викликано, з одного боку, прямою ініціацією експресії низки онкогенів з відповідними змінами функціонального геному, з іншого — хронізацією дегенеративно-запальних процесів.

Зафіксовано, що сукупна дія радіонуклідів аварійного викиду призводить до скорочення тривалості життя, збільшення захворюваності пухлинного і непухлинного генезу у експонованих тварин, а в ряді їх послідовних поколінь — до порушення репродуктивної функції, фізіологічного розвитку та збільшення рівня смертності у ранньому постнатальному віці. Досліджено феноменологічні особливості гемопоетичного синдрому та механізми ураження кістково-мозкового кровотворення у тварин. Показано, що зміни в кровотвірній системі детерміновані хронічною дією випромінювань низької інтенсивності і в першу чергу — дією остеотропних радіонуклідів. Встановлено обмежені можливості системи до відновлення від ушкоджень, збільшення ризику виникнення онкогематологічних захворювань.

Вивчено механізми розвитку ендогенної інтоксикації у тварин як синдрому малих доз, який посилює ураження кістково-мозкового кровотворення, встановлено ефективність застосування модифікаторів радіогенних ушкоджень: ентеросорбентів і біологічно активних сполук.

У ліквідаторів аварії на ЧАЕС із травматичною хворобою (ізолювані переломи кінцівок різної локалізації), що зазнали впливу малих доз іонізуючого опромінення (0,12-0,21 Гр), виявлено атиповий характер болю, який мав ознаки ангіогенного синдрому, порушення коагуляційного гомеостазу з характеристиками набутих коагулопатій за умов дефіциту одного з прокоагулянтів, а також тромбоцитопатії, що пов'язані з дефіцитом фактора III тромбоцитів і факторів згортання плазми. На основі отриманих даних розроблено алгоритми контролю за перебігом травматичної хвороби та реабілітаційної тактики у цієї групи хворих, що дає змогу підвищити ефективність їх лікування.

Результати динамічних спостережень за станом здоров'я різних вікових категорій населення, що мешкає на територіях, забруднених радіонуклідами, стали підґрунтям для розроблення методу визначення алгоритму вичислення радіаційно індукованої компоненти у сумарну захворюваність за окремими нозологічними одиницями. Проаналізовано її динаміку та виконано прогнози розрахунки щодо кількості додаткових радіаційно індукованих захворювань і термінів їх реалізації. На прикладі населених пунктів Чернігівської області підтверджено адекватність вказаного методу, що має широке практичне значення для застосування як у науковій сфері для прогнозу ризиків виникнення загальносоматичних захворювань за умов, подібних до чорнобильських, так і в галузі прикладної медицини та радіаційної гігієни при впровадженні науково обґрунтованих заходів профілактики захворювань і реабілітації постраждалого населення.

Розроблено концепцію комплексної оцінки індивідуальної радіочутливості організму. На її основі виявлено, що глибина порушень гомеостазу і швидкість відновлення після дії стресорного фактора характеризує резервні можливості організму та його здатність протидіяти розвитку радіаційного ураження.

У результаті цитогенетичного моніторингу ліквідаторів аварії на ЧАЕС визначено інформативний комплекс цитогенетичних показників радіаційного ураження лімфоцитів для діагностики ступеня гострої променевої хвороби в процесі інтенсивної терапії хворих.

Серед практичних розробок інституту — метод кількісної оцінки індивідуальної чутливості організму людини до дії радіації, в основу якого покладено аналіз частоти цитогенетичних ушкоджень лімфоцитів периферичної крові, індукованих дією тестуючого опромінення в найрадіочутливіший період мітотичного циклу (G2). Цей метод може бути використаний з метою як виявлення осіб з підвищеною індивідуальною радіаційною чутливістю, так і первинної профілактики радіогенних видів патології.

На сьогодні в умовах світової пандемічної кризи та повторної хвилі захворюваності на COVID-19, що очікується, виникає нова проблема в організації (забезпеченні)

радіаційного захисту здоров'я населення. Синергічна взаємодія **фізичного** (іонізуюча радіація), **біологічного** (вірус COVID-19) та **хімічного** (лісоторф'яні пожежі з вивільненням окису вуглецю, оксиду азоту, діоксиду сірки, а також токсини, гербіциди, пестициди тощо) факторів на різні системи організму людини може зумовити виникнення якісно нового ефекту (так званого синдрому синергічної взаємодії) порівняно із очікуваними при незалежній дії кожного з агентів. Важливим фактором, що посилює радіацію, є її постійна дія, яка призводить до виснаження захисних систем організму. Передусім це стосується кровотвірної та імунної систем, оскільки призводить до глибоких імунодепресивних станів. На тлі структурно-функціональних змін імункомпетентних клітин підвищується вірогідність розвитку віддалених стохастичних канцерогенних ефектів як результат затримки процесів постпроменевого відновлення. Не виключено, що злаякісні новоутворення, які виникли внаслідок синергічної взаємодії зазначених факторів, будуть відрізнятися коротким латентним періодом розвитку та агресивним патогенезом.

В ІЕПОР ім. Р.Є. Кавецького НАН України розроблено інноваційні технології діагностики онкогематологічних захворювань у населення України, в тому числі найбільш постраждалих унаслідок аварії на ЧАЕС регіонів (премія Кабінету Міністрів України за 2017 р.). Створено електронну базу даних, до якої занесено відомості про більш ніж 30 тис. хворих на різні форми та варіанти гемобластозів, діагностованих співробітниками відділу онкогематології впродовж 1996-2017 рр. Досліджувалися такі категорії онкогематологічних хворих, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС: ліквідатори наслідків аварії у 1986-1987 рр.; мешканці радіоактивно забруднених територій України; особи, які зазнали впливу радіоактивного опромінення в 1986 р. у дитячому віці або *in utero*.

Водночас слід враховувати силу мутагенного впливу іонізуючого опромінення, яка залежить від спадкових особливостей метилювання геному, а також індивідуальних особливостей метилювання/деметилювання промоторних послідовностей. Зазначене асоційоване з активацією мобільних елементів геному, порушенням репарації ДНК і викликає генетичну нестабільність, хромосомні аномалії та інші ушкодження ДНК. При цьому епігенетичні зміни, пов'язані з порушеннями процесів метилювання ДНК, реєструються на ранніх стадіях канцерогенезу і можуть бути використані як діагностичні та прогностичні маркери для оцінки ризику виникнення злаякісних новоутворень.

Результатами численних досліджень останніх років також доведено прогностичну цінність для оцінки ризику розвитку злаякісних пухлин інших епігенетичних маркерів — циркулюючих мікроРНК. МікроРНК — новий клас нещодавно відкритих молекул малих регуляторних РНК, які контролюють експресію генів, беруть участь у процесах життєдіяльності клітини (проліферація, диференціювання, апоптоз тощо), а порушення їх регуляції призводить до розвитку різних патологічних станів та онкологічних захворювань. У геномі людини виявлено більше тисячі мікроРНК, кожна з яких потенційно може регулювати сотні мРНК; загалом мішенями мікроРНК є близько 60% всіх генів, що кодують білок. Результати численних досліджень показали, що експресія мікроРНК змінюється при впливі іонізуючого опромінення, а також інших шкідливих факторів навколишнього середовища.

Вчені ІЕПОР ім. Р.Є. Кавецького НАН України створили інноваційну панель біомаркерів, асоційованих зі злаякісним процесом, і розробили технологію предиктивної оцінки ризику розвитку раку. Технологія ґрунтується на дослідженні низки епігенетичних маркерів (рівень загального метилювання ДНК та профіль експресії циркулюючих мікроРНК) у крові пацієнтів. Скринінг онкологічних захворювань проводиться з урахуванням загального стану організму, родинної історії (генетична карта пацієнта), професійної діяльності, а також впливу факторів зовнішнього середовища. Розроблено технологію нового покоління діагностики раку Онко-Check-up, яка дає можливість ідентифікувати новоутворення ще до виникнення їх клінічних проявів і проводити диференційну діагностику доброякісних та злаякісних пухлин. Інноваційні діагностичні підходи із використанням

європейських стандартів, малоінвазивних методик та оптимальних пакетів діагностичного обстеження Онко-Check-up дозволяють не тільки проводити популяційний скринінг найбільш поширених злаякісних новоутворень, а й розробляти персоналізовані програми профілактики раку для осіб, що проживають у шкідливих умовах.

В останні роки встановлено нові процеси, які істотно ускладнюють радіоекологічну ситуацію: зокрема, не прогнозований раніше рівень утворення радіонуклідів стронцію-90, вплив високотоксичного америцію-241, який активно включається у трофічні ланцюги з переважним накопиченням у паренхіматозних органах, розпад паливних часток з утворенням легкодоступних форм радіонуклідів, що вимагає постійного внесення поправок в оцінку радіоекологічної ситуації та її прогноз. Особливої уваги потребують трансуранові елементи, негативна дія яких на здоров'я населення буде збільшуватись у ще більш віддалений постчорнобильський період. Не слід виключати зростання радіаційного фону в багатьох регіонах унаслідок активного розвитку атомної індустрії, утилізації відпрацьованого ядерного палива і т.ін.

Поряд із цим екологічна ситуація продовжує погіршуватися за рахунок лісоторф'яних пожеж, у тому числі на радіаційно забруднених територіях країни. Небезпека при цьому посилюється тим, що разом із надходженням в атмосферу великих обсягів хімічно активних газів (окис вуглецю, оксид азоту, діоксид сірки), органічних сполук (аміак, формальдегіди, феноли тощо) з палаючої деревини і торфу виділяються довгоживучі радіонукліди. Іншими словами, дія радіонуклідів на організм людини та біоту в цілому продовжиться ще на багато десятиліть.

Тому ігнорування ефектів малих доз радіації, в тому числі внутрішнього опромінення організму (як це роблять деякі експерти-адміністратори, беручи до уваги лише ранні пострадіаційні зміни), не є об'єктивним і обґрунтованим. Як наслідок таких рішень відмічається перевищення лімітів доз опромінення частини населення (особливо дітей) у деяких областях України, що призводить до формування та розвитку захворювань, пов'язаних як із прямим впливом іонізуючої радіації, так і з іншими її негативними чинниками.

Таким чином, висока гетерогенність людської популяції, широке варіювання меж індивідуальної радіочутливості, відсутність порогу дії іонізуючого випромінювання, особливості формування доз внутрішнього опромінення, висока радіочутливість імункомпетентних клітин і тривале збереження радіаційно-індукованих ушкоджень, підвищення ролі епігенетичних факторів (метилювання промоторних ділянок генів і модифікації гістонів) у процесах радіаційного канцерогенезу, успадкування генетичних та епігенетичних радіаційних ефектів у низці поколінь потребують ґрунтовних наукових досліджень.

Ситуація, що склалася на всій території України, свідчить про необхідність відновлення загальнодержавної програми подолання наслідків Чорнобильської катастрофи, що дозволить передбачити:

- дослідження закономірностей формування віддалених ефектів низькоінтенсивної радіації (зовнішнє та внутрішнє опромінення) з урахуванням синергічної взаємодії з іншими негативними природними факторами;
- розроблення сучасних методів діагностики радіаційного ураження, онкогематологічних захворювань, персоналізованих методів біологічної дозиметрії;
- опрацювання донозологічних засад формування груп ризику радіоіндукованих видів патології на основі молекулярних і цитогенетичних методів досліджень;
- розроблення та впровадження засобів і персоналізованих програм профілактики радіаційних ефектів, у тому числі онкопатології різних органів і систем;
- створення комплексної системи імунореабілітації як стратегії захисту та відновлення організму із застосуванням фізичних і хімічних чинників — антиоксидантів, стимуляторів репараційних процесів, виведенням з організму радіотоксичних агентів;
- санітарно-гігієнічний контроль умов праці та довгостроковий моніторинг стану здоров'я осіб, які через професійну діяльність зазнають впливу іонізуючої радіації, з метою зменшення канцерогенного ризику.



POWER

сила змінити
лікування **ТКЛШ**

Рекомендований
для лікування дорослих
пацієнтів із **CD30+ ТКЛШ**,
що потребують системної
терапії¹



ONCOLOGY



брентуксимабу ведотин

ТКЛШ: Т-клітинна лімфома шкіри.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу АДЦЕТРИС®.

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу АДЦЕТРИС®. Діюча речовина: брентуксимабу ведотин; 1 флакон містить 50 мг брентуксимабу ведотину; 1 мл розведеного розчину містить 5 мг брентуксимабу ведотину. **Лікарська форма.** Порошок для концентрату для розчину для інфузій. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби; інші антинеопластичні засоби; моноклональні антитіла. Брентуксимабу ведотин. Код АТХ L01X C12. **Показання.** Лікування дорослих пацієнтів з раніше нелікованою CD30-позитивною лімфомою Ходжкіна IV стадії у комбінації з доксорубіцином, вінбластином і дакарбазином (AVD). Лікування дорослих пацієнтів з CD30-позитивною лімфомою Ходжкіна за наявності підвищеного ризику рецидиву або прогресування захворювання після аутологічної трансплантації стовбурових клітин. Лікування дорослих пацієнтів з рецидивною або рефрактерною формою CD30-позитивної лімфому Ходжкіна: після аутологічної трансплантації стовбурових клітин; після принаймні двох попередніх ліній терапії, якщо аутологічна трансплантація стовбурових клітин або поліхіміотерапія не розглядається як лікувальна опція. Лікування дорослих пацієнтів з рецидивною або рефрактерною системною анапластичною великоклітинною лімфомою. Лікування дорослих пацієнтів з CD30-позитивною Т-клітинною лімфомою шкіри після щонайменше 1 курсу попередньої системної терапії. **Протипоказання.** Гіперчутливість до активної речовини або інших компонентів препарату. Одночасне застосування брентуксимабу ведотину з блеоміцином призводить до розвитку легеневої токсичності. **Побічні реакції.** При використанні Адцетрис® в монотерапії найбільш поширеними побічними реакціями (≥ 10%) були інфекції, периферична сенсорна нейропатія, нудота, втомлюваність, діарея, пірексія, інфекція верхніх дихальних шляхів, нейтропенія, висипання, кашель, блювання, артралгія, периферична моторна нейропатія, реакції пов'язані з інфузією, свербіж, запор, диспное, зниження маси тіла, міалгія та біль у животі. При використанні Адцетрис® в комбінованій терапії найбільш поширеними побічними реакціями (≥ 10%) були: нейтропенія, нудота, запор, блювання, втомлюваність, периферична сенсорна невропатія, діарея, пірексія, алопеція, периферична моторна нейропатія, зниження маси тіла, біль у животі, анемія, токсичність, фебрильна нейтропенія, біль у кістках, безсоння, зниження апетиту, кашель, головний біль, артралгія,

біль у спині, диспное, міалгія, інфекція верхніх дихальних шляхів, підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ). **Фармакологічні властивості. Механізм дії.** Брентуксимабу ведотин являє собою кон'югат антитіл з лікарським засобом, який доставляє антинеопластичного агента до CD30-позитивних пухлинних клітин, що призводить до їх апоптотичної загибелі. При класичній лімфомі Ходжкіна (ЛХ), системній анапластичній великоклітинній лімфомі та підтипах шкірної Т-клітинної лімфому (включаючи грибоподібний мікоз та первинну анапластичну великоклітинну лімфому шкіри) на поверхні пухлинних клітин експресується антиген CD30. Експресія не залежить від стадії хвороби, лінії терапії або трансплантаційного статусу. Внаслідок цього CD30 є мішенню для терапевтичного втручання. Через направлений на CD30 механізм дії брентуксимабу ведотин здатний долати резистентність до хіміотерапії, оскільки CD30 постійно експресується у пацієнтів, рефр актерних до багатокомпонентної хіміотерапії, незалежно від попереднього трансплантаційного статусу. Направлений на CD30 механізм дії брентуксимабу ведотину, постійна експресія CD30 при вказаній патології, терапевтичні характеристики та клінічні дані щодо CD30-позитивних злоскісних захворювань після застосування кількох ліній терапії забезпечують біологічне підґрунтя для застосування даного лікарського засобу пацієнтам з рецидивною та рефрактерною формою класичної ЛХ та системної анапластичної великоклітинної лімфому, з попередньою аутологічною трансплантацією стовбурових клітин або без такої. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі 2-8 °С в оригінальній упаковці. Не заморозувати. Зберігати в недоступному для дітей місці! **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Такеда Австрія ГмбХ, Австрія/Takeda Austria GmbH, Austria. Р. П. МОЗ України № UA/13286/01/01 від 04.10.2018 року. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників для публікації в спеціалізованих виданнях, що призначені для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище, або про скаргу на якість препарату, Ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за тел. (044) 390 0909. ТОВ «Такеда Україна»: 03110, м. Київ, вул. Солом'янська, 11, тел.: (044) 390 0909; www.takeda.ua

Препарат Адцетрис® у контексті міждисциплінарного підходу ведення хворих із Т-клітинними лімфомами шкіри

Однією з важливих проблем сучасної онкології, дерматології та гематології є правильний вибір тактики ведення пацієнтів з Т-клітинними лімфомами (ТКЛ) шкіри. Скоординована робота онколога, дерматолога та патоморфолога у контексті міждисциплінарного підходу є дуже важливою для забезпечення максимальної ефективності лікування та тривалого періоду ремісії у цих хворих. Детально зазначену проблему було висвітлено у рамках інтерактивної онлайн-конференції «Київські дерматологічні дні», яка відбулася 22-23 квітня.

Цікаву доповідь з позиції міждисциплінарного підходу ведення пацієнтів з ТКЛ представили президент Українського товариства дерматоонкології, офіційний представник Всесвітньої організації дерматоскопії в Україні, співзасновник Medical Knowledge Hub, головний лікар Клініки персоналізованої медицини EuroDerm (м. Київ), лікар-дерматолог, онколог Богдан Вікторович Литвиненко, який детально висвітлив клінічний перебіг ТКЛ і зробив акцент на методиці правильного взяття зразка для біопсії, та лікар-дерматопатолог Медичної лабораторії CSD (м. Київ) Антоніна В'ячеславівна Калмикова, яка розповіла онлайн-слухачам про особливості патоморфологічної діагностики лімфом шкіри.



На початку доповіді Б. Литвиненко відзначив, що проблема діагностики та лікування ТКЛ шкіри є міждисциплінарною, і лише завдяки спільним зусиллям дерматологів, гематологів і патоморфологів можна максимально допомогти таким хворим. А. Калмикова нагадала сучасну класифікацію Всесвітньої організації охорони здоров'я та Європейської організації з вивчення та лікування онкологічних захворювань (EORTC, 2008), згідно з якою виділяють три основні типи лімфом: первинні Т-клітинні лімфоми шкіри (ПТКЛШ), В-клітинні лімфоми шкіри та гематологічні неоплазії із клітин-попередників. За клінічним перебігом ПТКЛШ умовно поділяють на індолентні (грибоподібний мікоз (ГМ) і первинні шкірні CD30+ лімфопроліферативні захворювання) та агресивні (синдром Сезарі – СС).

Крім того, Б. Литвиненко звернув увагу онлайн-слухачів на важливе значення ранньої діагностики ГМ, що дозволяє забезпечити високу 5-річну виживаність (близько 89-98%) при виявленні патології на ранніх стадіях. Початковими шкірними проявами захворювання насамперед є плями з можливим поступовим прогресуванням – формуванням бляшок і вузлів. Тому під час звернення таких пацієнтів лікар-дерматолог передусім має провести детальний клінічний огляд шкіри та лімфатичних вузлів, а також ідентифікувати можливу наявність органомегалії. Проте потрібно пам'ятати, що золотим стандартом діагностики ТКЛ шкіри є біопсія. У клінічній практиці зазвичай застосовують панч-біопсію шкіри, оскільки цей метод є простим і дає змогу отримати достатню кількість матеріалу для подальшої морфологічної оцінки. Перед вибором місця взяття матеріалу насамперед необхідно зібрати анамнез захворювання та уточнити у пацієнта дані щодо застосування ним топічних кортикостероїдів протягом останніх кількох тижнів. Адже у такому випадку морфолог не зможе отримати якісний матеріал для подальшого дослідження, що врешті може призвести до хибнонегативного результату. Для аналізу необхідно взяти зразок тканини розміром

не менше 4-5 мм, що буде включати три шари шкіри: епідерміс, дерму та підшкірну жирову клітковину. При неможливості проведення панч-біопсії можна використовувати інцизійну біопсію, застосовуючи звичайний скальпель. Після взяття зразка матеріал направляють на гістологічне дослідження, а при виявленні ознак ТКЛ проводять подальше імунофенотипування.



На важливості вибору правильного місця взяття матеріалу для дослідження наголосила й А. Калмикова. Розмір зразка має бути достатнім для виконання первинного гістологічного дослідження, подальшої імуногістохімічної верифікації процесу та при потребі – додаткового молекулярного дослідження для виявлення клональності Т-клітинних рецепторів у разі ТКЛ. Метод проточної цитометрії також є важливим діагностичним методом, який дозволяє розпізнати клітини Сезарі у периферичній крові при підозрі на СС. А. Калмикова також відзначила важливість ретельної клініко-морфологічної діагностики індолентних ТКЛ, коли існує феномен «запізнення» з морфологічної точки зору: клінічна картина у пацієнта нагадує ТКЛ, проте морфологічні зміни недостатні для встановлення діагнозу. У таких випадках з'являється необхідність проведення повторної біопсії у динаміці. Потенційні труднощі та помилки при веденні пацієнтів з ТКЛ також можуть виникати при диференційній діагностиці, адже існують реактивні стани, подібні до лімфом. До них належать Т-клітинні псевдолімфоми при висипі, спричиненому прийомом лікарських засобів чи укусами комах.

На завершення доповіді Б. Литвиненко ще раз підкреслив важливе значення діагностики та лікування ТКЛ та розповів про сучасні аспекти застосування таргетної терапії при прогресуючих стадіях CD30+ ТКЛ шкіри. Представником цієї групи лікарських засобів є брентуксимабу ведотин (препарат Адцетрис® фармацевтичної компанії Takeda), який порівняно недавно з'явився на українському фармацевтичному ринку. Ефективність препарату Адцетрис® підтверджена у міжнародному відкритому рандомізованому клінічному дослідженні III фази ALCANZA. Б. Литвиненко також поділився власним клінічним досвідом застосування препарату Адцетрис®.

Клінічний випадок

У пацієнтки 1985 р.н. відбулася великоклітинна трансформация у CD30+ ТКЛ (стадія вузла). Застосування фототерапії та інших методів системної терапії у хворої було неефективним. Після виділення CD30+ імунофенотипу була обрана сучасна стратегія лікування з використанням нового таргетного препарату Адцетрис®, який призначали внутрішньовенно 1 раз на 3 тижні. У результаті було отримано відносно швидкий

і тривалий (покращення частоти об'єктивної відповіді, що триває ≥ 4 місяці) клінічний ефект без виражених побічних реакцій на терапію. Сьогодні пацієнтка перебуває в стадії ремісії (зі шкірних проявів залишився тільки невеликий вузол на спині). Проте хвора продовжує отримувати інфузії препарату Адцетрис® (адже згідно з протоколом рекомендовано призначати до 16 інфузій з інтервалом 3 тижні) для досягнення повної відповіді та усунення шкірних проявів.



Завідувачка науково-дослідного відділення хіміотерапії гемобластозів та ад'ювантних методів лікування Національного інституту раку (м. Київ), доктор медичних наук, професор Ірина Анатоліївна Крячок

також відзначила актуальність міждисциплінарного підходу за участю дерматолога, патоморфолога та гематолога у веденні пацієнтів з ТКЛ для забезпечення якнайшвидшого встановлення діагнозу та кращої прогнозованої виживаності. Професор більш детально зупинилася на лікуванні ПТКЛШ.

У структурі Т-клітинних лімфом одним із найбільш поширених є ГМ, який діагностують у 2/3 пацієнтів на ранніх стадіях, що дає змогу вчасно розпочати терапію та запобігти прогресуванню захворювання. Згідно з рекомендаціями Європейського товариства медичної онкології (ESMO) та Національної онкологічної мережі США (NCCN), на ранніх стадіях захворювання (IA-IIA) перша лінія лікування полягає у призначенні топічних кортикостероїдів, вузькоспектрової фототерапії ультрафіолетовими (УФ) променями типу B, PUVA-терапії (псоларен у поєднанні з УФ опроміненням спектра A), локальної променевої терапії (при невеликій кількості елементів висипу) та тотального опромінення (при поширених ураженнях шкіри). На другому етапі терапії рекомендовано застосовувати ретиноїди, інтерферон- α , вироностат та метотрексат.

Перша лінія терапії при IIB-IVB стадіях включає використання вироностату, променевої терапії, системної хіміотерапії та аlogenної трансплантації стовбурових клітин. За відсутності ефекту у пацієнтів необхідно призначити другу лінію терапії – таргетний препарат Адцетрис®, інгібітори гістондеацетилази (вироностат, ромідепсин), а також при необхідності проводити трансплантацію кісткового мозку.

Другими за поширеністю у структурі ПТКЛШ є первинні шкірні CD30+ лімфопроліферативні захворювання, до спектра яких належать первинна шкірна анапластична великоклітинна лімфома та лімфоматоїдний папулоз.

Проблема вибору терапії ПТКЛШ насамперед полягає у тому, що за результатами попередніх досліджень спроби підвищити

ефективність терапії у цих пацієнтів шляхом застосування вироностату чи ромідепсину не мали успіху. Оскільки клініцисти не змогли отримати очікуваного ефекту від терапії, у 2012 р. було розпочато міжнародне відкрите рандомізоване багатоцентрове клінічне дослідження III фази ALCANZA, яке включило центри 13 країн та 131 пацієнта з рецидивуючим чи рефрактерним перебігом CD30+ ГМ та CD30+ первинною шкірною анапластичною лімфоною. Усім пацієнтам було проведено оцінку таких показників: частота об'єктивної відповіді тривалістю 4 міс та більше (ЧОВ4), повної відповіді (ПВ), виживаності без прогресування та ступінь тяжкості симптомів, який вимірювався за шкалою Skindex-29 (дерматологічного опитувальника, розробленого для вимірювання якості життя, пов'язаної зі станом здоров'я). Учасників дослідження ALCANZA розподілили на 2 групи: пацієнтам 1-ї групи внутрішньовенно вводили препарат Адцетрис® у стандартній дозі 1,8 мг/кг маси тіла 1 раз на 3 тижні (до 16 циклів), хворим 2-ї групи – метотрексат чи бексаротен (на вибір лікаря).

У результаті було встановлено, що лікування препаратом Адцетрис® забезпечувало покращення ЧОВ4 на 43,8% порівняно з прийомом метотрексату чи бексаротену (56,3 проти 12,5%; $p < 0,0001$). ПВ на терапію була досягнута у 15,8% учасників групи брентуксимабу ведотину та у 1,6% пацієнтів, які отримували метотрексат чи бексаротен ($p = 0,0046$). У ході дослідження також було виявлено, що застосування препарату Адцетрис® сприяло збільшенню виживаності без прогресування на 13,2 місяця порівняно з використанням лікарських засобів за вибором лікаря (16,7 проти 3,5 місяця; $p < 0,0001$). Отже, пацієнти групи брентуксимабу ведотину не потребували лікування майже 1 рік.

Слід зазначити, що навіть у пацієнтів з експресією CD30+ $< 10\%$ (у цьому дослідженні у 44% хворих на ГМ експресія складала $< 10\%$) застосування препарату Адцетрис® було ефективним. Крім того, за результатами дерматологічного опитувальника Skindex-29 пацієнти, які приймали брентуксимабу ведотин, відзначали покращення якості життя як в емоційному, так і у фізичному аспектах.

Серед побічних реакцій на введення брентуксимабу ведотину найчастіше спостерігалася периферична нейропатія, яка переважно проявлялася через 4 місяці лікування та була зворотною.

За результатами дослідження III фази ALCANZA препарат Адцетрис® (фармацевтична компанія Takeda) у листопаді 2017 р. отримав схвалення Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) для лікування хворих з Т-клітинними лімфомами і був включений у настанови ESMO та NCCN.

Отже, для забезпечення належної медичної допомоги хворим з ТКЛ необхідний міждисциплінарний підхід. Із появою на українському фармацевтичному ринку таргетного препарату Адцетрис® клініцисти мають змогу використовувати сучасні лікарські засоби, рекомендовані FDA, ESMO, NCCN, у терапії пацієнтів з ТКЛ.

Підготувала Ірина Неміш

UA/ADC/0620/0027



А.А. Ковалев, д. мед. н., профессор, заведующий кафедрой онкологии Запорожской медицинской академии последипломного образования

Семейные онкологические синдромы и гены наследственного рака

Когда-нибудь, в далеком будущем, слияние генетики и медицины все же произойдет.
Возможно, тогда врач сможет позвать на консультацию своего приятеля-генетика.

Thomas Morgan, лауреат Нобелевской премии 1933 г.

Семейный и наследственный рак составляют не менее 20% от всех злокачественных опухолей человека, однако в клинической практике они распознаются реже. Понимание механизмов наследственного канцерогенеза позволяет не только эффективно лечить онкологического больного, но и предупредить у него появление второй (метахронной) опухоли в новом органе. С помощью превентивных диагностических и лечебных мероприятий можно также предотвратить развитие рака у здорового носителя патологической мутации, переданной ему по наследству.

Следует различать понятия «семейный рак» и «наследственный рак». О семейном раке говорят в тех случаях, когда у нескольких поколений родственников возникают злокачественные опухоли, однако мутации известных генов при этом не обнаруживаются. В таких семьях причиной рака может быть наследование определенного образа жизни (ожирение, курение). Наследственным называют рак, при котором у заболевших представителей нескольких поколений семьи выявляются мутации генов, ассоциированных со злокачественными опухолями.

Технологии обнаружения мутаций генов, входящих в состав разных наследственных синдромов, сегодня доступны. Наиболее удобным генетическим исследованием является метод молекулярного профилирования ДНК, которая присутствует в крови как онкологического больного, так и его ближайших здоровых родственников (Liquid biopsy).

История изучения наследственного рака

Самой известной семьей, в которой «жил рак», была семья Наполеона Бонапарта. Все члены этой семьи — отец Карл Бонапарт, дочь Мария Бонапарт-Боргезе и сын Наполеон Бонапарт — умерли от рака желудка.

Первое медицинское описание наследственного рака молочной железы в 1866 г. сделал французский врач и антрополог Pierre Broca, у молодой жены которого, а также у четырех поколений женщин этой семьи в молодом возрасте возникали злокачественные опухоли.

В 1872 г. Hilario de Gouvea, бразильский офтальмолог, описал случай ретинобластомы, по поводу которой он выполнил энуклеацию глаза маленькому мальчику. Мальчик выжил, вырос, женился и имел детей. У двух его дочерей также развилась ретинобластома, от которой обе умерли.

Медицинский мир проигнорировал эти сообщения, поскольку в то время еще не были сформулированы общие законы наследственности, а учение Gregor Mendel подвергалось жесткой критике.

После того, как были открыты хромосомы и изучен митотический клеточный цикл, в 1911 г. немецкий биолог Theodor Boveri выдвинул хромосомную теорию опухолей и предположил, что существует

наследственная предрасположенность к развитию рака. Наблюдая аномалии кариотипа и изменение набора хромосом в злокачественных клетках, Boveri обнаружил, что одни хромосомы стимулируют, а другие тормозят деление клеток. Хромосомная теория рака опередила открытие онкогенов и генов-супрессоров более чем на 60 лет.

Уже в начале XX века биологам стало ясно, что передается не сам рак, а предрасположенность к развитию опухолей. Karl Bauer в 1928 г. писал, что «не существует наследственной передачи рака в точном смысле этого выражения — речь идет о наследовании склонности различных тканей образовывать опухоли при определенных внешних условиях». Таким образом, Bauer задолго до появления новой науки — эпигенетики — настаивал, что на развитие рака влияют не только генетические, но и внешние факторы.

Через 60 лет после обнаружения хромосомной теории генетик Alfred Knudson, работавший в 1970 г. в онкологическом центре Хьюстона (сегодня Andersen Cancer Center), на основании статистических расчетов данных, полученных из историй болезни пациентов с ретинобластомой, предложил свою теорию развития наследственных опухолей. Новая парадигма получила название теории двойного удара. Knudson доказал, что не существует отдельных генов наследственного рака, а для развития опухоли необходимы две последовательные мутации — в онкогене и гене-супрессоре. При генетической предрасположенности к раку клетка должна содержать одну зародышевую и одну соматическую мутацию, хотя такое сочетание является достаточно редким событием. Наличие зародышевой мутации, передающейся по наследству, объясняет ранний возраст развития наследственных опухолей.

Герминогенные мутации, возникающие в зародышевых клетках и передающиеся по наследству, имеются не только в раковых, но и во всех нормальных клетках организма. Соматические онкогенные мутации возникают и наследуются только раковыми клетками. Соматические мутации отсутствуют в нормальных клетках и не передаются потомству.

Первый ген-супрессор, мутация которого связана с повышенным риском

развития наследственного рака молочной железы, был открыт Mary-Claire King в 1988 г. и назван *BRCA1* (аббревиатура от breast cancer). Ген был клонирован Mark Skolnick, основателем компании Myriad Genetics. Сегодня известны два гена — *BRCA1* и *BRCA2*, продолжается поиск гена *BRCA3*. Функциональной ролью генов *BRCA1/2* является контроль клеточного цикла и репарации ДНК.

С момента открытия гена *BRCA* началась новая эра изучения наследственного рака.

Рак молочной железы в составе наследственных онкологических синдромов

Сегодня известно, что мутации *BRCA1/2* отвечают за повышенный риск развития рака молочной железы, яичника, маточной трубы, грудной железы у мужчин, поджелудочной и предстательной желез. Пенетрантность этих генов (частота развития рака при мутации гена) достаточно высока — достигает 80%. Например, у Angelina Jolie индивидуальный генетический риск развития рака молочной железы составил 87%.

Выявлены тысячи мутаций генов *BRCA1/2*, но не все они являются клинически значимыми. Только наиболее важные мутации (185delAG, 5382insC и 6174delT) приводят к повышению риска развития наследственного рака, однако частота этих мутаций невелика и составляет в среднем 1 на 1000 женщин общей популяции.

С появлением технологий молекулярного анализа в результате проведенных онкоэпидемиологических исследований были обнаружены другие пенетрантные гены, мутации которых отвечают за развитие почти 80% всех случаев наследственного рака молочной железы: *TP53*, *PTEN*, *STK11*, *CDH1*, *PALB2*, *CHEK2*, *ATM*, *NBN*, *BARD1*, *BRIPI*, *RAD51C*. Оказалось, что эти гены ассоциированы также с наследственным раком других локализаций, который входит в состав многочисленных наследственных синдромов. Характерными примерами таких ассоциаций являются синдромы P53 (Ли — Фраумени), *PALB2*, *CHEK2* и *PTEN* (Cowden), при которых наследственный рак молочной железы может сочетаться с раком яичника,



А.А. Ковалев

предстательной, поджелудочной, щитовидной желез, саркомами, опухолями головного мозга, раком тела матки, толстой кишки и желудка (табл. 1).

Рак молочной железы в составе синдрома P53 (Ли — Фраумени)

Фредерик Ли и Джозеф Фраумени описали наследственный синдром, характеризующийся образованием многочисленных синхронных и метахронных опухолей с разнообразными онкологическими ассоциациями. Эти ассоциации включают:

- дольковый рак молочной железы, рак желудка;
- рак молочной железы, саркому мягких тканей, опухоли центральной нервной системы, рак надпочечника, лейкоз, рак предстательной железы;
- рак молочной железы, гамартому, рак щитовидной железы, слизистой оболочки полости рта, эндометрия, опухоли головного мозга;
- рак грудной железы у мужчин, рак поджелудочной железы, желчного пузыря, глотки, желудка, меланому, рак предстательной железы.

Особенностью этих опухолей является раннее развитие заболевания, семейный анамнез и наличие мутации гена *p53*. Следует подчеркнуть, что канцерогенез этого наследственного синдрома не связан с мутацией *BRCA1/2*, что имеет значение при дифференциальной диагностике.

Разработан алгоритм профилактического наблюдения здоровых членов семьи, носителей наследственной мутации *p53*. Учитывая риск развития карциномы надпочечника, регулярно, с детского возраста следует проводить ультразвуковое исследование брюшной полости и определять уровень кортизола мочи. При положительном результате генетического теста с 18 лет необходимо проводить ежегодные обследования молочной железы и обсудить вопросы профилактической мастэктомии. Из-за угрозы развития саркомы мягких тканей и костей необходимо ежегодно проводить магнитно-резонансную томографию (МРТ) всего тела. В связи с повышенным риском развития опухоли ЦНС ежегодно выполняется МРТ головного мозга. С 25 лет каждые два года необходимо проводить колоноскопию и ежегодно — дерматоскопию всего тела. Каждые 3–4 месяца следует выполнять анализ крови (включая уровень лактатдегидрогеназы).

Онкологическим больным с синдромом Ли — Фраумени следует избегать лучевой терапии и применения генотоксических противоопухолевых препаратов.

Рак молочной железы в составе синдромов PALB2, CHEK2 и PTEN

Наследственные мутации гена *PALB2* связаны с 30–60% риском развития наследственного рака молочной железы. Наиболее высока ассоциация этой карциномы с раком яичника и поджелудочной железы. Имеется также высокий риск развития рака грудной железы у мужчин.



Pierre Paul Broca



Hilario Soares de Gouvea



Alfred George Knudson



Mary-Claire King

Нет доказательств повышенного риска развития рака толстой кишки или простаты и общего повышения риска рака других локализаций при мутации *PALB2*. Изучается ассоциация мутации с риском возникновения рака желудка.

Наследственные мутации гена *CHEK2* ассоциированы с повышением на 30% риска развития аденокарциномы молочной железы и колоректального рака.

Потеря гена-супрессора *PTEN* (синдром Cowden) повышает риск развития рака молочной железы в течение жизни на 25-50%. Для этого синдрома характерны поражение слизистых оболочек (99%), гамартмные полипы кишечника (60-90%), немедулярный рак щитовидной железы, рак эндометрия, ганглиоцитомы мозжечка у взрослых (болезнь Лермита – Дюкло), карцинома почек.

Наследственный рак молочной железы и рак желудка

Особый интерес представляет онкологическая ассоциация наследственного рака молочной железы и рака желудка, которая возникает при мутации гена *CDH1*, кодирующего белок E-cadherin. Этот ген участвует в поддержании эпителиальной архитектуры, нарушает клеточную адгезию, клеточную организацию и полярность.

Мутация *CDH1* ассоциирована с диффузным раком желудка (linitis plastica), пожизненный риск развития которого при этой аномалии составляет 50-80%, а также с дольковым раком молочной железы, риск возникновения которого у женщин равняется 40%. При мутации *CDH1* комбинированный риск развития синхронного и метастатического рака молочной железы и рака желудка у женщин составляет почти 80%. У носителей мутации повышен также риск формирования колоректального рака.

Особенностью синдрома *CDH1* является очень высокая вероятность развития перстневидноклеточного диффузного рака желудка, обнаружить который с помощью профилактических серийных эндоскопий и гастробиопсий практически невозможно из-за локальных очагов поражения. Патология проявляется клинически на стадии инфильтративной диффузной карциномы. В связи с этим здоровым носителям патологической мутации гена *CDH1* рекомендуется выполнение профилактической гастрэктомии.

После выполнения профилактической гастрэктомии у женщин с 30-летнего возраста проводится скрининг долькового рака молочной железы и у пациентов обоих полов от 40 лет – скрининг рака толстой кишки.

Очевидно, что не все здоровые люди подлежат тестированию на наличие мутации *CDH1*. Генетическое исследование

у членов семей, включая 1-ю и 2-ю степени родства, проводится по определенным показаниям. К ним относятся два случая рака желудка в семье, независимо от возраста (один подтвержденный диффузный рак желудка), один случай диффузного рака желудка в возрасте младше 40 лет, наличие метастатического диффузного рака желудка и долькового рака молочной железы у одного члена семьи в возрасте младше 50 лет, двусторонний дольковый рак молочной железы у одного члена семьи, два или более случаев долькового рака молочной железы в возрасте младше 50 лет, а также обнаружение перстневидных клеток при выполнении гастробиопсии.

Генетическое исследование

В 1980-х годах социологи, феминистки и некоторые онкологи выражали обеспокоенность по поводу быстрой коммерциализации генетических тестов. Причинами опасений были невозможность предотвратить наследственную болезнь, тот факт, что наследственный рак не поддается регулированию со стороны государственной политики, а также необходимость психологической оценки пациентов перед проведением генетического исследования. Последующий опыт большинства стран показал, что психологические последствия генетического тестирования не приводят к увеличению беспокойства или депрессии.

Генетическое тестирование широко распространено среди лиц европейской расы в Северной Америке, Евросоюзе, Австралии и Израиле. Из-за конкуренции за ограниченные ресурсы здравоохранения генетическое тестирование не распространено в Азии, Африке и Южной Америке.

Особенностями и преимуществами генетического теста является то, что генетические аномалии присутствуют задолго до появления клинических симптомов рака и остаются без изменений на протяжении всей жизни. Эти мутации имеются у всех членов семьи и их можно отследить у всех родственников. Генетическое тестирование имеет большое значение для предгестальной и пренатальной оценки онкологических рисков.

Кандидаты для генетического исследования

Очевидно, что не следует проводить генетическое тестирование у каждого онкологического пациента. Поиск генов наследственного рака следует начинать только после генетического консультирования и изучения семейного онкологического анамнеза. Заподозрить семейный (наследственный) характер рака можно в следующих клинических ситуациях:

- рак в раннем возрасте (например, рак толстой кишки в 20-летнем возрасте);

- более одного типа рака у одного и того же человека (например, рак молочной железы и яичника у одной женщины);
- рак, возникающий в обоих парных органах (глаза, почки, молочные железы);
- одинаковые опухоли у детей из одной семьи (саркома у брата и сестры);
- рак, возникающий в нескольких поколениях (например, рак у деда, отца и сына);
- множественные случаи одного и того же типа рака (особенно если это необычный или редкий тип опухоли, например, ретинобластома);
- рак грудной железы у мужчины.

Технологии генетического тестирования

Обнаружение известных одиночных мутаций ДНК (старая, простая и хорошо налаженная технология) уже не может удовлетворять потребности клиницистов. Поскольку большинство случаев наследственного рака входит в состав многочисленных онкологических синдромов, изолированное тестирование одного гена не только имеет низкую прогностическую ценность, но и может привести к серьезным негативным последствиям из-за ошибочного диагноза.

Например, у молодой женщины с анамнезом семейного рака молочной железы отрицательный результат теста на мутацию *BRCA1/2* еще не может исключить наследственный характер заболевания. Эта пациентка может оказаться носителем одного из многих мутантных генов (*TP53, PTEN, STK11, CDH1, PALB2, CHEK2, ATM, NBN, BARD1, BRIP1, RAD51C, CDH1*), ассоциированных не только с раком молочной железы, но и других локализаций (желудок, кишечник, тело матки, яичник, ЦНС). Поэтому при отрицательном результате генетического исследования у пациента сохраняется высокий риск развития второй наследственной опухоли *de novo*, а у членов семьи сформируется ложное чувство безопасности. Неполноценное и неадекватное обследование компрометирует идею генетического скрининга.

Сегодня клиницистам стали доступны новые молекулярные технологии генетического тестирования, позволяющие идентифицировать в одной панели все известные мутации генов наследственного рака (табл. 2). Наиболее перспективным методом является прямое секвенирование с определением всех геномных вариаций в циркулирующей в крови ДНК (Liquid biopsy). Эта технология доступна в Украине.

Отрицательный или неопределенный результат теста

Даже при наличии семейного анамнеза и явных клинических признаков наследственного рака результат генетического исследования может оказаться отрицательным. Есть несколько причин этого.

Возможно, в обследуемой семье действительно нет мутаций и наследственной предрасположенности к раку (семейный, а не наследственный характер рака). Возможно, был протестирован не тот человек. Важно помнить, что первым в семье генетическому исследованию подвергается онкологический больной и только после положительного результата теста обследуют родственников 1-й и 2-й степени родства. При отрицательном результате генетического теста у больного раком (при условии проведения полного молекулярного профилирования) тестирование членов семьи не проводится.

Причиной ложноотрицательного результата исследования чаще всего является несовершенная технология молекулярной визуализации (поиск мутаций одного гена с помощью PCR или FISH), а также, возможно, использование ограниченной панели, в которой нет мутированного гена.

Даже при проведении полного генетического профилирования с оценкой

Таблица 2. Гены, ассоциированные с наследственными онкологическими синдромами (Liquid biopsy, панель Circulogen)

Breast-ovarian cancer синдром	Синдром Линча	
APC	CHEK2	POLE
ATM	EPCAM	PTEN
BMPRIA	MLH1	RAD51C
BRCA1	MSH2	RAD51D
BRCA2	MSH6	SMAD4
BRIP	MUTYH	STK11
CDK4	PALB2	TP53
CDH1	PMS2	VHL
CDKN2A	POLD1	

результатов с помощью методов биоинформатики результат теста может оказаться отрицательным, поскольку причинная наследственная мутация находится в небелковой кодирующей области генома.

Наконец, при проведении молекулярных тестов возможны обычные человеческие ошибки.

У части обследуемых могут быть обнаружены мутации, которые не ассоциированы с риском развития наследственного рака. У большинства, как ожидается, эти мутации не будут нести онкогенный потенциал и окажутся безвредными. Такое состояние называется вариантом неопределенного клинического значения (Variant of Uncertain clinical Significance – VUS). От до 2 до 10% людей общей популяции будут иметь VUS.

Выводы

Несмотря на отсутствие международных стандартов, общепризнанной классификации мутаций, сложности с отчетностью и интерпретацией данных, генетическое исследование наследственного рака является быстро развивающимся направлением клинической онкологии.

Тесная интеграция между генетиками и онкологами уже сегодня позволяет успешно влиять на принятие многих клинических решений. Генетическое тестирование у онкологического больного позволяет определить риск развития метастатического рака в другом органе (яичник, матка, кишечник), что открывает возможности для проведения эффективной вторичной профилактики. Генетическое исследование может уточнить риск возможного рецидива опухоли и в некоторых случаях содействовать реализации идеи персонализированной терапии, основанной на молекулярном профилировании мутаций генов наследственного рака (например, использование PARP-ингибиторов при мутации *BRCA1/2*).

Для родственников больного, унаследовавших патологическую мутацию, преимущества генетического тестирования заключаются в первичной профилактике рака с помощью индивидуального алгоритма наблюдения и скрининга, а также выполнении в некоторых случаях профилактических операций на органах-мишенях (превентивная мастэктомия, гастрэктомия, колонэктомия).

Следует помнить, что частота наследственного рака в общей популяции больных достаточно высока, а генетическое обследование онкологических пациентов и членов семей с отягощенным анамнезом позволяет улучшить результаты лечения этих пациентов.

За рамками статьи остались множество наследственных онкологических синдромов, проблему которых можно обсудить в следующих номерах.

Таблица 1. Рак молочной железы в составе наследственных онкологических синдромов				
Ген	Синдром	Онкологический риск	Риск развития рака молочной железы	Ассоциированный рак
BRCA1	BRCA1	+++	+++	Рак яичника
BRCA2	BRCA2	+++	+++	Рак яичника, предстательной, поджелудочной желез
PALB2	PALB2 и Fanconi	++	++	Рак поджелудочной железы
TP53	Ли – Фраумени	+++	+	Опухоли ЦНС, саркома, опухоли у детей
PTEN	Cowden	+++	Низкий	Рак щитовидной железы и тела матки
STK11	Peut-Jeg	++	Низкий	Гастроинтестинальный рак
NF1	Нейрофиброматоз	+	Низкий	Саркомы
CDH1	CDH1	++	Низкий	Диффузный рак желудка
ATM	ATM	+	+	Рак поджелудочной железы
CHEK2	CHEK2	+	++	Колоректальный рак
>300 SNPs		Низкий	++++	Неизвестно

Вплив лімфедеди на якість життя онкологічних пацієнтів

Досягнення сучасної медицини в діагностиці та лікуванні онкологічної патології істотно розширили терапевтичні можливості та покращили віддалені прогнози у пацієнтів. Важливим напрямом ведення онкологічних хворих є забезпечення високого рівня життя у довгостроковій перспективі, що передбачає уникнення/усунення можливих небажаних явищ, спричинених основними методами лікування, зокрема лімфедеди.

Визначення та класифікація

Лімфатичний набряк (лімфедема, лімфостаз) — це патологічний стан, який характеризується накопиченням рідини, багатой на білок, у міжклітинному просторі, що супроводжується набряком. Причиною лімфостазу є порушення нормального відтоку лімфи внаслідок ушкодження або обструкції лімфатичної системи. Виділяють первинну та вторинну лімфедему. Первинна лімфедема розвивається внаслідок гіпоплазії структур лімфатичної системи і спостерігається при рідкісних вроджених захворюваннях (хвороба Мілроя, хвороба Мейга, Lymphedema praecox). Первинна лімфедема може виникати і при інших генетичних аномаліях (синдромах Шерешевського — Тернера, Хеннекама тощо). Вторинні лімфедеди трапляються значно частіше, ніж первинні. Найчастішими причинами вторинної лімфедеди є хірургічні втручання (особливо після дисекції лімфатичних вузлів з приводу раку молочної залози — РМЗ), променева терапія, травма, обструкція лімфатичних судин пухлиною, лімфатичний філіаріатоз (поширений у країнах, що розвиваються). У міру прогресування стаз лімфи призводить до розвитку запалення, активації ліпогенезу, накопичення жирової тканини та фіброзу (T.J. Ryan, 1995). Експерти Міжнародного товариства лімфології виділяють 4 стадії лімфедеди (табл. 1).

Лімфедема при РМЗ

У практичній онкології лімфедема, пов'язана з хірургічним і променевим лікуванням РМЗ, зустрічається часто (наприклад, постмастектомічний синдром, який здебільшого супроводжується набряком верхнього плечового поясу). Говорячи про це ускладнення, онкологи в першу чергу мають на увазі набряк верхніх кінцівок, проте можливі й інші локалізації, а саме поверхня грудної клітки та молочні залози. Це ускладнення потребує особливої уваги фахівців, адже лімфоїдна тканина має підвищений ризик інфікування, порушення загоєння ран, що може призвести до виникнення хронічного целюліту (E.D. Staren, 1996; L.M. Baddour, 1999).

За останнє десятиліття завдяки ранній діагностиці та впровадженню нових ефективних методів лікування вдалося істотно покращити прогноз у пацієнток з РМЗ. У цьому аспекті все більшої актуальності набуває вирішення проблеми віддалених наслідків лікування раку, які впливають на якість життя хворих. Сьогодні органозберігальна терапія (органозберігальні операції з подальшою променевою терапією) вважається еталоном лікування РМЗ на ранніх стадіях, адже її ефективність

не поступається мастектомії. З удосконаленням неоад'ювантної системної терапії та онкопластичної хірургії органозберігальна терапія розглядається як можливий варіант лікування пацієнток з великими пухлинами. Проте зі збільшенням частки пацієнток, котрі перенесли органозберігальне лікування з приводу РМЗ, істотно зросла частота випадків ізольованої лімфедеди молочних залоз.

Сьогодні доступно чимало результатів досліджень, присвячених асоціації лімфедеди верхніх кінцівок та якості життя хворого, проте даних стосовно впливу лімфедеди молочних залоз на якість життя недостатньо (A.C. Degnim et al., 2012). Зазвичай лімфедема молочних залоз описується як прояв токсичності під час досліджень лікарських втручань. Натомість досліджень, для яких оцінка цього явища була б первинною метою, вкрай мало. Також поза увагою дослідників залишається вплив сучасних методів лікування РМЗ (пластичні органозберігальні операції, неоад'ювантна терапія) на ризик виникнення лімфедеди молочних залоз. Для прийняття правильних клінічних рішень необхідне розуміння поширеності та факторів ризику виникнення цього ускладнення. Не менш важливим є адекватне інформування пацієнток про вплив лімфедеди на якість життя. Саме ці фактори мають стати відправною точкою для розроблення ефективних методів лікування цього стану.

Лімфедема та якість життя пацієнток після лікування РМЗ

Пропонуємо читачам ознайомитися з результатами найбільшого на сьогодні проспективного когортного дослідження, основною метою якого було вивчення

поширеності та детермінант лімфедеди молочних залоз, а також зв'язку патології з якістю життя та болем у молочних залозах після перенесеної органозберігальної терапії РМЗ (D.A. Young-Afat et al., 2019).

У дослідження було включено 836 пацієнток після перенесеного органозберігального лікування РМЗ, з них 734 (88%) мали інвазивний РМЗ та 102 (12%) — протокову карциному *in situ*. Характеристики пацієнток представлені у таблиці 2. Медіана спостереження за пацієнтками склала 28 міс. Лімфедему молочних залоз оцінювали за допомогою спеціального опитувальника Європейської організації дослідження та лікування раку (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC) — QLQ-BR23.

Протягом періоду спостереження після проведення органозберігального лікування з приводу РМЗ (18 міс) лімфедема молочних залоз була відмічена у 207 (24,8%) жінок. Перед початком променевої терапії 12% пацієнток мали набряк молочних залоз (100 з 836; 95% довірчий інтервал — ДІ — 9,8-14,1%). Поширеність набряку молочних залоз становила 7,1% (у 58 із 819; 95% ДІ 5,3-8,8%) за 3 міс; 12,4% (у 96 із 777; 95% ДІ 10,0-14,7%) через 6 міс; 8,2% (у 58 з 709; 95% ДІ 6,1-10,2%) за 12 міс і 5,5% (у 33 з 601; 95% ДІ 3,6-7,3%) за 18 міс (табл. 3).

Протягом дослідження були відмічені кілька факторів, асоційовані з розвитком набряку молочної залози. Онкопластична хірургія була пов'язана з виникненням цього ускладнення лише на початку періоду спостереження, дисекція аксиллярних лімфатичних вузлів — протягом усіх 18 міс спостереження. Після локорегіонарної променевої терапії набряк молочних залоз розвивався через 3, 6 та 12 міс, додаткове локальне опромінення молочної залози було пов'язане з набряком молочних залоз через 18 міс. Ад'ювантна хіміотерапія асоціювалася з появою лімфатичного набряку через 6, 12 та 18 міс після початку променевої терапії. Ризик лімфатичного набряку молочних залоз був вищим у жінок із пухлинами великого розміру. Лімфатичний набряк молочної залози не був пов'язаний із віком, неоад'ювантною хіміотерапією з/без імунотерапії, біопсією сторожового лімфатичного вузла та ад'ювантною ендокринною терапією.

На усіх часових інтервалах спостереження (3, 6, 12, 18 міс) пацієнтки з лімфатичним набряком молочних залоз частіше повідомляли про біль у них (рис. 1), зниження якості життя, фізичної активності, погіршення зовнішнього вигляду (рис. 2), порівняно з жінками, у яких не було набряку. Найвища поширеність набряку молочної залози спостерігалася через 6 міс (12,4%), а найнижча — через 18 міс (5,5%) після початку променевої терапії.

За даними кількох досліджень поширеність набряку молочних залоз після органозберігального лікування коливалася в широкому діапазоні — 10-90% (H. Verbelen et al., 2014). Причиною такої гетерогенності є застосування різних методів оцінювання набряку молочних залоз і відсутність золотого стандарту. Тому часто цей стан взагалі не діагностується та не лікується.

Таблиця 1. Класифікація лімфедеди Міжнародного товариства лімфології (2009)	
Стадія	Клінічні характеристики
0 (або Ia)	Субклінічний перебіг без набряку, але наявні об'єктивні докази порушення транспорту лімфи
I	Зворотний набряк, який зникає після підняття кінцівок вище тулуба; після надавлювання залишається ямка; при пальпації відсутні ознаки фіброзу; відсутній або пограничний симптом Стеммера*
Ia	Набряк, який не минає після надання кінцівкам підвищеного положення; позитивний симптом Стеммера
Ib	Щільний набряк, початок фіброзу; при надавлюванні не утворюється ямка; наявний гіперкератоз і лімфостатичні бородавки; позитивний симптом Стеммера
III	Слоновість кінцівок; прогресуючий фіброз, акантоз, гіперкератоз і папіломатоз; поява виразок
*Симптом Стеммера — неможливість утворення складки шкіри на тильній поверхні стопи чи долоні біля основи II пальця.	

Таблиця 2. Характеристики учасників дослідження, котрі перенесли органозберігальні операції та променеву терапію з приводу РМЗ з жовтня 2013 до жовтня 2016 р. (n=836)	
Характеристика	n (%)
Неоад'ювантне системне лікування	
Відсутнє	699 (83)
Хіміотерапія	49 (6)
Хіміотерапія й імунотерапія	88 (11)
Онкопластична хірургія	
Так	92 (11)
Ні	396 (47)
Невідомо	348 (42)
Біопсія сторожового лімфатичного вузла	
Так	705 (84)
Ні	131 (16)
Дисекція аксиллярних лімфатичних вузлів	
Так	120 (14)
Ні	716 (86)
Стадія РМЗ	
Протокова карцинома <i>in situ</i>	102 (12)
T1	594 (71)
T2	133 (16)
≥T3	7 (1)
Променева терапія	
Локальне опромінення	656 (78)
Локорегіонарне опромінення	180 (22)
Додаткова доза опромінення на ложе пухлини	
Так	286 (34)
Ні	459 (55)
Невідомо	91 (11)
Ад'ювантна хіміотерапія	
Так	232 (28)
Ні	604 (72)
Ад'ювантна ендокринна терапія	
Так	656 (79)
Ні	180 (21)

Таблиця 3. Наявність набряку молочних залоз після перенесеної органозберігальної терапії (за результатами опитування пацієнток)		
Інтервал	Набряк молочних залоз*	
	% (95% ДІ)	n/N
Базовий рівень **	12,0 (9,8-14,1)	100/836
3 міс	7,1 (5,3-8,8)	58/819
6 міс	12,4 (10,0-14,7)	96/777
12 міс	8,2 (6,1-10,2)	58/709
18 міс	5,5 (3,6-7,3)	33/601
*Наявність набряку встановлювалася за допомогою опитувальника EORTC BR23 (про відсутність набряку свідчила відповідь респондента «німає» або «ледь помітний», про наявність набряку свідчили відповіді від «незначний» до «дуже сильний»).		
**Визначався після проведення органозберігальної операції, але перед променевою терапією. Вимірювання через 3 міс відбувалося після закінчення променевої терапії (але щонайменше через 2 міс після початку).		

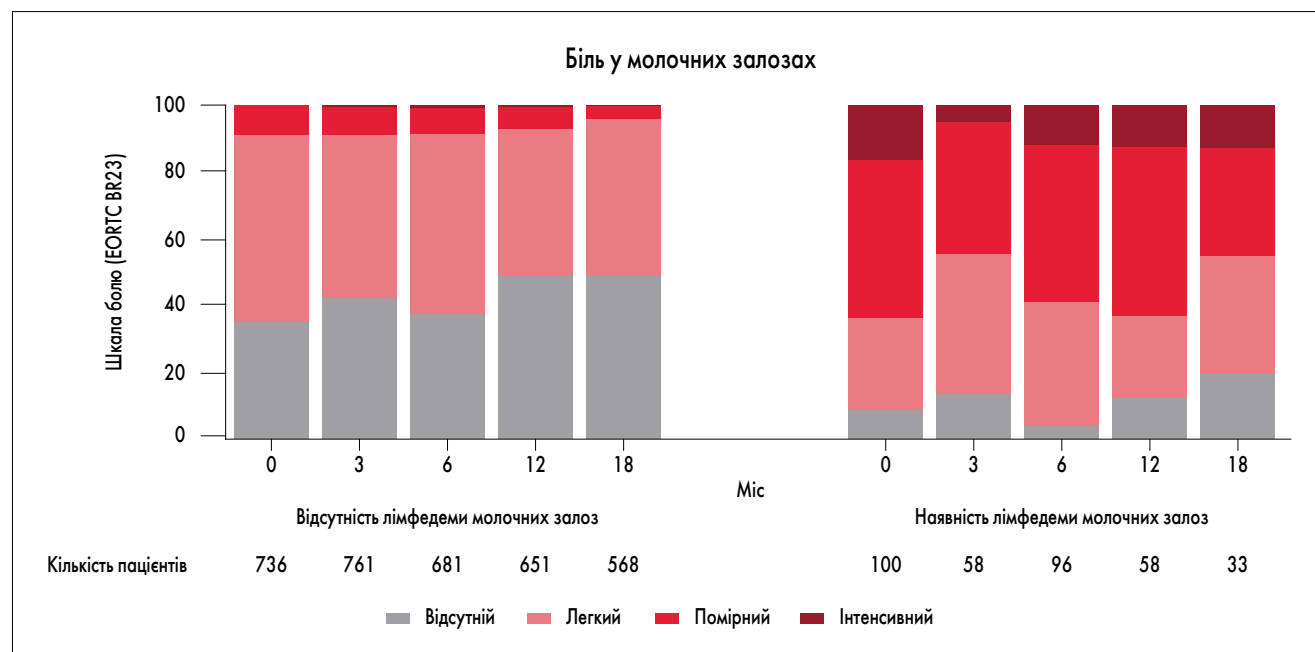


Рис. 1. Вплив лімфедми молочних залоз на інтенсивність больового синдрому (D.A. Young-Afat et al., 2019)

Окрім вищезгаданого, набряк молочних залоз після органозберігального лікування оцінювали ще у 2 дослідженнях (H. Verbelen et al., 2014). В одному дослідженні взяли участь 100 пацієнток з РМЗ ранніх стадій, які отримували ад'ювантне часткове опромінення ураженої ділянки. Через 5 років після лікування у 9% жінок виник набряк молочної залози (S.C. Formenti et al., 2012). В іншому дослідженні спостерігали 131 пацієнтку після перенесеного органозберігального лікування РМЗ, з них 75% пацієнток повідомили про набряк молочних залоз протягом 60 міс (N. Adriaenssens et al., 2012).

У цьому дослідженні було виявлено шість факторів ризику виникнення набряку молочних залоз після органозберігального лікування: онкопластична хірургія, дисекція аксилярних лімфатичних вузлів, великий розмір

пухлини, локорегіонарна променева терапія, додаткове місцеве опромінення та ад'ювантна хіміотерапія. Великий розмір пухлини, додаткове місцеве опромінення та ад'ювантна хіміотерапія також були визначені як фактори ризику в інших дослідженнях, тоді як асоціація набряку молочної залози з дисекцією аксилярних лімфатичних вузлів і локорегіонарною променевою терапією ще не виявлена у попередніх дослідженнях. Натомість біопсія сторожового лімфатичного вузла та ад'ювантна ендокринна терапія не збільшували ризик виникнення набряку молочної залози.

Це дослідження є першим, у якому вивчали зв'язок набряку молочних залоз і якості життя пацієнток з РМЗ і яке демонструє лікарям достовірні дані, що можуть бути використані для прийняття клінічних рішень.

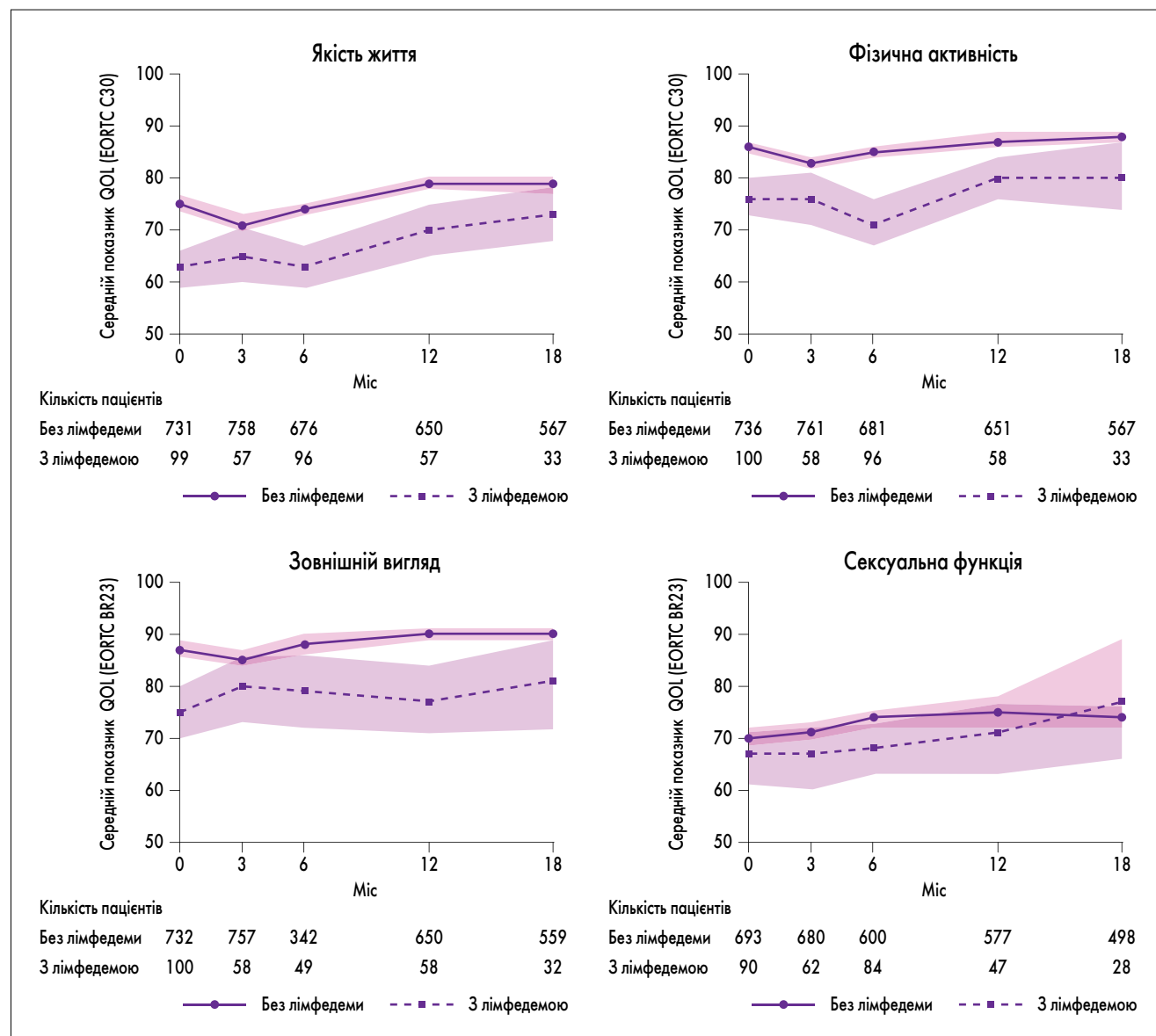


Рис. 2. Вплив лімфатичного набряку молочних залоз на різні аспекти якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, після проведення органозберігальної терапії з приводу РМЗ (D.A. Young-Afat et al., 2019)



Таким чином, віддалені наслідки специфічного лікування РМЗ (постмастектомічний набряк, лімфедма у ділянці грудної клітки, молочних залоз) є не лише медичною, а й соціально-економічною проблемою, адже більшість жінок після перенесеного лікування з приводу РМЗ є працездатного віку. Незадоволеність зовнішнім виглядом, зниження якості життя зумовлює психологічний дискомфорт пацієнтки та її сім'ї.

Лікування

Лікування лімфедми включає хірургічні та консервативні методи. Хірургічні методи лікування лімфедми значно вдосконалено. Якщо раніше їх метою було зменшення об'єму кінцівок шляхом резекції, то сьогодні вони спрямовані на відновлення нормального лімфовідтоку завдяки реконструктивним операціям, зокрема з формуванням лімфатико-венозних та лімфолімфатичних анастомозів, колатеральних шляхів лімфовідтоку. Проте при веденні пацієнтів з лімфедмою після специфічного лікування з приводу РМЗ віддають перевагу консервативним методам.

Виділяють такі напрями консервативного лікування лімфедми після специфічного лікування РМЗ (А.Х. Гайдарова и соавт., 2016):

- механічні методи (лікувальна гімнастика, масаж, компресійна терапія, контроль за масою тіла, кінезіотерапія);
- фізичні методи (застосування фізичних факторів реабілітації – ампліпульс, електрофорез, електростимуляція, пневмокомпресія, баротерапія, ультрафіолетове опромінення крові, бальнеотерапія);
- фармакотерапія.

При веденні пацієнток з лімфедмою після перенесеного лікування з приводу РМЗ використовують комплексний підхід: одночасно застосовують механічні, фізичні та медикаментозні методи, а саме – лікарські засоби, що стимулюють лімфодренажну функцію та впливають на тонус вен. Ці ефекти забезпечують засоби на основі біофлавоноїду діосміну (Флебодія 600 мг*, Lab. Innotech International), що міститься в рослинах родини Rutaceae, особливо багато в оплодні цитрусових (F. Imam et al., 2015). У клінічних дослідженнях було встановлено, що діосмін зменшує біль і набряк за рахунок покращення лімфодренажу і підтримки мікроциркуляції (K.A. Lyseng-Williamson et al., 2003; I.V. Batchvarov et al., 2010). Він також підвищує опір капілярів, тонус судин та еластичність вен і знижує капілярну фільтрацію та гіперпроникивість (M. Perrin et al., 2011). Діосмін проявляє протизапальний ефект, пригнічуючи експресію прозапальних цитокінів за допомогою блокування активації шляхів NF-κB (F. Imam et al., 2015).

Отже, сучасний підхід до ведення пацієнтів передбачає не лише усунення основного захворювання, а й забезпечення адекватної якості життя, психологічного комфорту та сприяння соціальній адаптації. У цьому контексті застосування засобів, які сприяють усуненню лімфедми, є важливим напрямом терапії пацієнток після перенесеного специфічного лікування РМЗ.

Підготувала Ілона Цюпа

* **ФЛЕБОДІА 600 мг.** Склад: 1 таблетка містить діосмін, що відповідає 600 мг діосміну безводного чистого. **Фармакотерапевтична група.** Ангіопротектори. Капіляростабілізуючі засоби. Біофлавоноїди. Код АТХ C05C A03. **Показання.** Полегшення симптомів лімфовенозної недостатності: важкості у ногах, болю, трофічних розладів. Комплексне лікування функціональних станів, що супроводжуються підвищеною проникністю капілярів. Лікування функціональних симптомів гострого геморою. **Протипоказання.** Гіперчутливість до компонентів препарату, особливо у пацієнтів, схильних до алергічних реакцій на кошеніль червону А (E 124). Препарат не рекомендується застосовувати у період годування груддю. **Побічні реакції.** Можливі алергічні реакції, включаючи висип на шкірі, свербіж. Рідко можливі диспептичні розлади, головний біль. Поодинокі випадки шлунково-кишкових розладів, які рідко призводять до припинення лікування. **Спосіб застосування та дози.** Лімфовенозна недостатність: 1 таблетка на день вранці перед сніданком. Тривалість курсу лікування визначає лікар залежно від перебігу захворювання. Середня тривалість лікування становить 2 місяці. Гострий геморой: 2-3 таблетки на день під час прийому їжі протягом 7 днів. Якщо після лікування симптоми геморою не зникають, слід звернутися до лікаря для корекції лікування. Максимальна добова доза – 1800 мг (3 таблетки). **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Виробник.** Іннотера Шузі, Франція / Innothera Chouzy, France. **РП** № UA/8590/01/01, наказ МОЗ України від 01.08.2018 № 1422. Зміни внесені наказом МОЗ України від 22.07.2019 № 1655.

Топ-20 досягнень 2019 року

Крок за кроком, рік за роком отримуємо нові перемоги у боротьбі з раком. Вже давно ніхто не чекає, що остаточна перемога станеться швидко і на усіх напрямках. Але постійний, нерідко малопомітний поступ приводить до істотного прогресу. Усе більше пацієнтів зі злоякісними пухлинами якщо і не мають шансів повністю одужати, то можуть жити тривалий час навіть при занедбаних стадіях раку.

Один рік — це зовсім невеликий термін у житті не лише суспільства, а й окремої людини. Упродовж десятиріч людство щороку підбаває певні підсумки у різних сферах життя — маємо найрізноманітніші відзнаки у науці, культурі, спорті. Офіційної відзнаки в онкології дотепер немає, але протягом кількох останніх років на сторінках «Медичної газети «Здоров'я України» аналізувалися здобутки клінічних онкологів за попередній рік. Спробуємо підсумувати, чого досягли у боротьбі з раком минулого 2019 року, на підставі 20 найсуттєвіших, на нашу думку, публікацій.

Важливо зауважити, що у цій статті проаналізуємо досягнення лише у галузі боротьби з солідними пухлинами, причому тільки за допомогою тих засобів, які вже зареєстровані в Україні. Ці відомості вже найближчим часом зможуть застосовувати наші спеціалісти. У частині найбільш значущих минулорічних публікацій ідеться про уточнення та переконливе підтвердження отриманих раніше даних, тоді як інші істотно розширюють наші знання та можливості лікування. Так склалося, що про найзначніші успіхи в боротьбі з раком спочатку повідомляють на найбільших щорічних спеціалізованих конференціях (Американського чи Європейського товариств клінічної онкології — ASCO та ESMO), а згодом публікують у журналах

з найвищим рейтингом — це перш за все New England Journal of Medicine та Lancet, а також Lancet Oncology.

Недрібноклітинний рак легені

Імунотерапія стала важливою складовою лікування метастатичного недрібноклітинного раку легені (НДРЛ). Спочатку її застосовували у другій лінії, а згодом було продемонстровано ефективність імунотерапії на початку лікування (як з хімотерапією, так і в монорежимі). Опубліковано результати тривалого спостереження хворих, які отримували таке лікування. Найбільш тривале на сьогодні спостереження проводилося у рамках дослідження KEYNOTE-001. Трирічна виживаність при застосуванні пембролізумабу склала 26,4% у раніше не лікованих пацієнтів і 19,0% в осіб із резистентністю до попередньої лінії лікування. Медіана виживаності склала 22,3 і 10,5 міс відповідно [1]. Дотепер у цій групі інші методи медикаментозної терапії (наприклад, хімотерапія в комбінації з бевацизумабом) давали можливість досягти лише у 2 рази меншої медіани виживаності.

Дослідження KEYNOTE-042, у якому брали участь і українські онкологи (серед авторів статті у Lancet — професор Ігор Бондаренко з Дніпра), було своєрідним розширенням дослідження

KEYNOTE-024, що в ньому оцінювали ефективність імунотерапії порівняно з хімотерапією при експресії рецепторів ліганда білка програмованої клітинної смерті 1 (PD-L1) >50%. У KEYNOTE-042 ефективність імунотерапії пембролізумабом у монорежимі порівнювали з такою хімотерапії (ХТ) на основі препаратів платини у хворих на метастатичний НДРЛ з експресією рецепторів PD-L1 понад 1%. Загальна виживаність була значно довшою у групі пембролізумабу — 20,0 проти 12,2 міс при PD-L1 понад 50% та 16,7 проти 12,1 міс при PD-L1 понад 1% [2]. Це стало підставою для розширення показань до застосування монотерапії пембролізумабом у першій лінії (достатньо експресії PD-L1 понад 1% замість 50%; рис. 1).

Іншим дуже ефективним методом лікування НДРЛ є таргетна терапія. Останнім часом уточнено результати такого лікування. У 2018 р. повідомлено, що у хворих на НДРЛ з мутацією рецептора епідермального фактора росту (EGFR) осимертиніб (інгібітор тирозинкінази третього покоління) показав перевагу щодо виживаності без прогресування над інгібіторами тирозинкінази першого покоління (ерлотинібом або гефітинібом). Минулого року на конференції ESMO доповіли, що медіана загальної виживаності у групі осимертинібу також була більша, ніж у групі стандартної терапії — 38,6 проти 31,8 міс відповідно. При цьому слід вказати, що у разі прогресування захворювання у пацієнтів контрольної групи у них була можливість отримувати осимертиніб (рис. 2) [3]. У дослідженні FLAURA брали участь 4 українських клініки.

НДРЛ з мутацією ALK — рідкісне захворювання (5-7% НДРЛ), але упродовж останніх років досягнуто значних успіхів у його лікуванні. Спочатку було доведено, що таргетний препарат кризотиніб ефективніший при цьому типі НДРЛ, ніж традиційна ХТ (дослідження A8081014, у якому брали участь українські клініки). Невдовзі у цій групі з'явилися препарати наступних поколінь. Попередні результати дослідження ALEX (також проводилося і в 4 клініках України), в якому порівнювали ефективність кризотинібу (перше покоління ALK-інгібіторів) та алектинібу (третє покоління ALK-інгібіторів), опубліковано у 2017 р.: медіана виживаності без



Я.В. Шпарик

прогресування склала 25,7 міс у групі алектинібу проти 10,4 міс при застосуванні кризотинібу. Оновлені результати показали ще значнішу різницю — 34,8 проти 10,9 міс. Для оцінювання медіани виживаності даних ще недостатньо, але зрозуміло, що цей показник буде безпрецедентним для НДРЛ (рис. 3) [4].

Рак грудної залози

Мабуть, найголовнішим минулорічним досягненням у лікуванні раку грудної залози (РГЗ) стало підтвердження ефективності імунотерапії в неoad'ювантному режимі при потрібному негативному РГЗ. Цей підтип навіть у ранній стадії має відносно несприятливий прогноз порівняно з іншими формами РГЗ. Прогноз поліпшується, якщо внаслідок застосування неoad'ювантної ХТ досягається повне морфологічне регресування пухлини. Тому сучасні дослідження спрямовані на пошуки способів підвищити частку пацієнок, у яких досягнуто такого ефекту. На минулорічній конференції ESMO повідомлено результати дослідження KEYNOTE-522. Використання комбінації імунотерапії (4 цикли пембролізумабу) і ХТ (4 цикли паклітаксел + карбоплатин) при II-III стадіях потрібного негативного РГЗ дало можливість досягти повного регресування у 64,8% хворих (порівняно з 51,2% у групі без імунотерапії). Прогресування захворювання упродовж спостереження з медіаною 15,5 міс відбулося у 7,4% пацієнок групи пембролізумабу та в 11,8% контрольної групи. Цілком імовірно, що короткі курси імунохімотерапії невдовзі стануть стандартом неoad'ювантного режиму при потрібному негативному РГЗ [5].

Іншою складною з практичної точки зору проблемою є тактика лікування при HER2+ РГЗ після стандартної неoad'ювантної терапії (ХТ + трастузумаб). Приблизно у половини хворих вдається досягти повного морфологічного регресування пухлини, і віддалені результати лікування у таких пацієнтів значно кращі,

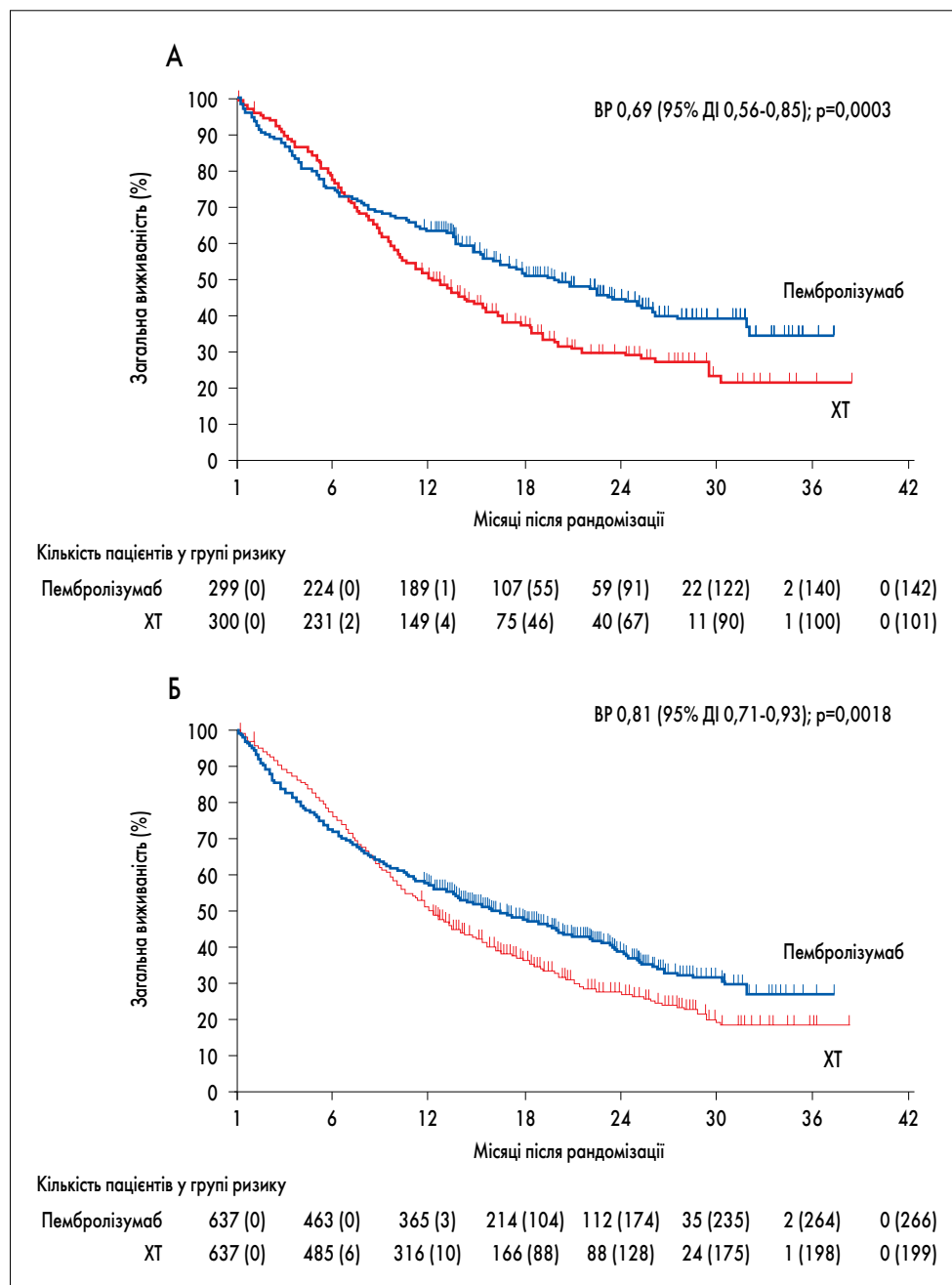


Рис. 1. Загальна виживаність при метастатичному НДРЛ з рівнем експресії PD-L1 понад 50% (А) та понад 1% (Б) [2]

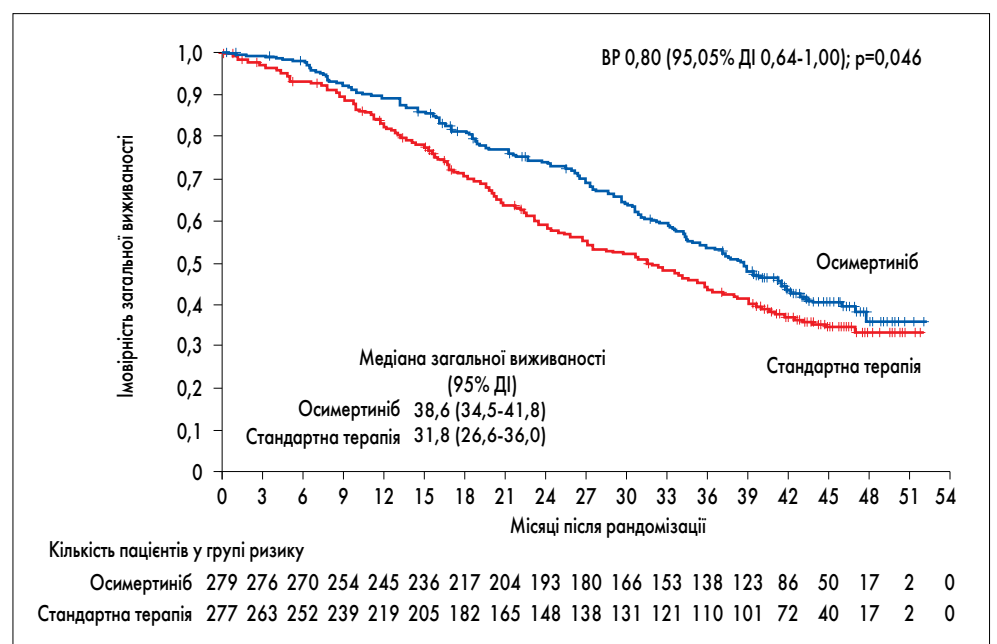


Рис. 2. Загальна виживаність при застосуванні осимертинібу або стандартної терапії у хворих на НДРЛ з мутацією гена EGFR [3]

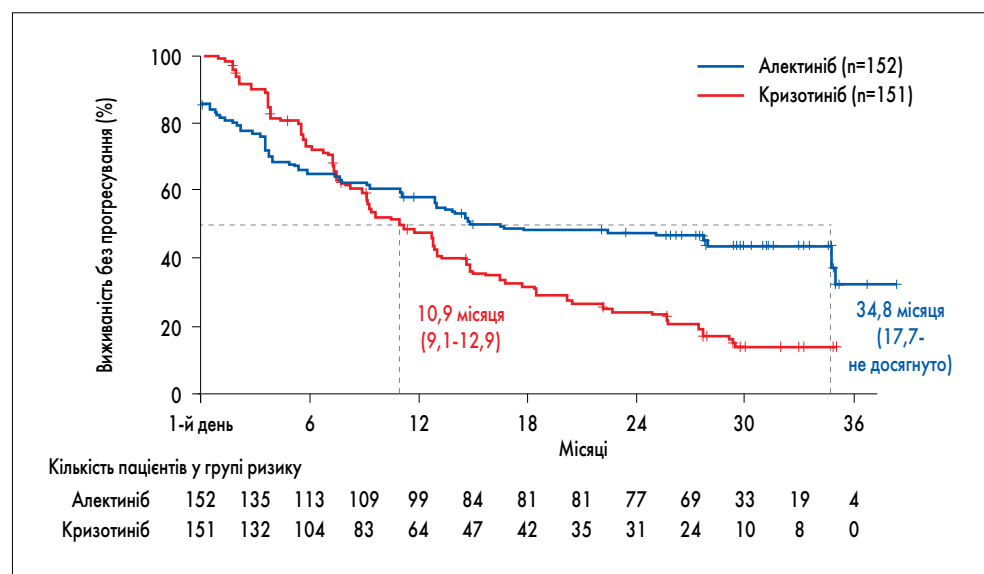


Рис. 3. Вживаність без прогресування у разі застосування алектинібу та кризотинібу при ALK-позитивному метастатичному раку легені [4]

ніж в осіб, у яких не вдалося отримати такого ефекту. У дослідженні KATHERINE порівнювали ефективність стандартної в таких випадках терапії трастузумабом (ще 14 циклів, тобто до 1 року) та T-DM1. Через 3 роки не мали інвазивних захворювань 88,3% пацієнтів у групі T-DM1 та 77,0% – у групі трастузумабу. Віддалений рецидив як перша подія інвазивного захворювання спостерігався у 10,5% хворих групи T-DM1 та 15,9% пацієнтів групи трастузумабу [6].

Злоякісні новоутворення шлунково-кишкового тракту

Дуже важливою для клінічної практики онкологів України є публікація результатів застосування комбінації FLOT4 (флуорурацил, лейковорин, оксаліплатин, доцетаксел – 4 цикли у неoad'ювантному режимі і ще 4 в ад'ювантному) при резектабельному раку шлунка (клінічна стадія cT2 і вище і/або cN+, але без віддалених метастазів). Ця комбінація виявилася значно ефективнішою від традиційно застосовуваних раніше – ECF/ECX (епірубін, цисплатин і флуорурацил або капецитабін). Ще у 2016 р. повідомили, що повне морфологічне регресування зафіксовано у 20 проти 8% пацієнтів відповідно. Минулого року опубліковано результати розширення цього дослідження (всього лікували 716 пацієнтів). Медіана загальної виживаності склала 50 проти 35 міс, що дало можливість пропонувати цей режим як новий стандарт лікування при раку шлунка [7].

Результати лікування занедбаного раку підшлункової залози залишаються незадовільними. При застосуванні трикомпонентних режимів FOLFIRINOX чи FOLFOXIRI медіана виживаності без прогресування складає приблизно 6 міс, а медіана загальної виживаності не досягає 1 року. Відомо, що наявність гермінальної мутації генів *BRCA1* або *BRCA2* істотно підвищує ризик розвитку раку підшлункової залози. Упродовж останніх років доведено ефективність препаратів групи інгібіторів полі-(аденозиндифосфат-рибоза)-полімерази (PARP) у хворих на рак яєчника та грудної залози, які мають вказані мутації. У великому рандомізованому дослідженні POLO з 3315 пацієнтів, у яких зафіксовано стабілізацію після першої лінії платиновмісної ХТ, 154 (4,6%) мали *BRCA*-позитивний статус. Підтримувальна терапія інгібітором PARP олапарибом дала можливість продовжити час до прогресування захворювання до 7,4 міс (проти 3,8 міс у групі плацебо, коефіцієнт ризику склав 0,53). І хоча це не вплинуло на показники загальної виживаності (18,9 проти 18,1 міс) [8]. Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) наприкінці 2019 р. зареєструвало це показання для олапарибу.

Рак голови та шиї

Результати кількох важливих клінічних досліджень стосуються раку голови та шиї

(РГШ), при якому традиційно застосовується доволі агресивна хіміопроменева терапія з додаванням таргетних засобів. Ведуться пошуки деескалації лікування. У дослідженні De-ESCALaTE HPV при HPV-позитивному РГШ низького ризику (у некурців або курців з незначним стажем – менше 10 пачко-років) порівнювали результати променевої терапії в комбінації зі стандартним режимом цисплатину (100 мг/м² площі поверхні тіла через кожні 3 тижні, 3 цикли) або в комбінації з цетуксимабом. Виявилось, що у першій групі дворічна загальна виживаність була вищою (97,5 vs 89,4%), а кількість рецидивів за цей час – меншою (6,0 проти 16,1%) [9]. Аналогічних висновків дійшли і в результаті іншого клінічного дослідження (NRG Oncology RTOG 1016): п'ятирічна виживаність без прогресування склала 78,4% при застосуванні цисплатину проти 67,3% у групі цетуксимабу [10]. Таким чином, комбінація опромінення з цисплатином залишається доведеним стандартом лікування занедбаного HPV-позитивного РГШ.

Натомість деескалації лікування вдалося досягти у разі застосування імунотерапії. У дослідженні KEYNOTE-040 у другій лінії протипухлинної терапії при нечутливому до платини РГШ порівнювали ефективність традиційних для таких випадків режимів (метотрексат, доцетаксел або цетуксимаб) з імунотерапією пембролізумабом. Медіана загальної виживаності була вищою у групі пембролізумабу (8,4 проти 6,9 міс), при цьому токсичність імунотерапії була істотно нижчою, ніж стандартного лікування [11]. Ці результати стали підґрунтям до вивчення ролі пембролізумабу у першій лінії при метастатичному чи рецидивному РГШ. У дослідженні KEYNOTE-048 порівняли ефективність трьох методів лікування: монотерапії пембролізумабом, пембролізумаб + ХТ (цисплатин + 5-флуорурацил) і цетуксимаб + ХТ. Виявилось, що за високого рівня експресії PD-L1 (CPS ≥20) загальна виживаність при монотерапії пембролізумабом (медіана 14,9 міс) і його комбінації з ХТ (14,7 міс) вища, ніж комбінації ХТ з цетуксимабом (10,7 міс; рис. 4) [12]. За результатами цього дослідження FDA зареєструвало пембролізумаб для першої лінії терапії при занедбаному плоскоклітинному РГШ.

Рак нирки

Таргетна терапія (сунітиніб, пазопаніб тощо) вже 15 років є стандартом паліативної терапії при нирковоклітинному раку. Упродовж останніх років проведено кілька досліджень, які вказують на перспективність застосування імунотерапії при цьому захворюванні. За результатами великого рандомізованого дослідження KEYNOTE-426, у якому брали активну участь українські онкологічні центри, доведено переваги комбінації імунотерапії з таргетними засобами (пембролізумаб + акситиніб) над стандартною таргетною терапією (сунітиніб). Однорічна

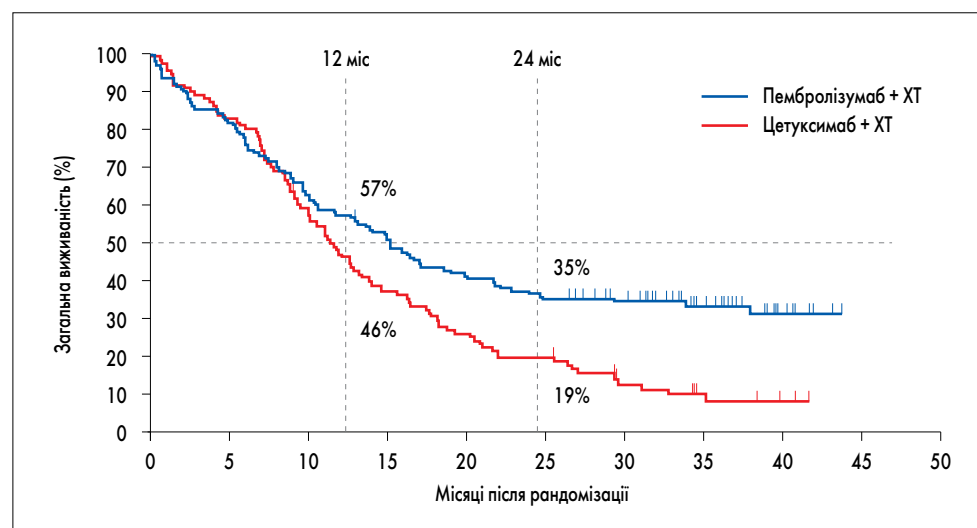


Рис. 4. Загальна виживаність у разі застосування комбінації пембролізумаб + ХТ порівняно з комбінацією цетуксимаб + ХТ при занедбаному РГШ із високим рівнем експресії PD-L1 (CPS ≥20) [12]

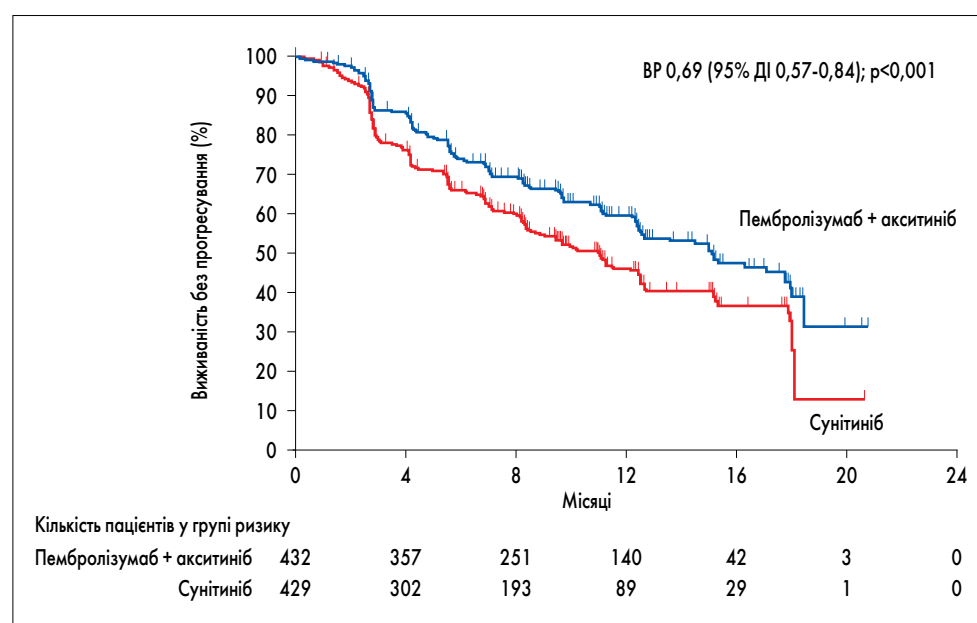


Рис. 5. Вживаність без прогресування при застосуванні пембролізумабу в комбінації з акситинібом при метастатичному нирковоклітинному раку [13]

виживаність склала 89,9 проти 78,3%, медіана виживаності без прогресування – 15,1 проти 11,1 міс. Переваги комбінації спостерігали в усіх прогностичних групах за критеріями International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium, вони не залежали від ступеня експресії PD-L1 (рис. 5) [13]. Цей метод лікування затверджено FDA.

У дослідженні IMmotion151 також показано переваги імунотерапії (атезолізумаб у комбінації з бевацизумабом) над стандартною терапією сунітинібом. У групі хворих з PD-L1-позитивним статусом медіана виживаності без прогресування склала 11,2 проти 7,7 міс відповідно [14].

Рак передміхурової залози

Дослідження останніх років розширили можливості у лікуванні раку передміхурової залози. Зокрема, крім традиційних режимів першої лінії терапії метастатичного раку передміхурової залози (стандартна антиандрогенова блокада нестероїдними препаратами, доцетаксел чи абіратерон), стало можливо застосовувати ензалутамід. Загальна трирічна виживаність склала 80 проти 72% у групі стандартної терапії [15].

Є досягнення й у лікуванні кастраційно-резистентного раку передміхурової залози. Цитостатик кабазитаксел виявився ефективнішим від нових таргетних засобів, що блокують сигнальні шляхи андрогенів (абіратерон або ензалутамід) у хворих на рак передміхурової залози, у яких зареєстровано прогресування після гормонотерапії й упродовж 12 міс після терапії доцетакселем. Медіана загальної виживаності склала 13,6 проти 11,0 міс відповідно [16]. На минулорічній конференції ESMO оприлюднили результати дослідження, у якому при кастраційно-резистентному раку передміхурової залози та дефіциті гомологічної репарації (HDR, зокрема мутації генів *BRCA1*, *BRCA2* або *ATM*) застосування PARP-інгібітора олапарибу дало можливість поліпшити результати

лікування порівняно зі стандартним (абіратерон або ензалутамід). Медіана часу до прогресування хвороби склала 7,4 проти 3,6 міс (коефіцієнт ризику прогресування або смерті становив аж 0,34, що є суттєвим показником для досліджень в онкології) [17].

Рак яєчника

Підтримувальна терапія олапарибом уже кілька років успішно застосовується у другій лінії при раку яєчника. У клінічному дослідженні PAOLA-1 доведено ефективність додавання підтримувальної терапії олапарибом при поширеному раку яєчника вже після першої лінії у пацієнок із HDR-позитивними пухлинами, у тому числі і без мутації генів *BRCA*. Застосування бевацизумабу в комбінації з олапарибом як підтримувального лікування після платиновмісної терапії першої лінії дало можливість досягти медіани виживаності без прогресування 22,1 міс порівняно з 16,6 міс у групі стандартної терапії бевацизумабом. Важливим виявилось й те, що у пацієнок з HRD-позитивними пухлинами без мутації генів *BRCA* медіана виживаності без прогресування була ще помітнішою – 28,1 проти 16,6 міс (рис. 6) [18].

Меланома

Зі схваленням таргетних препаратів та імунотерапії для лікування меланоми результати терапії навіть при метастатичних формах значно поліпшилися. Минулого року стало можливо оцінити ефективність тривалого лікування таких хворих. За результатами досліджень COMBI-d та COMBI-v, у яких взяли участь і українські онкологи, застосування комбінації траметинібу та дабрафенібу (інгібітори BRAF та MEK) у хворих на метастатичну меланому з мутаціями гена *BRAF* (V600E або V600K) дало можливість досягнути

Продовження на стор. 24.

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

Топ-20 досягнень 2019 року

Продовження. Початок на стор. 22.

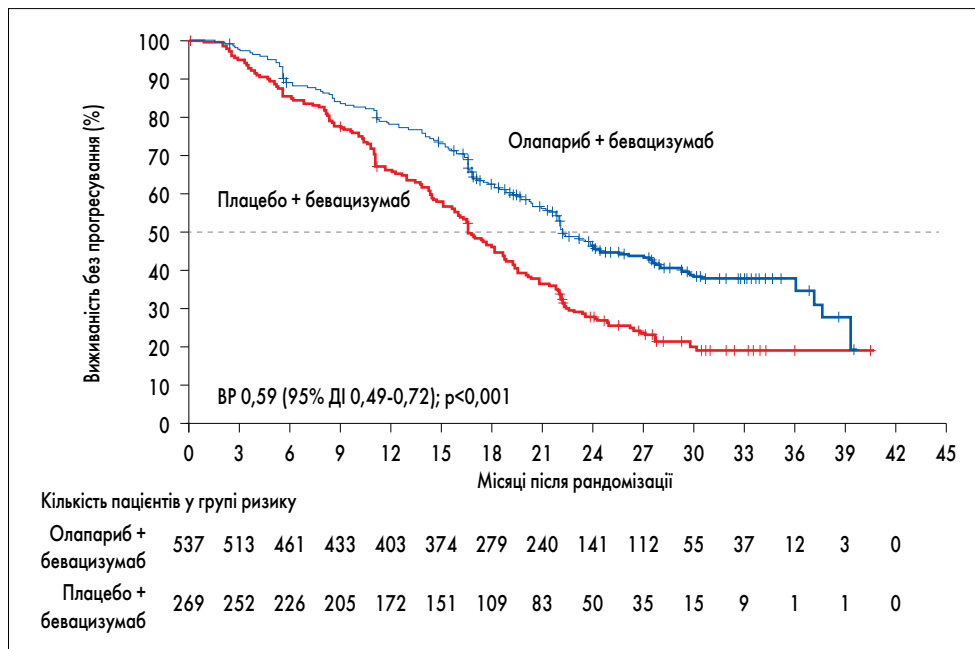


Рис. 6. Вживаність без прогресування при застосуванні бевацизумабу в комбінації з олапарибом як підтримувального лікування після платиновмісної терапії першої лінії при раку яєчника [18]

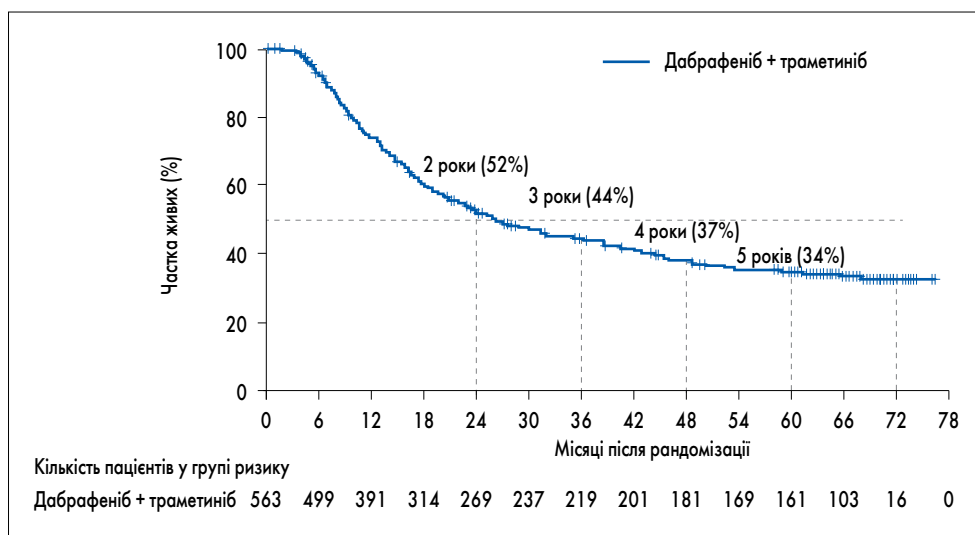


Рис. 7. Загальна вживаність при лікуванні комбінацією траметинібу та дабрафенібу хворих на метастатичну меланому [19]

фантастичних з точки зору минулого десятиліття показників 4-річної (37%) та 5-річної (34%) загальної вживаності. У пацієнтів, у яких досягалося повне регресування пухлинного процесу (таких було 19%), п'ятирічна вживаність дорівнювала 71% (рис. 7) [19].

Ці результати стали підґрунтям до застосування вказаної комбінації для неoad'ювантної терапії при III стадії меланоми. Після 12-тижневої неoad'ювантної терапії у 46% пацієнтів зареєстрували повне регресування процесу за критеріями RECIST. Натомість повна морфологічна відповідь зафіксована у 51%, а у решти — значне регресування. На тлі неoad'ювантної терапії жодного разу не було виявлено прогресування хвороби [20].

Таким чином, минулий рік приніс істотний поступ у медикаментозне лікування солідних пухлин. Запроваджено принципово нові підходи до лікування:

- комбінація імунотерапії та таргетної терапії при занедбаному раку нирки, з метою підтримувальної терапії при раку яєчника;
- імунотерапія в першій лінії метастатичного РГШ;
- неoad'ювантна таргетна терапія при меланомі;
- неoad'ювантна імунотерапія при РГЗ;
- таргетна терапія PARP-інгібіторами при раку підшлункової та передміхурової залози.

Крім того, отримано довготривалі результати лікування і розширено показання

до застосування відомих препаратів і їх комбінацій. Все це є підставою для подальших досліджень і нових досягнень у лікуванні раку.

Література

1. Leighl N.B. et al. Lancet Respir Med. 2019 Apr; 7(4): 347-357.
2. Mok T.S.K. et al. Lancet. 2019 May 4; 393(10183): 1819-1830.
3. Ramalingam S.S. et al. N Engl J Med. 2020 Jan 2; 382(1): 41-50.
4. Camidge D.R. et al. J Thorac Oncol. 2019 Jul; 14(7): 1233-1243.
5. Schmid P. et al. N Engl J Med. 2020 Feb 27; 382(9): 810-821.
6. von Minckwitz G. et al. N Engl J Med. 2019; 380: 617-628.
7. Al-Batran S.E. et al. Lancet. 2019 May 11; 393(10184): 1948-1957.
8. Golan T. et al. N Engl J Med. 2019 Jul 25; 381(4): 317-327.
9. Mehanna H. et al. Lancet. 2019 Jan 5; 393(10166): 51-60.
10. Gillison M.L. et al. Lancet. 2019 Jan 5; 393(10166): 40-50.
11. Cohen E.E.W. et al. Lancet. 2019 Jan 12; 393(10167): 156-167.
12. Burtress B. et al. Lancet. 2019 Nov 23; 394(10212): 1915-1928.
13. Rini B.I. et al. N Engl J Med. 2019 Mar 21; 380(12): 1116-1127.
14. Rini B.I. et al. Lancet. 2019 Jun 15; 393(10189): 2404-2415.
15. Davis I.D. et al. N Engl J Med. 2019 Jul 11; 381(2): 121-131.
16. de Wit R. et al. N Engl J Med. 2019 Dec 26; 381(26): 2506-2518.
17. de Bono J. et al. N Engl J Med. 2020 May 28; 382: 2091-2102.
18. Ray-Coquard I. et al. N Engl J Med. 2019 Dec 19; 381(25): 2416-2428.
19. Robert C. et al. N Engl J Med. 2019 Aug 15; 381(7): 626-636.
20. Long G.V. et al. Lancet Oncol. 2019 Jul; 20(7): 961-971.

АНОНС

26-27 листопада
2020

XIV Конгрес онкологів
та радіологів України

НАЦІОНАЛЬНИЙ
ІНСТИТУТ РАКУ

100
РОКІВ

НАЦІОНАЛЬНОМУ ІНСТИТУТУ РАКУ



Масштабність заходу, який об'єднає більше 10 співорганізаторів, гарантує розгляд та дослідження найактуальніших питань онкології, хірургії, променевої терапії та хіміотерапії. Особливу увагу спікери приділяють ранній діагностиці злоякісних захворювань та новітнім методикам лікування.

У Конгресі візьмуть участь колеги з більш ніж 10 іноземних країн та українські спеціалісти.

Будемо ділитися досвідом, зміцнювати поточну співпрацю між онкологами України та розширювати доступ до міжнародного обміну знань для досягнення найліпших результатів в лікуванні злоякісних новоутворень різних локалізацій у нашій країні!

Місце зустрічі:

НСК «Олімпійський», м. Київ, вул. В. Васильківська, 55.

Оргкомітет конференції:

тел. (044) 257-40-49, (044) 257-21-62, (050) 410-83-00

Безносенко Андрій Петрович (НІР)

ГОЛОВНІ ПОДІЇ В СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

IMF

XI МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ
ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

IX МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

ВИРОВАДЖЕННЯ СУЧАСНИХ ДОСЯГНЕНЬ МЕДИЧНОЇ НАУКИ У ПРАКТИКУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Конгрес виведено до «Ресурсу з'їздів, конгресів, симпозіумів і науково-практичних конференцій, які проводитимуться у 2020 році», затвердженому НАМН та МОЗ України.
Учасники науково-практичних заходів Конгресу отримують СЕРТИФІКАТИ про підвищення кваліфікації

За підтримки: Комітету ВР України з питань здоров'я нації, медичної допомоги та медичного страхування; Міністерства охорони здоров'я України; Київської міської державної адміністрації; Організатори: LMT, ЕФ; Генеральний партнер: Canon; Офіційний партнер: ACCO International

**16–18 вересня
2020 року**

Виставковий центр ACCO International
Україна, м. Київ, пр-т Перемоги, 40-Б
ст. метро «Шулявська»

ВСЬО СПЕКТР ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ
ДЛЯ МЕДИЦИНИ, НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ
ВІД СВІТОВИХ ТА ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ

КРАЇН	25	40	НАУКОВИХ ЗАХОДІВ
ЕКСПОНЕНТІВ	250	500	ДОПОВІДАЧІВ
ВІДВІДУВАЧІВ	8 000	80	ЛІКАРСЬКИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ
ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІПЛОМІ ОБЛАДНАННІ

З питань участі у виставках: +380 (44) 206-10-16 @ med@lmt.kiev.ua
З питань участі у Конгресі: +380 (44) 206-10-99 @ info@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA



Лабораторія CSD підтримує сучасні тренди діагностики в онкогематології

За останні 50 років здобутки медичної та фармакологічної наук у галузі онкогематологічних захворювань дозволили значно збільшити виживання та тривалість життя пацієнтів із цією патологією. Застосування сучасних протоколів лікування та інноваційних лікарських препаратів вимагає високої точності та своєчасності діагностики. Сучасні принципи класифікації онкогематологічних захворювань та стратифікації пацієнтів за групами ризику (в тому числі за показаннями до аlogenної трансплантації кісткового мозку) здебільшого базуються на вивченні біології пухлин, тобто на генетичному підґрунті процесів, що призвели до анаплазії.

На сьогодні спеціалізована лабораторна діагностика онкогематологічної патології з дисемінованим ураженням (лейкемії, лейкоїзацією лімфом) включає комплекс досліджень, що доповнюють одне одного: морфологічні, імуноцитологічні та генетичні методи (від цитогенетичних, молекулярно-цитогенетичних до секвенування екзому). Не менш важливим після правильного та своєчасного встановлення діагнозу є контроль захворювання на всіх етапах терапії для оцінки її ефективності, здійснення своєчасної корекції та прийняття стратегічно правильних терапевтичних рішень. Це вимагає від лікарів-гематологів додаткових знань та підвищує потребу в наявності спеціалізованих онкогематологічних лабораторій для забезпечення всього необхідного діагностичного комплексу.

Фахівці нещодавно створеної лабораторії онкогематології мають великий досвід роботи у практичній сфері охорони здоров'я, володіють знаннями алгоритмів діагностики при онкогематологічній патології та постійно удосконалюють свої знання і навички, що забезпечує злагожену роботу та порозуміння між клініцистами та лабораторною службою.

Морфологічна оцінка препаратів кісткового мозку, периферичної крові та інших матеріалів є першим етапом оцінки їх якості й ступеня ураження для визначення типу пухлини. Цей метод має високий ступінь суб'єктивності, тому результат значно залежить від підготовки та досвіду фахівця. Правильно проведена морфологічна оцінка дозволяє звужити спектр застосування більш об'єктивізованих та специфічних, але й набагато дорожчих методів.

Логічним продовженням діагностичного алгоритму є застосування імуноцитологічного дослідження методом **мультипараметрової проточної цитометрії**, яка сьогодні є основою діагностики гострої лейкоїї та хронічних лімфопроліферативних захворювань (рис. 1).

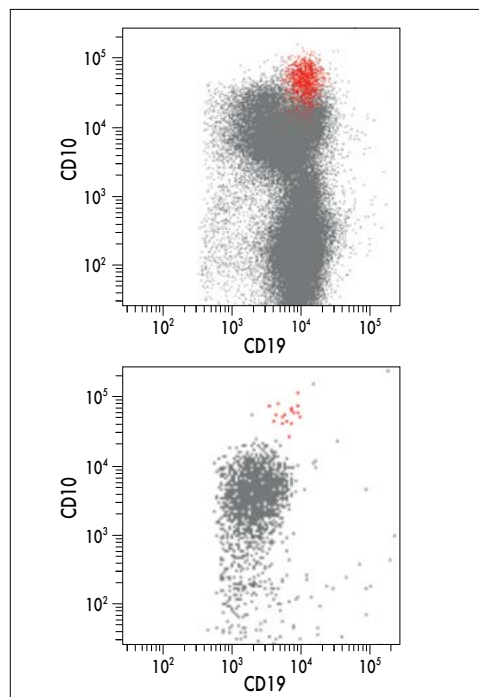


Рис. 1. Визначення мінімальної залишкової хвороби методом проточної цитометрії: популяція лейкоїчних В-лімфобластів на фоні регенерації нормального В-лімфопоезу

Цей метод дозволяє проаналізувати структуру антигенного комплексу (імунофенотипу) кожної окремої клітини, відрізнити нормальну від атипичної та підрахувати їх співвідношення. На відміну від морфологічної оцінки, імуноцитологічне дослідження дозволяє визначити лінійну належність пухлини та її тип, що є визначальним у виборі терапевтичного протоколу. Певні зміни в імунофенотипі можуть бути прямим відображенням уже відомих генетичних реаранжувань, що дозволяє в першу чергу тестувати саме їх молекулярно-генетичними методами (рис. 2).

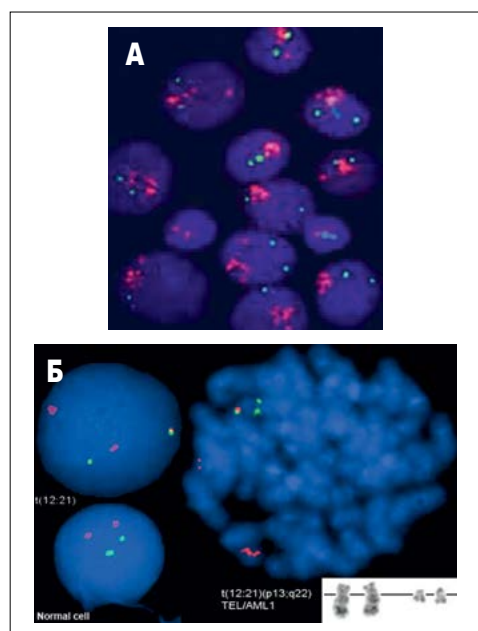


Рис. 2. Флуоресцентна мікроскопія: В-лімфобластна лейкоїя/лімфома з iAMP21 FISH (А); В-лімфобластна лейкоїя/лімфома з t(12;21) (p13;q22); ETV6-RUNX1 FISH (Б)

Визначення імунофенотипу та генетичних аберацій відіграє важливу роль не тільки в ініціальній діагностиці, але й в оцінці ефективності терапії на рівні, не доступному морфологічному дослідженню. Така оцінка називається визначенням мінімальної залишкової хвороби, тобто це виявлення однієї лейкоїчної клітини в масі нормальних з рівнем чутливості 1:100 000. Враховуючи те, що тільки у 30-40% пацієнтів із гострою лейкоїєю на доступному нині рівні технологій вдається виявити аберацію молекулярно-генетичними методами, проточна цитометрія набуває вирішального значення у визначенні мінімальної залишкової хвороби. Точність методу цілком залежить від кількості параметрів, що одночасно детектуються на одній клітині, тобто від технічних характеристик проточного цитофлуориметра.

Наявність сучасного обладнання, такого як проточний цитофлуориметр із вісьмама параметрами флуоресценції, дозволяє визначити мінімальну залишкову хворобу з високою точністю на основі протоколів, рекомендованих міжнародними дослідницькими групами, зокрема EuroFlow та I-BFM-Flow.

Проточна цитометрія може мати вирішальне значення при встановленні діагнозу в тих випадках, коли взяття матеріалу для гігістологічного дослідження неможливе або за життєвими показниками, або через локалізацію пухлини. Найбільш

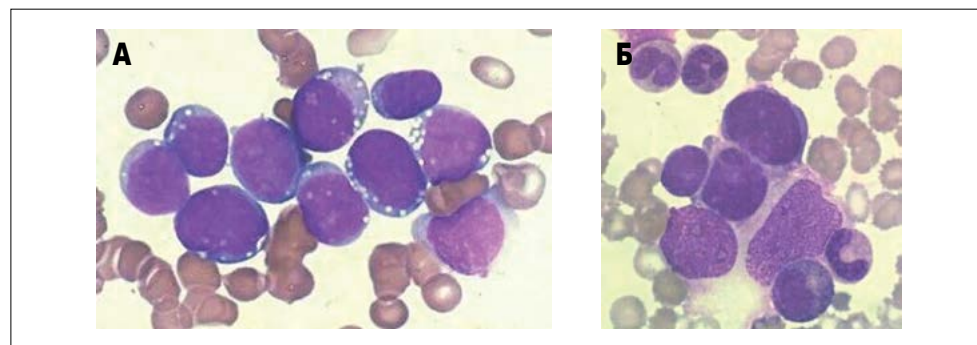


Рис. 3. Клітини лімфоми Беркітта в асцитичній рідині при ураженні черевної порожнини (А); метастаз нейробластоми (Б)

ілюстративним прикладом та частою клінічною ситуацією можуть бути агресивні пухлини середостіння та черевної порожнини, такі як Т-лімфобластна лімфома або лімфома Беркітта без ураження кісткового мозку, але з накопиченням рідини у серозних порожнинах чи ураженням периферичних лімфатичних вузлів.

Класичними методами діагностики лімфом є гістологічне та імуногістохімічне дослідження, при яких необхідні інвазивні маніпуляції, часто із застосуванням загальної анестезії. Вони передбачають певний термін післяопераційного одужання та виконуються протягом 7-10 днів. Але в тих ситуаціях, коли пухлина перебиває дихальні шляхи (наприклад трахеокомпресія при лімфомі середостіння) або спостерігається олігурія внаслідок стиснення нирки пухлинною масою (наприклад при лімфомі Беркітта), і хіміотерапію необхідно почати негайно, імуноцитологічне дослідження клітин із плевральної або

черевної порожнини дає змогу встановити діагноз протягом 2 годин після взяття матеріалу, що може буквально врятувати життя пацієнту. Іншим прикладом може бути імуноцитологічне дослідження кісткового мозку при метастазах нейробластоми у дітей, у яких проведення гістологічного дослідження первинної пухлини неможливе або через її недоступність (наприклад, розташування у ЦНС), або якщо вона не виявлена за допомогою візуалізаційних методів діагностики (рис. 3).

Постійний розвиток знань про нормальний та патологічний гемопоєз, їх систематизація та створення сучасних класифікацій, вдосконалення діагностичної апаратури та реагентів дозволяє виводити із «сірої зони» все більше складних для діагностики або неясних випадків, що дає змогу все більшій кількості пацієнтів отримувати своєчасну адекватну та ефективну терапію.



www.csdlab.ua



Точність
заради
життя

CSD – Експертна лабораторія персоналізованої медицини



Повний спектр досліджень в патоморфології



Провідний молекулярно-генетичний центр



Сучасна лабораторна діагностика

м. Київ, вул. Жмеринська, 22Б

0 800 33 00 75

(безкоштовно з усіх номерів України)

Ліцензія МОЗ України серії АВ №526963, виданої 28.04.2010, рішення № 4, строк дії з 25.02.2010 – безстроково. Сертифікат визнання вимірностей від 04.03.2019 № ПТ-123/19 чинний до 03.03.2021 р.

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™ (REVOLADE™)
Важливо: перед використанням слід ознайомитися з Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. **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. **Клінічні характеристики. Показання.** Лікування пацієнтів із хронічною імунною (ідіопатичною) тромбоцитопенічною пурпурою (ІТП) **віком від 1 року**, які не піддаються лікуванню іншими лікарськими засобами (наприклад, кортикостероїдами, імуноглобулінами). Лікування тромбоцитопенії у дорослих пацієнтів із хронічним вірусним гепатитом С, якщо ступінь тромбоцитопенії є головним чинником, що заважає розпочати або обмежує можливість продовжувати оптимальну терапію на основі інтерферону. Лікування дорослих пацієнтів із набутотою апластичною анемією тяжкого ступеня (ТАА), які не піддавалися попередній імуносупресивній терапії або важко піддавалися попередньому лікуванню та не підходять для трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин. **Протипоказання.** Гіперчутливість до ельтромбопагу або будь-якого іншого компонента препарату. **Особливості застосування.** Застосування ельтромбопагу може спричинити порушення функції печінки і проявляти серйозний токсичний вплив на печінку, що може бути небезпечним для життя. Під час клінічних досліджень лікування ІТП із застосуванням ельтромбопагу за участю пацієнтів спостерігалось підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ) та непрямого білірубіну. Ці порушення були легкими (ступінь 1-2), мали зворотний характер та не супроводжувалися клінічно значущими симптомами, які свідчили б про порушення функції печінки. Слід вимірювати рівні сироваткових АЛТ, АСТ та білірубіну перед початком лікування ельтромбопагом, через кожні 2 тижні під час корекції дози та щомісячно після стабілізації дозового режиму. Пацієнтам з ІТП та ураженням печінки лікування ельтромбопагом слід починати зі зниженої дози. При призначенні пацієнтам з порушенням функції печінки необхідний ретельний моніторинг. Тромбоцитині/тромбоемболічні ускладнення (ТЕУ) включали як венозні, так і артеріальні події. Більшість ТЕУ були несерйозними, їх усунули до кінця дослідження. Не спостерігалось жодних специфічних зв'язків між часом початку лікування та розвитком ТЕУ. Після припинення лікування ельтромбопагом у пацієнтів з ІТП може повторно виникнути тромбоцитопенія. У разі припинення терапії ельтромбопагом лікування ІТП рекомендується відновити згідно з наявними клінічними рекомендаціями. Кількість тромбоцитів слід перевіряти щотижня протягом 4 тижнів після припинення лікування ельтромбопагом. **Діти.** Зазначені особливості застосування ельтромбопагу для лікування ІТП необхідно враховувати у разі призначення препарату дітям. **Спосіб застосування та дози.** Лікування ельтромбопагом потрібно починати та проводити під наглядом лікаря, який має досвід лікування гематологічних захворювань або хронічного гепатиту С та його ускладнень. Режим дозування є індивідуальним і базується на кількості тромбоцитів у кожного пацієнта. **Лікування пацієнтів із хронічною ІТП.** Для досягнення та підтримки кількості тромбоцитів $\geq 50\ 000$ /мкл необхідно застосовувати мінімальну ефективну дозу ельтромбопагу. Коригування дози базується на зміні кількості тромбоцитів. Не слід використовувати ельтромбопаг для нормалізації кількості тромбоцитів. У клінічних дослідженнях збільшення кількості тромбоцитів спостерігалось впродовж 1-2 тижнів 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 1 до 5 років.** Рекомендована початкова доза ельтромбопагу – 25 мг 1 раз на добу. **Моніторинг та коригування дози.** Після початку лікування ельтромбопагом дозу потрібно коригувати так, щоб досягнути рівня тромбоцитів $\geq 50\ 000$ /мкл та підтримувати його для зниження ризику виникнення кровотеч. Не слід перевищувати дозу 75 мг на добу. Під час лікування ельтромбопагом необхідно регулярно контролювати показники печінкових ферментів і гематологічні показники та коригувати дозу ельтромбопагу. Розгорнутий аналіз крові, включаючи підрахунок кількості тромбоцитів і мазок периферичної крові, потрібно проводити щотижня до встановлення сталого рівня тромбоцитів ($\geq 50\ 000$ /мкл щонайменше впродовж 4 тижнів). Після цього розгорнутий аналіз крові проводиться щомісяця. Застосовується найменша ефективна доза препарату для підтримки необхідного рівня тромбоцитів. Ельтромбопаг можна застосовувати додатково до інших лікарських засобів для лікування ІТП. Відповідно до клінічного стану слід коригувати дозу супутніх лікарських засобів для лікування ІТП з метою уникнення надмірного збільшення кількості тромбоцитів під час лікування ельтромбопагом. Перед кожним новим коригуванням дози слід зачекати щонайменше 2 тижні після попереднього коригування дози для того, щоб побачити відповідь тромбоцитів пацієнта на лікування. Стандартною кількістю ельтромбопагу для збільшення або зменшення добової дози є 25 мг на добу. **Припинення лікування.** Застосування ельтромбопагу слід припинити, якщо рівень тромбоцитів не підвищився до достатнього для уникнення клінічно значущої кровотечі після 4 тижнів лікування ельтромбопагом у дозі 75 мг 1 раз на добу. Періодично потрібно проводити клінічне обстеження пацієнта та приймати рішення про продовження лікування на індивідуальній основі. У пацієнтів з інтактною селезінкою слід оцінити можливість проведення спленектомії. Після припинення лікування можлива повторна поява тромбоцитопенії. **Побічні реакції.** Найбільш частими побічними реакціями (перенесеними принаймні 10% пацієнтів) будь-якого ступеня в дослідженнях лікування ІТП або вірусного гепатиту С були головний біль, анемія, зниження апетиту, безсоння, кашель, нудота, діарея, алопеція, свербіж, біль у м'язах, гіпертермія, втома, гриппоподібні захворювання, астения, озноб і периферичні набряки. **При лікуванні ІТП.** Дуже часто: назофарингіт, інфекції верхніх дихальних шляхів. Часто: риніт, парестезія, сухість очей, кашель, біль у ротоглотці, ринорея, нудота, діарея (дуже часто – у дітей з ІТП), виразковий стоматит, зубний біль, збільшення рівня АЛТ, АСТ та білірубіну крові, порушення функції печінки, висипання, алопеція, міалгія, судороги м'язів, біль у кістках, біль у спині, скелетно-м'язовий біль, менорегія, пірексія. **При лікуванні ТАА.** Дуже часто: безсоння, головний біль, запаморочення, кашель, задишка, біль у ротоглотці, ринорея, біль у животі, діарея, нудота, підвищений рівень трансаміназ, екхімоз, 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 склістому 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, підвищений рівень білірубіну крові (гіпербілірубінемія), жовтяниця, петехії, висипання, свербіж, кропив'янка, лущення шкіри, макулозні висипання, біль у спині, міалгія, біль у кістках, хроматурія, астения, периферичні набряки, озноб, нездужання, підвищення рівня креатинінфосфокінази в крові. **Упаковка.** По 7 таблеток у blister'і з поліаміду/алюмінієвої фольги/полівінілхлориду. По 4 blister'и (для таблеток по 25 мг) або по 2 blister'и (для таблеток по 50 мг) у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Револад Р.П.** UA/11300/01/01; UA/11300/01/02., Наказ МОЗ № 914 від 29.12.2015. Зміни від 17.01.2020.

* 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 JPI, Steuer 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 MS05, Burgess P6, Bussell 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.

Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +38 (044) 389 39 33; drugs_safety.ukraine@novartis.com; www.sandoz.ua. Представництво компанії «Новартіс Фарма Сервісес 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



Ельтромбопаг при мієлодиспластичному синдромі чи гострому мієлоїдному лейкозі з тяжкою тромбоцитопенією

Рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження II фази ASPIRE

Мієлодиспластичний синдром (МДС) і гострий мієлоїдний лейкоз (ГМЛ) є гетерогенними групами клональних розладів кісткового мозку, що характеризуються неефективним гемопоєзом і проліферацією бластів. Тромбоцитопенія часто асоційована зі значним ризиком розвитку ускладнень, в тому числі клінічно значимих кровотеч, які є предикторами ранньої смерті. Сучасні опції лікування тромбоцитопенії обмежені. Трансфузія тромбоцитів має короткотривалий терапевтичний ефект та супроводжується розвитком рефрактерності. Гіпометилувальні агенти можуть збільшувати кількість тромбоцитів, проте у багатьох пацієнтів не досягається відповідь на таке лікування, а в деяких такий терапевтичний підхід може зумовити прогресування захворювання чи його рецидив. Вищезазначене окреслює потребу в пошуку альтернативних засобів лікування тромбоцитопенії у хворих з МДС чи ГМЛ.

Агоністи рецепторів тромбопоєтину, такі як ельтромбопаг і роміплостим, досліджують в аспекті лікування тромбоцитопенії при МДС чи ГМЛ. Ельтромбопаг – агоніст рецепторів тромбопоєтину для перорального застосування, схвалений для лікування хронічної імунної тромбоцитопенії та тяжкої апластичної анемії. За даними преклінічних досліджень, введення ельтромбопагу забезпечувало потенційний антилейкемічний ефект без стимуляції проліферації злоскісних кісткомозкових мононуклеарних чи лейкемічних клітинних ліній. Протипухлинний ефект ельтромбопагу був продемонстрований, щонайменше частково, завдяки його здатності до хелатування заліза та модуляції міжклітинного гомеостазу заліза. У попередніх клінічних дослідженнях виявлено, що застосування ельтромбопагу добре переноситься пацієнтами з МДС чи ГМЛ та супроводжується зниженням частоти кровотеч, пов'язаних із тромбоцитопенією.

У рамках дослідження ASPIRE (A Study of eltromboPag In myelodysplastic syndRomes and acutE myeloid leukaemia) оцінювали ефективність лікування ельтромбопагом пацієнтів з МДС чи ГМЛ і тромбоцитопенією. Нижче наведено результати відкритої фази (частина 1 – з оцінюванням ефективності, безпеки та критеріїв для ескалації доз у наступній частині дослідження) та рандомізованої фази (частина 2 – з оцінюванням ефективності та безпеки ельтромбопагу у порівнянні з плацебо).

Результати. До першої частини дослідження було включено 17 пацієнтів. Відповідь тромбоцитів на проведене лікування спостерігалась у 4 (24%) хворих протягом 2 тижнів лікування; у 10 хворих відмічалось зменшення потреби у трансфузії тромбоцитарної маси. Для другої частини дослідження режим дозування коригували до мінімального інтервалу тривалістю 2 тижні перед збільшенням дози зі 100 до 200 мг на добу та з 200 до 300 мг на добу (50–100 мг на добу та 100–150 мг на добу для східноазійської популяції).

Друга частина дослідження проходила із залученням 145 хворих з 61 центру по всьому світу, які були рандомізовані в групи ельтромбопагу (n=98) та плацебо (n=47). Більшість пацієнтів були похилого віку, з тяжкою тромбоцитопенією, очікуваними поганим прогнозом, короткою виживаністю та низькою якістю життя. На початку дослідження у групі ельтромбопагу було більше пацієнтів з порушеннями каріотипу при аналогічному співвідношенні хворих, які були залежними від трансфузії тромбоцитарної маси. В обох групах у більшості пацієнтів кількість тромбоцитів становила $>10 \times 10^9/\text{л}$. Загалом 70 (48%) хворих завершили 12-тижневе лікування. Пацієнти групи ельтромбопагу частіше виходили з дослідження через побічні ефекти (n=31; 32%), з групи плацебо – через рішення лікаря (n=8; 17%).

Пацієнти, які отримували ельтромбопаг, мали набагато менше клінічно значимих тромбоцитопенічних подій протягом 5–12-го тижня, ніж у групі плацебо: 54% (95% довірчий інтервал – ДІ – 43–64) проти 69% (95% ДІ 57–80) відповідно (відносний ризик 0,20; 95% ДІ 0,05–0,87; p=0,032; рис. 1). Різниця між групами була нижчою, ніж очікувалось. Середня щотижнева частка пацієнтів з кількістю тромбоцитів $<10 \times 10^9/\text{л}$ з 5-го по 12-й тижні була значно нижчою у групі ельтромбопагу порівняно з плацебо та становила 27% (95% ДІ 18–35) проти 51% (95% ДІ 37–62; p=0,0013) відповідно (рис. 2). Середня частка щотижневих трансфузій тромбоцитарної маси з 5-го по 12-й тижні у групах була зіставною – 51% в групі ельтромбопагу (95% ДІ 41–61) проти 52% в групі плацебо (95% ДІ 40–64; p=0,83). Середня щотижнева частка клінічно значимих тромбоцитопенічних подій була меншою в групі ельтромбопагу протягом усіх 12 тижнів.

У двох пацієнтів отримано повну відповідь на лікування: в одного (1%, повна відповідь кісткового мозку) в групі ельтромбопагу і в одного (2%, повна морфологічна відповідь) у групі плацебо. Близько 1/5 пацієнтів обох груп мали стабілізацію захворювання (18% в групі ельтромбопагу

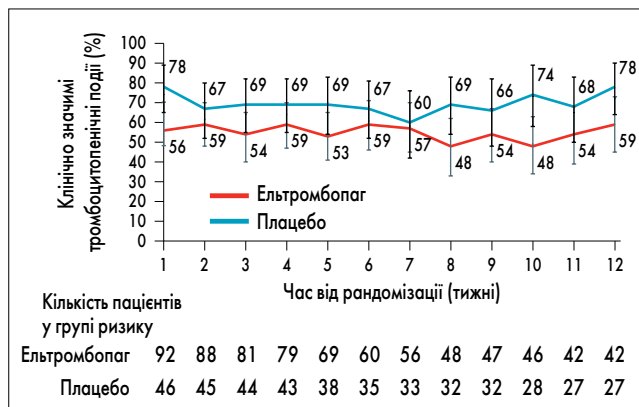


Рис. 1. Аналіз клінічно значимих тромбоцитопенічних подій у дослідженні ASPIRE

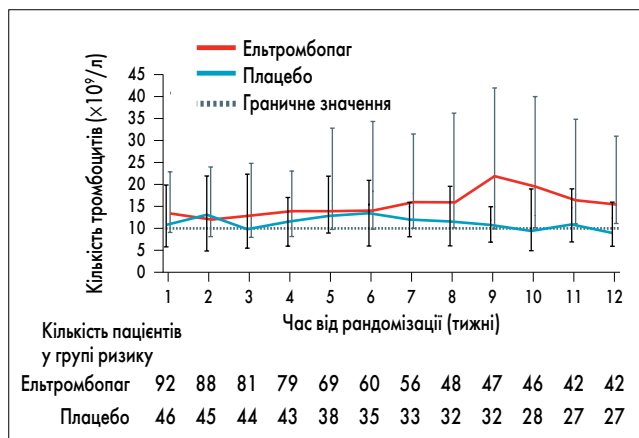


Рис. 2. Кількість тромбоцитів в учасників дослідження ASPIRE

та 21% в групі плацебо). Слід враховувати, що дані 36 (37%) з 98 пацієнтів групи ельтромбопагу та 8 (17%) з 47 пацієнтів групи плацебо були недоступними для оцінювання ефекту, що могло вплинути на кінцевий результат дослідження.

Прогресування захворювання спостерігалось у 61 (62%) хворого, який отримував ельтромбопаг, та у 36 (77%) групи плацебо. Трансформація ГМЛ відмічена у 31 (62%) пацієнта групи ельтромбопагу та у 16 (73%) хворих групи плацебо. Медіана виживаності без прогресування становила 1,08 міс при лікуванні ельтромбопагом та 0,94 міс при використанні плацебо (відношення ризиків 0,99; 95% ДІ 0,68–1,43; p=0,94).

Протягом другої частини дослідження померло 47 (48%) пацієнтів, які отримували ельтромбопаг, та 18 (38%) з групи плацебо. Медіана загальної виживаності складала 4,3 міс при лікуванні ельтромбопагом та 4,6 міс в групі плацебо (відношення ризиків 0,97; 95% ДІ 0,64–1,48; p=0,89).

Максимальна середня тривалість незалежного від трансфузій тромбоцитарної маси періоду для хворих групи ельтромбопагу становила 26,3 дня, для плацебо – 25,4 дня (p=0,94). На початку 32% пацієнтів з групи ельтромбопагу та 28% з групи плацебо не мали кровотеч. При подальшому аналізі частка пацієнтів без кровотеч була більшою після лікування ельтромбопагом, що особливо виражено на 12-му тижні (53 проти 22%). Покращення гематологічної картини в обох групах було аналогічним. Медіана кількості кісткомозкових бластів не відрізнялась між групами на початку дослідження та через 12 тижнів.

Відсутня значима відмінність між групами щодо якості життя, яку оцінювали шляхом опитування з використанням форм FACT-Th18 та EQ-5D. Про побічні явища дослідники повідомляли у 98% хворих групи ельтромбопагу та 100% групи плацебо. Найбільш частими були петехії, носові кровотечі, пірексія, діарея та слабкість. Пропорція у групах була приблизно однаковою, за винятком петехій і слабкості, які частіше виникали у групі ельтромбопагу. Про тяжкі ускладнення повідомляли у 58% хворих групи ельтромбопагу

та у 68% групи плацебо. Найбільш частими були пневмонія, сепсис, пірексія та фебрильна нейтропенія.

Обговорення. ASPIRE – перше рандомізоване дослідження з оцінювання ефективності ельтромбопагу у режимі монотерапії у пацієнтів з МДС і ГМЛ та тяжкою тромбоцитопенією. Дослідження досягло першочергової мети щодо зменшення клінічно значимих тромбоцитопенічних подій (≥ 1 геморагічних ускладнень ≥ 3 ступеня тяжкості, кількість тромбоцитів $<10 \times 10^9/\text{л}$ або трансфузія тромбоцитарної маси). Слід відмітити, що різниця між групами була меншою за таргетну. Дані попередніх досліджень агоністів рецепторів тромбопоєтину свідчать про можливість зменшення тромбоцитопенічних наслідків у пацієнтів з МДС і ГМЛ. Результати досліджень I та II фази показали, що ельтромбопаг може індукувати істотне збільшення кількості тромбоцитів у пацієнтів з МДС групи низького та 1-го середнього ризику, збільшення кількості тромбоцитів при МДС і ГМЛ та покращення стану при інших гематологічних порушеннях. Результати дослідження II фази дали підстави припустити, що роміплостим може знижувати частоту розвитку кровотеч та призначень трансфузії тромбоцитарної маси у пацієнтів з МДС групи низького та 1-го середнього ризику.

В ASPIRE досліджували популяцію тяжкохворих пацієнтів, яким було не показано інше лікування з приводу ГМЛ і МДС, у котрих кровотечі були очікуваними і звичним ускладненням. Частка пацієнтів без кровотеч була більшою у групі ельтромбопагу, що дає підстави говорити про ефективність ельтромбопагу у зменшенні геморагічних ускладнень. Профіль безпеки був очікуваним для ельтромбопагу у хворих із МДС чи ГМЛ і тяжкою тромбоцитопенією.

У попередніх доклінічних та більшості клінічних досліджень показано, що ельтромбопаг не стимулює ріст бластів кісткового мозку при МДС чи ГМЛ. У дослідженні ASPIRE не виявлено прогресування МДС чи клінічного погіршення лейкозу. Частка пацієнтів зі стабілізацією захворювання та криві загальної виживаності не мали достовірних відмінностей між групами. Проте транзиторне збільшення кількості бластів у периферичній крові під час лікування роміплостимом в осіб з МДС групи низького та 1-го середнього ризику припускало потенційний зв'язок з трансформацією ГМЛ. Віддалені результати показали, що короткострокове призначення роміплостиму не підвищує частоту трансформації ГМЛ. Загалом, беручи до уваги вимоги до лікування тромбоцитопенії у популяціях високого ризику з очікуваними поганими результатами, результати ASPIRE та інших клінічних досліджень свідчать на користь монотерапії ельтромбопагом при МДС чи ГМЛ завдяки його важливим клінічним перевагам.

Зменшення частоти розвитку кровотеч і клінічно значимих геморагічних подій в ASPIRE не супроводжувалось гематологічним покращенням чи зростанням незалежності від трансфузії тромбоцитів, що пояснюється стадією захворювання залучених пацієнтів. Також, незважаючи на рандомізацію, групи мали певні відмінності, що могло вплинути на результат. Хоча ефект ельтромбопагу щодо частоти трансфузій тромбоцитарної маси та гематологічного покращення був незначним, автори дослідження ASPIRE роблять висновок, що цей препарат можна застосовувати як монотерапію у разі обмежених терапевтичних альтернатив у деяких хворих з МДС та ГМЛ і тяжкою тромбоцитопенією.

Загалом результати дослідження ASPIRE свідчать, що лікування пацієнтів із запущеними формами МДС та ГМЛ ельтромбопагом зменшує частоту клінічно значимих тромбоцитопенічних подій і кровотеч 3–4 ступеня тяжкості. Проте не відмічається гематологічного покращення чи зменшення потреби у призначенні трансфузій тромбоцитарної маси. Профіль безпеки лікування відповідав симптоматиці МДС чи ГМЛ з тяжкою тромбоцитопенією та поганим прогнозом. Разом із результатами попередніх клінічних досліджень ці дані свідчать про потенціал ельтромбопагу до збільшення кількості тромбоцитів і зменшення геморагічних ускладнень в осіб з МДС чи ГМЛ, які не отримують лікування, спрямованого на модифікацію перебігу захворювання.

Підготувала **Олена Поступаленко**

Більше матеріалів тут:





J.B.A.G. Haanen, F. Carbone, C. Robert та ін.

Токсичні ускладнення імунотерапії

Клінічні настанови Європейського товариства медичної онкології щодо діагностики, лікування та подальшого спостереження пацієнтів

Загальні аспекти застосування блокаторів імунних контрольних точок

Захворюваність та епідеміологія

Імунотерапія моноклональними анти-тілами (MoAT), спрямована на цитотоксичний Т-лімфоцитасоційований антиген 4 (CTLA4), програмований білок клітинної смерті-1 (PD-1) і його ліганд (PD-L1), стає стандартом лікування для щоразу більшої кількості пацієнтів та супроводжується імовірним розвитком ускладнень. Частота токсичності змінюється залежно від імунної контрольної точки (immune checkpoint), на яку націлено лікування. Токсичність, зумовлену введенням інгібіторів імунних контрольних точок (ICPis), можна розділити на інфузійні реакції та небажані події, пов'язані з імунітетом (імНП), або небажані події, що становлять особливий інтерес. Будь-який орган чи тканина можуть бути уражені, хоча деякі імНП зустрічаються набагато частіше, ніж інші. Найчастіше імНП виникають з боку шкіри, товстої кишки, ендокринних органів, печінки та легенів. Інші імНП розвиваються дуже рідко, але можуть бути дуже серйозними, навіть летальними, наприклад, неврологічні розлади та міокардит.

Іпілімумабасоційована імунна токсичність

імНП, викликані іпілімумабом (анти-CTLA4) у дозі 3 мг/кг маси тіла, переважно 1 та 2 ступенів, фіксували у 60-85% пацієнтів [1, 2], але у 10-27% пацієнтів розвивається токсичність 3-4 ступенів. У першому клінічному дослідженні ІІ фази зафіксовано 2,1% випадків смерті, спровокованих прийомом іпілімумабу [1]. Початок проявів токсичності різниться, але зазвичай відзначається протягом перших 8-12 тижнів лікування, при цьому шкірні прояви часто виявляються першими. Ця токсичність є дозозалежною: при дозі 0,3 мг/кг відсутні небажані події (НП) 3-4 ступеня, тоді як при дозі 10 мг/кг частота проявів токсичності зростає до 30% [3]. При ад'ювантному застосуванні іпілімумабу 10 мг/кг з наступною підтримувальною дозою зареєстрована частка імНП 3-4 ступенів становила 41,6%, а 5 ступеня — 1,1% [4].

PD-1/PD-L1-блокада та пов'язана з нею імунна токсичність

Найчастішою НП, спричиненою анти-PD-1/PD-L1-терапією, є втома. Частота втоми, патогенез якої недостатньо вивчений у рамках досліджень окремих препаратів, становить 16-37% для анти-PD-1 та 12-24% для анти-PD-L1 [5]. Тільки в невеликій частини пацієнтів втому можна асоціювати з гіпотиреозом. Токсичність високого ступеня, викликана анти-PD-1-терапією (ніволумабом чи пембролізумабом), зустрічається рідше, ніж при застосуванні блокатора CTLA4 іпілімумабу.

Що стосується ніволумабу, будь-яка НП, пов'язана з лікуванням, була зафіксована у 74-85% пацієнтів, 3 та 4 ступеня — у 12-20% [2, 6, 7] хворих на метастатичну

меланому, 58 та 7% відповідно — на місцевопоширений цисплатинрезистентний недрібноклітинний рак легені [8], 69 та 10% відповідно — на метастатичний цисплатинрезистентний неплоскоклітинний недрібноклітинний рак легені [9] та 79 і 19% відповідно — резистентну до інгібіторів тирозинкінази метастатичну нирковоклітинну карциному [10].

CTLA4- та PD-1/PD-L1-препарати та пов'язана з ними імунна токсичність

Комбінована імунотерапія була схвалена лише у пацієнтів з метастатичною меланомою. НП, пов'язані з лікуванням, спостерігалися у 95% хворих. У 55% пацієнтів тяжкість цих НП була 3 ступеня або вищою [2]. Початок імунотоксичності 3-4 ступеня може бути різний як для монотерапії ніволумабом, так і для комбінованої імунотерапії, оскільки імНП можуть не тільки розвиватися раніше, як при комбінованій терапії, а й виникати через тривалий час.

Загальні аспекти небажаних подій, пов'язаних з імунітетом

Загалом імНП виникають досить рано, переважно протягом перших тижнів до 3 місяців після початку терапії блокаторами імунних контрольних точок. Однак вперше початок імНП був зафіксований через 1 рік після припинення лікування.

Роль біопсії тканин у діагностиці імунотоксичності не встановлена. У деяких рекомендаціях ідеться про біопсію тканин при токсичності вищого ступеня (3 та 4) щодо шкіри, шлунково-кишкового тракту, печінки, нирок, легенів, у разі виникнення сумнівів щодо етіології ускладнення та якщо лікування може бути змінено за результатом біопсії [15]. Загалом, коли біопсія проводиться за таких обставин, патоморфолог повинен бути повідомлений про конкретні причини проведення біопсії.

Відбір пацієнтів і базова оцінка

Перед початком лікування у пацієнтів слід оцінити схильність до розвитку імНП. Пацієнти з аутоімунним захворюванням в анамнезі або які активно лікуються від аутоімунного захворювання зазнають ризику погіршення аутоімунного захворювання під час імунотерапії [16]. Так само пацієнти, у яких виникли імНП на фоні лікування іпілімумабом, мають ризик розвитку імНП після лікування анти-PD-1-препаратом і навпаки [16, 17]. Час між останньою дозою першого препарату та ініціацією наступного препарату може бути важливим, враховуючи тривалий період напіввиведення цих МоАТ.

Пацієнтів слід поінформувати про потенційні НП імунотерапії до початку лікування. Після розвитку імНП потрібно негайно провести клінічне обстеження хворого і вжити заходів для запобігання подальшому загостренню побічної реакції. У багатьох випадках, особливо найтяжчих, слід припинити імунотерапію, а для подолання токсичності необхідно призначити імуносупресивні або імуномодулювальні препарати, включаючи високі дози

кортикостероїдів, а іноді антагоністи фактора некрозу пухлини, мікофенолат або такролімус, із подальшим обережним зменшенням імуносупресії. Тривале (>6 тижнів) лікування імуносупресивними препаратами або застосування інфліксимабу збільшує ймовірність розвитку опортуністичних інфекцій, тому профілактика пневмоцистних інфекцій має розглядатися відповідно до локальних рекомендацій. Важливо, що поки немає доказів впливу на клінічний результат у пацієнтів, які лікуються ICPis, імуносупресивних засобів, застосованих для корекції імунологічної токсичності [7, 18].

Шкірні прояви імунної токсичності

Захворюваність

НП з боку шкіри є одними з найчастіших у пацієнтів, які отримували МоАТ, що інгібують імунні контрольні точки, — CTLA4 (у 43-45% пацієнтів, які застосовували іпілімумаб) або PD-1 (близько 34% хворих, котрі приймали ніволумаб і пембролізумаб) [1, 3, 19, 20] — і зазвичай розвиваються на початку лікування (протягом перших кількох тижнів).

Однак серйозні НП з боку шкіри зустрічаються рідко і зазвичай не потребують зниження дози або припинення лікування. Вітиліго як НП, пов'язана з імунотерапією, може бути асоційована з хорошим клінічним ефектом застосування анти-PD-1 МоАТ у пацієнтів з меланомою [21].

Найчастішими шкірними проявами є висип, свербіж і вітиліго, але останнє спостерігається здебільшого у пацієнтів, які отримували лікування з приводу меланоми [20]. Повідомлялося про висип у близько 24% пацієнтів, які застосовували іпілімумаб, у близько 15% осіб, котрі отримували анти-PD-1 МоАТ і в 40% — комбінацію іпілімумабу та ніволумабу. Однак висип 3 або 4 ступеня є рідкісним, із частотою <3% при монотерапії іпілімумабом або анти-PD-1-препаратом і <5% при їх комбінації [2, 22]. Свербіж виявляли приблизно в 25-35% випадків застосування іпілімумабу, у 13-20% — анти-PD-1 та 33% — у разі їх комбінації, але 3-4 ступеня лише в <2,5% [22]. Приблизно у 8% пацієнтів з меланомою, яких лікували анти-PD-1 МоАТ [20] або комбінацією інгібіторів контрольних точок, відзначають вітиліго. У невеликому проспективному дослідженні вітиліго було виявлено у 25% пацієнтів, які отримували лікування пембролізумабом [21]. Цілком імовірно, що виникнення шкірних НП недостатньо ретельно зафіксовано в клінічних випробуваннях, оскільки зазвичай пацієнти систематично не проходять огляд дерматолога. У цьому дослідженні виникнення вітиліго було пов'язане з клінічним ефектом препарату. Розвиток вітиліго спостерігається переважно у хворих на меланому, яких лікували ICPis, але не при недрібноклітинному раку легені або раку нирки. Рідше повідомлялося про інші шкірні прояви токсичності ICPis: вогнищеву алопецію, стоматит, ксероз шкіри та фоточутливість, про загострення псоріазу, а також про псоріазоподібні або ліхеноїдні шкірні

реакції у пацієнтів без жодного з таких захворювань в анамнезі [19, 23].

Гістопатологічно шкірні реакції можна розподілити на чотири групи [24]:

1) запальні захворювання шкіри, що включають цілу низку змін, які відображають різні форми гострого, підгострого або хронічного запалення, пов'язаного з різноманітними епідермальними змінами, у тому числі псоріазоподібні чи ліхеноїдні шкірні реакції; часто спостерігають ліхеноїдні прояви хронічного дерматиту [25, 26];

2) імунобульозні ураження шкіри, подібні до герпетиформного дерматиту чи бульозного пемфігоїда;

3) альтерація кератиноцитів — хвороба Гровера [27]/акантолітичний дискератоз;

4) імунна реакція, пов'язана з альтерацією меланоцитів (регресія невусів, акантолітичний дискератоз, пухлинний меланоз і вітиліго).

Діагностика та патоморфологія/молекулярна біологія

Коли у пацієнта, якого лікують ICPis, виникає НП з боку шкіри, насамперед необхідно виключити будь-яку іншу етіологію, наприклад, інфекцію, вплив іншого лікарського засобу або шкірні прояви інших системних захворювань. Далі ступінь тяжкості шкірних змін необхідно ретельно оцінити шляхом огляду, включаючи ділянки слизової оболонки, а також з'ясувати загальний стан пацієнта (лихоманка, збільшені лімфатичні вузли тощо), а при необхідності виконати аналіз крові, дослідження функції печінки та нирок. Це допоможе виключити можливість виникнення невідкладних дерматологічних станів, таких як медикаментозно зумовлений висип з еозинofilією та системними симптомами (DRESS), гострий фебрильний нейтрофільний дерматоз (Sweet syndrome), синдром Стівенса — Джонсона, або токсичний епідермальний некроліз. При таких загрозливих для життя станах (летальні випадки вже описані) лікування ICPis необхідно назавжди припинити, пацієнта госпіталізувати та негайно розпочати симптоматичне спеціалізоване лікування.

Щоб оцінити ступінь тяжкості НП з боку шкіри, зазвичай використовують

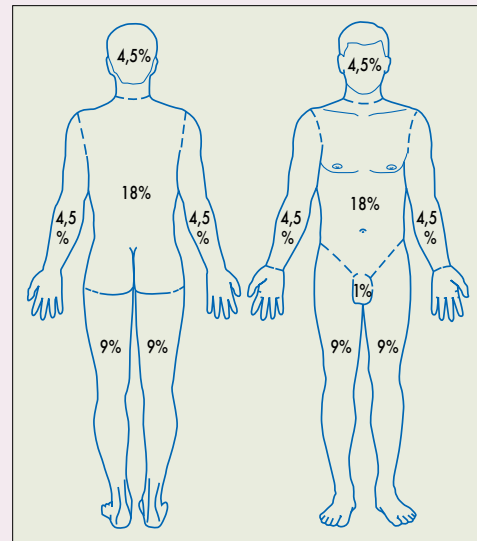


Рис. 1. Схема площі поверхні тіла

класифікацію загальних термінологічних критеріїв побічних явищ (СТСАЕ).

Щодо макулопапулезного висипу, найчастішої шкірної НП, пов'язаної з застосуванням ICPis, у четвертій версії СТСАЕ подано таку класифікацію:

1 ступінь: макули/папули, що вкривають <10% площі поверхні тіла (ППТ; рис. 1), із симптомами або без них (наприклад, свербіж, жар, ушілнення);

2 ступінь: макули/папули, що вкривають 10-30% ППТ, із симптомами або без них; обмеження щоденної активності;

3 ступінь: макули/папули, що вкривають >30% ППТ, із супутніми симптомами або без них; обмеження здатності до самообслуговування та щоденної активності;

4 ступінь: папулопустульозний висип, пов'язаний із небезпечною для життя суперінфекцією; синдром Стівенса – Джонсона та бульозний дерматит, що уражають >30% ППТ; потребує лікування у відділенні реанімації та інтенсивної терапії.

Інструментальне визначення щоденної активності або здатності до самообслуговування доцільне для оцінювання ступеня тяжкості НП, а також її впливу на життя пацієнта. Однак той факт, що при ураженні >30% ППТ висип автоматично оцінюється як подія 3 ступеня, є дискусійним. Дійсно, коли висип є дифузним, але легким і не супроводжується будь-якими додатковими симптомами, оцінити ці зміни як НП 2 ступеня більш доцільно.

П'ята версія СТСАЕ подасть відповіднішу класифікацію шкірних НП.

Лікування висипу

У випадку шкірних НП 1 ступеня, таких як висип та/або свербіж, лікування ICPis можна продовжувати (рис. 2). Можна використовувати місцеві пом'якшувальні засоби, пероральні антигістамінні препарати та/або середньої сили кортикостероїди місцевої дії. У разі шкірних проявів 2 ступеня лікування ICPis можна продовжувати, але пацієнтів слід щотижня оглядати для перевірки клінічної ситуації. Якщо шкірні НП не зникли, лікування слід припинити доти, доки шкірні НП не стануть 1 ступеня. Симптоматичне

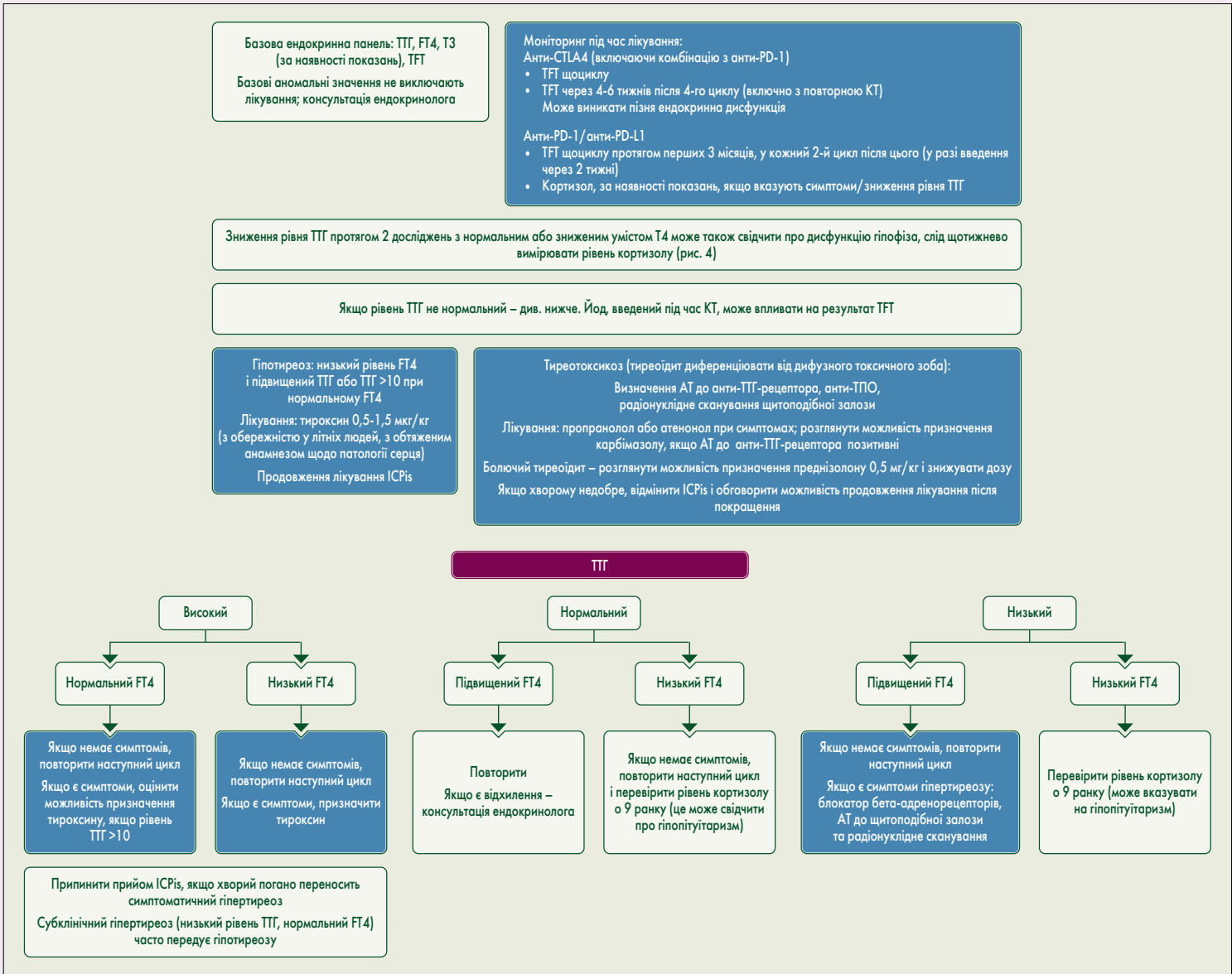


Рис. 3. Пов'язана з ICPis токсичність: моніторинг і лікування дисфункції щитоподібної залози. АТ – антитіло; КТ – комп'ютерна томографія; Т3 – трийодтиронін; ТГТ – тест функції щитоподібної залози; ТПО – тиреоїдна пероксидаза

лікування складається з місцевих пом'якшувальних засобів, пероральних антигістамінних препаратів і місцевих кортикостероїдів середньої та високої сили дії. Шкірні НП 3 ступеня також потребують негайного припинення ICPis, поки їх вираженість не знизиться до 1 ступеня. Лікування включає місцеві пом'якшувальні засоби, пероральні антигістамінні

препарати та місцеві кортикостероїди високої сили дії (II, B). Системні кортикостероїди у дозі 0,5-1 мг/кг можна призначати залежно від вираженості симптомів. У рідкісних випадках шкірних НП 4 ступеня лікування ICPis слід перервати, а пацієнтів негайно помістити під нагляд дерматолога. Лікування складається з внутрішньовенного введення (метил)преднізолону у дозі 1-2 мг/кг із зниженням дози після нормалізації токсичності (II, B).

функції щитоподібної залози збільшується до 20% [2]. Тяжкість цих НП рідко перевищує 2 ступінь. У більшості випадків дисфункцію щитоподібної залози виявляють за допомогою рутинного аналізу крові (тиреотропний гормон – ТТГ та вільний тироксин – FT4); їх слід проводити перед кожною інфузією або принаймні 1 раз на місяць (у разі інфузій через 2 тижні).

Лікування

Призначення замісної терапії гормоном щитоподібної залози слід розглядати у разі втоми або інших скарг, які можна асоціювати з гіпотиреозом (IV-V, B). Пацієнтам із симптомами, особливо гіпертиреозу, слід розпочати лікування блокаторами бета-адренорецепторів (пропранололом або атенололом; IV-V, B). Рідко застосовують карбімазол або кортикостероїди. У цих випадках лікування ICPis слід припинити до усунення симптомів. Замісна гормональна терапія зазвичай є тривалою (рис. 3).

Гіпофізит

До впровадження у клінічну практику анти-CTLA4-терапії гіпофізит (запалення передньої частки гіпофіза) був надзвичайно рідким. Повідомляється про виникнення гіпофізиту при використанні іпіліумабу у дозах 3 та 10 мг/кг та комбінації іпіліумабу та ніволумабу відповідно в 1; 16 та 8% пацієнтів [1, 2, 4]. Гіпофізит дуже рідко розвивався у пацієнтів, які отримували анти-PD-1- та анти-PD-L1-терапію [29].

Пацієнти можуть мати різні скарги. Головний біль та порушення зору вимагають негайної оцінки та диференціації від церебральних метастазів, лептоменінгеальної хвороби, цереброваскулярних захворювань та гіпофізиту. При магнітно-резонансній томографії (МРТ) головного мозку може бути видно набряк або

Продовження на стор. 32.

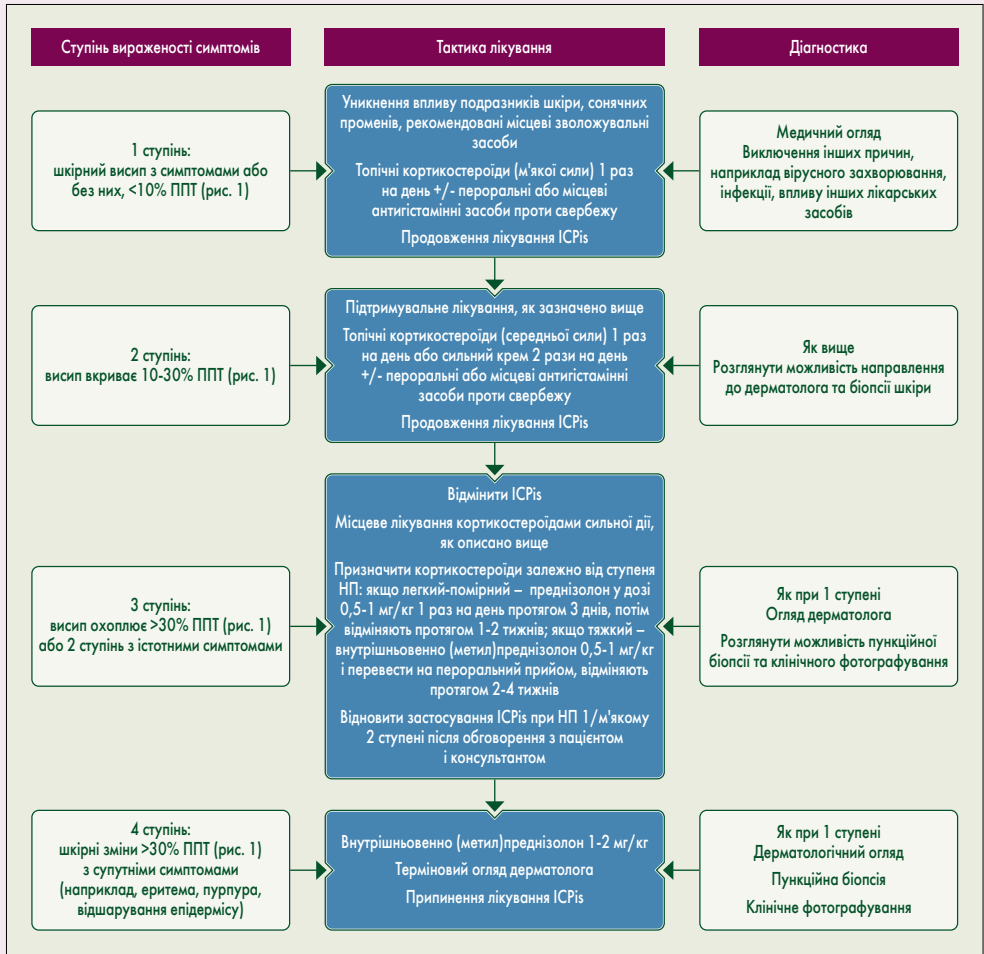


Рис. 2. Пов'язана з ICPis токсичність: лікування шкірного висипу/токсичності. НП з боку шкіри: (i) найпоширеніші – еритема, макулопапульозний та пустулопапульозний висип; (ii) рідкісні: токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса – Джонсона та DRESS; (iii) васкуліт також може бути представлений висипом типу пурпури

J.B.A.G. Haanen, F. Carbone, C. Robert та ін.

Токсичні ускладнення імунотерапії

Клінічні настанови Європейського товариства медичної онкології щодо діагностики, лікування та подальшого спостереження пацієнтів

Продовження. Початок на стор. 30.

збільшення гіпофіза. Часто одночасно низький рівень ТТГ, адренкортикотропного гормону (АКТГ) в крові та/або фолікулостимулюючого (ФСГ)/лютеїнізуючого гормону (ЛГ) вказують на гіпофізит як на найбільш вірогідний діагноз. Маніфестація хвороби може бути зумовлена гіпотиреозом та/або гіпокортизолізмом (недостатністю надниркових залоз) та низьким рівнем тестостерону.

Лікування

Після підтвердження діагнозу при гіпофізиті 2 ступеня або вищого лікування ICPis слід припинити, а гормонозамісне лікування – негайно розпочати (V, B). У разі головного болю та інших неврологічних проблем слід розпочати застосування високих доз кортикостероїдів; однак, імовірно, високі дози кортикостероїдів не протидіють гормональній недостатності, зумовленій анти-CTLA4-лікуванням. У більшості випадків прийом ICPis можна продовжити. Більшості пацієнтів потрібна тривала гормонозамісна терапія (рис. 4).

Цукровий діабет 1 типу

De novo діабет, індукований лікуванням ICPis, виникає з низькою частотою (<1%). Цукровий діабет (ЦД) частіше зустрічається при блокаді PD-1 та PD-L1 (або комбінованій імунотерапії), ніж при застосуванні іпеліумабу [31]. Шлях PD-1 відіграє роль у розвитку аутоімунного ЦД, оскільки блокада PD-1/PD-L1 запускає виникнення на моделях тварин ЦД 1 типу,

опосередкованого специфічними CD8 Т-лімфоцитами. Однак захворюваність на ЦД 1 типу може підвищитися унаслідок лікування більшої популяції пацієнтів анти-PD-1- або анти-PD-L1-препаратами.

Рекомендується проводити моніторинг у пацієнтів, які отримують ICPis, з метою виявлення ЦД шляхом визначення рівня глюкози в крові. Може виникати ЦД як 1, так і 2 типів. Навіть у пацієнтів із ЦД 2 типу може розвинути кетоацидоз – нечаста, але небезпечна для життя подія, лікування при якій призначають відповідно до стандартних рекомендацій (1, А). Чи може лікування високими дозами кортикостероїдів запобігти повній втраті бета-клітин на острівцях Лангерганса, не зрозуміло. Кортикостероїди радше негативно впливатимуть на контроль діабету у цих пацієнтів.

С-пептид та антитіла проти декарбоксілази глутамінової кислоти та острівцевих клітин слід вимірювати, щоб розрізнити ЦД 1 та 2 типів. Після стабілізації стану пацієнта заміною інсулінотерапією може бути розглянута можливість відновлення лікування ICPis.

Гепатотоксичність, пов'язана з лікуванням Захворюваність

Гепатит зустрічається у 5-10% (з них 1-2% – це НП 3 ступеня) пацієнтів під час монотерапії іпеліумабом, ніволумабом і пембролізумабом у дозволених дозах та у 25-30% (з них 15% – це НП 3 ступеня) тих, хто отримував комбінацію іпеліумабу 3 мг/кг і ніволумабу 1 мг/кг [2, 12].

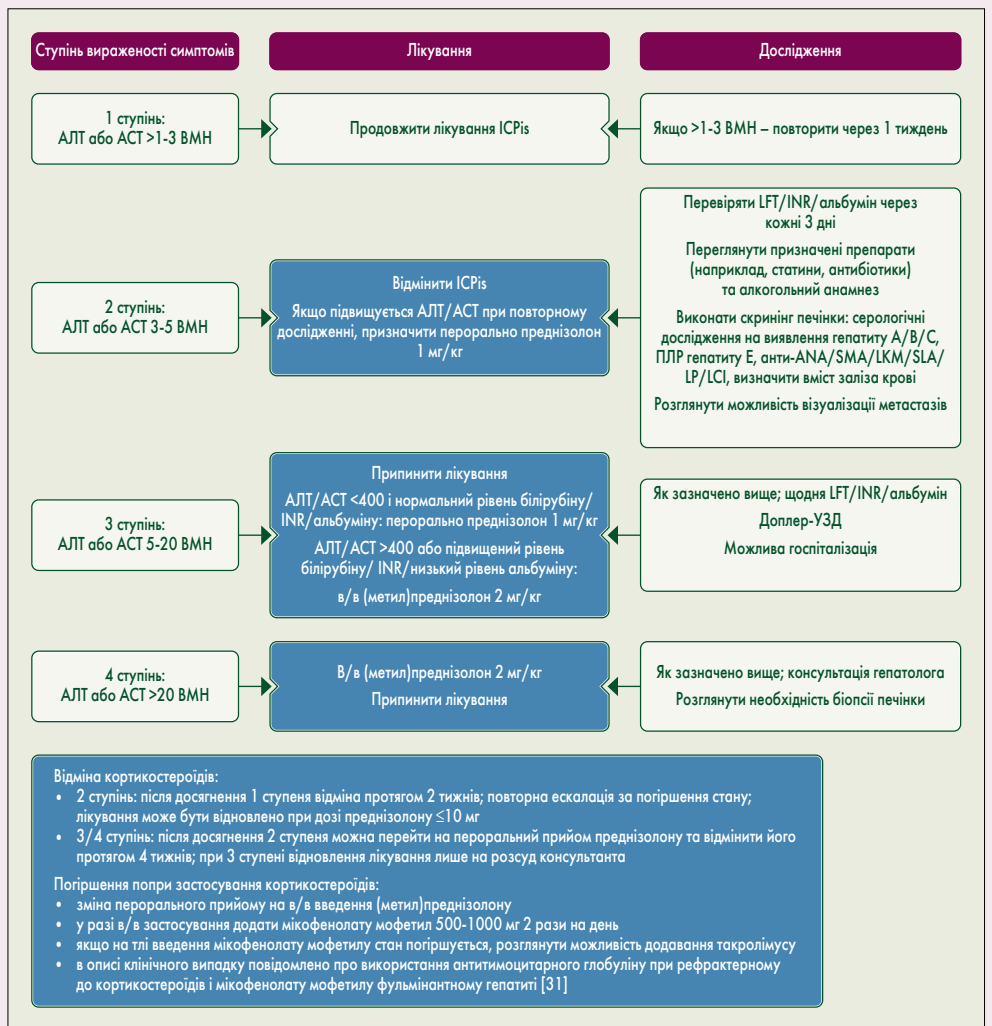


Рис. 5. Пов'язана з ICPis токсичність: лікування гепатиту
АЛТ – аланінамінотрансфераза; АСТ – аспартатамінотрансфераза; ANA – антиядерні АТ; INR – міжнародне нормалізоване співвідношення протромбінового часу; LCI – індекс кліренсу легенів; LFT – дослідження функції печінки; LKM – мікросомальні АТ до печінки/нирок; ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція; SLA/LP – розчинний антиген печінки/антитіло до печінки та підшлункової залози; SMA – аутоантитіла до гладеньких м'язів; ВМН – верхня межа норми; УЗД – ультразвукове дослідження

Діагностика

Усіх пацієнтів, які проходять терапію ICPis, слід перевіряти на ознаки та симптоми гепатиту, рівень сироваткових трансаміназ та білірубину перед кожним циклом лікування. Гепатит, як правило, має безсимптомний перебіг і виявляється при звичному контролі показників крові. Якщо розвивається гепатит, слід виключити причини, пов'язані із захворюванням, супутнє вживання наркотиків і алкоголю, інфекційні причини, зокрема вірусні гепатити. Однак початок терапії, за її необхідності, не слід відкладати до отримання результатів серологічних досліджень, якщо немає іншої видимої причини.

Біопсія печінки може розглядатися як допоміжний метод диференційної діагностики більш тяжких гепатитних реакцій [15]. Найчастіше повідомлялося про лобулярний гепатит, який не відрізняється від аутоімунного [32, 33]; у більшості випадків він є панлобулярним, але запалення може бути обмежене 3-ю зоною. Наявність синусового гістіоцитозу та ендотеліїту центральних вен може допомогти виявити пов'язане з іпеліумабом запалення. У рідкісних випадках можливе запалення портального тракту та холангіт або зміни, які не відрізняються від неалкогольного стеатогепатиту.

Лікування

У разі помірного (2 ступеня) підвищення рівня трансаміназ або загального білірубину слід припинити терапію ICPis, а рівень трансаміназ і білірубину вимірювати 2 рази на тиждень. У разі стійкого підвищення 2 рівня довше 1-2 тижнів (після виключення інших причин) слід призначити кортикостероїди в дозі 1 мг/кг на добу – (метил)преднізолон або еквівалент. Після покращення результатів терапії ICPis можна відновити після редукції дози кортикостероїдів. Якщо ситуація погіршується або не відбувається покращення, незважаючи на застосування кортикостероїдів, слід збільшувати дозу

кортикостероїдів – (метил)преднізолону або його еквівалентів – до 2 мг/кг на добу, а терапію ICPis припинити (IV-V, B). При підвищенні рівня трансаміназ або загального рівня білірубину до 3-4 ступеня терапії ICPis слід припинити, а введення кортикостероїдів – (метил)преднізолону або еквівалентів – починати з дози 1-2 мг/кг на добу. Якщо протягом 2-3 днів немає відповіді на кортикостероїди, слід додати мікофенолату мофетил у дозі 1000 мг 2 рази на добу (IV-V, B) [34]. Консультація гепатолога та розгляд потреби біопсії печінки (див. вище) рекомендується у разі рефрактерності до кортикостероїдів та мікофенолату мофетилу (IV-V, B). Імуносупресивна терапія третьої лінії недостатньо визначена, але було зареєстровано успішне застосування антитиміцитарного глобуліну у разі гепатиту, спричиненого іпеліумабом, резистентного до кортикостероїдів та мікофенолату мофетилу. Ще одним варіантом імуносупресивної терапії третьої лінії є такролімус. Інфліксимаб не рекомендується застосовувати для лікування гепатиту, пов'язаного з імунотоксичністю (рис. 5).

Зазвичай при відповідному лікуванні гепатиту одужання настає протягом 4-6 тижнів, але якщо він не припиняється, слід ще раз проаналізувати інші можливі причини, а також, при потребі, повторити початкові діагностичні заходи, особливо беручи до уваги можливий супутній прийом інших гепатотоксичних препаратів (у тому числі засобів рослинного походження та тих, що продаються без рецепта) і реактивацію цитомегаловірусної інфекції.

Продовження у наступному номері.

Список літератури знаходиться в редакції.

Haanen J.B.A.G. et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 28 (suppl. 4): i119-i142, 2017. DOI:10.1093/annonc/mdx225.

Переклад з англ. Назар Лукавецький

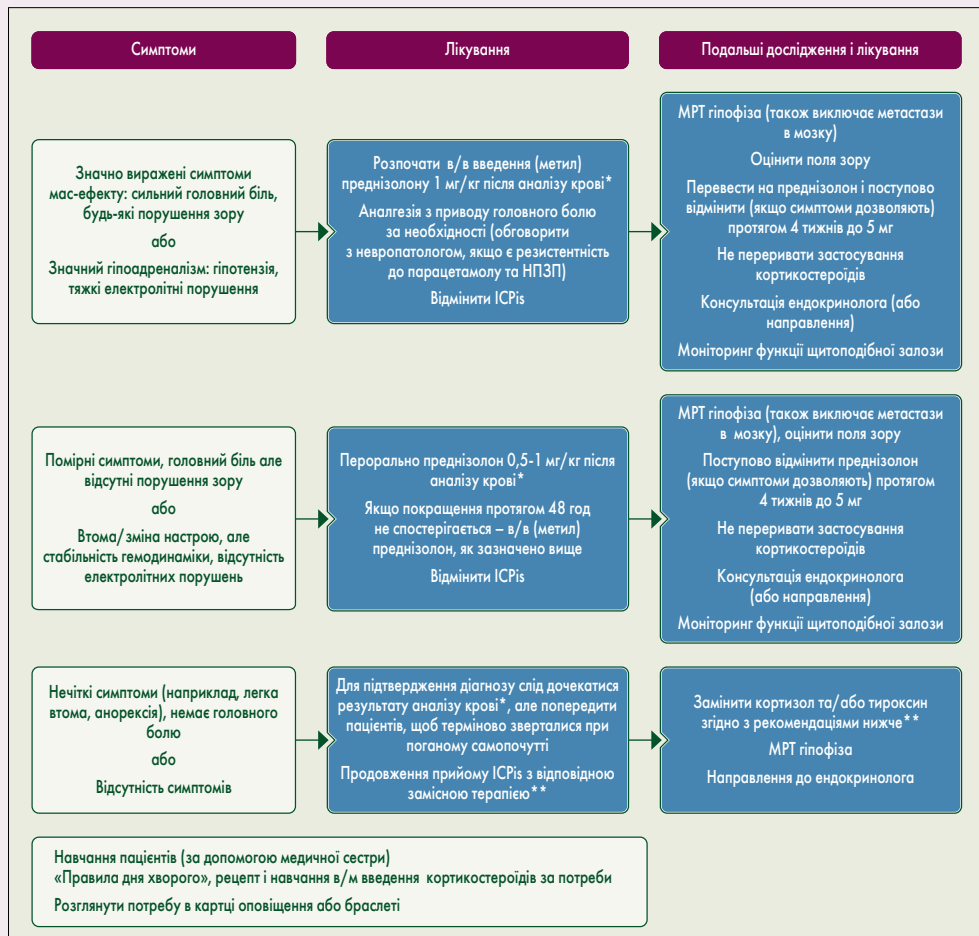


Рис. 4. Пов'язана з ICPis токсичність: діагностика і лікування гіпофізиту

*Аналіз крові: о 9 ранку із визначенням рівня кортизолу (або в інший час, якщо хворому погано і лікування не може бути відкладено), АКТГ, ТТГ/FT4, ЛГ, ФСГ, естрадіолу (у жінок у пременопаузі), тестостерону у чоловіків, інсуліноподібного фактора росту-1, пролактину. Замісна терапія мінералокортикоїдами рідко необхідна при гіпопітуїтаризмі.

** Початкові рекомендації щодо замісної терапії кортизолу та тиреоїдних гормонів:

- Якщо рівень кортизолу о 9 ранку <250 або в інший час <150 і невирішені симптоми:
 - замінити гідрокортизоном 20/10/10 мг;
 - якщо результат TFT нормальний, спочатку моніторинг 1-2 тижні (завжди замінюйте кортизол за 1 тиждень до початку терапії тироксином);
- Якщо знижується рівень ТТГ +/- низький FT4:
 - розгляньте необхідність заміни тироксину (орієнтовно 0,5-1,5 мг/кг) з урахуванням симптомів +/- визначення рівня кортизолу о 9 ранку щотижня;
 - див. Рекомендації щодо щитоподібної залози для отримання додаткової інформації щодо інтерпретації аномального ТТГ/FT4.

Середньо- та довгострокові результати ендоскопічної резекції при раку стравоходу типу pT1b-SM1 та pT1b-SM2

Рак стравоходу (РС) – одне з 10 найпоширеніших онкологічних захворювань у світі та шоста за частотою причина смерті від раку [1]. Ендоскопічна резекція слизової оболонки (EMR) та ендоскопічна підслизова дисекція (ESD) є ендоскопічними техніками лікування РС, що демонструють хороші результати [3]. Останні дані літератури показують, що ESD є ефективнішою при ранньому РС, ніж EMR, з огляду на резекцію en bloc та меншу кількість рецидивів [4]. Однак не слід недооцінювати потенціал EMR у лікуванні невеликих та поверхневих пухлин [5]. Ендоскопічна резекція є відповідним методом лікування поверхневого РС, а вибір техніки має базуватися на розмірі та товщині пухлини.

Сьогодні пухлини видаляють методом EMR за допомогою петлі та/або ковпачка і лише тоді, коли пухлини невеликі (<2 см) та поверхневі, локалізовані у слизовій оболонці. За допомогою ESD, що включає видалення підслизової оболонки спеціалізованим ендоскопічним ножом, можна лікувати більші та, імовірно, глибші ураження. Глибина інвазії пухлини при ендоскопічному лікуванні за Японською класифікацією раку стравоходу (11-те видання) описується як гістологічно найглибша точка прямої інвазії первинної пухлини. **При субслизовому ураженні ця точка – це відстань від м'язової пластинки слизової оболонки (lamina muscularis mucosae) до найглибшої точки інвазії.** Отже, підслизовий рак можна розділити на pT1b-SM1 (SM1; в межах 200 мкм) та pT1b-SM2 (SM2; >200 мкм) [7].

І EMR, і ESD – це неінвазивні та порівняно не дорогі методи лікування РС, що розташовані у слизовій оболонці, за відсутності метастазів у лімфатичних вузлах [8]. Однак у пацієнтів із субслизовими пухлинами показання до такого лікування остаточно не визначені. Японські настанови щодо діагностики та лікування РС передбачають такі показання до ендоскопічної резекції: відносні показання для MM або SM1 ураження, відсутність клінічних проявів або метастазів у лімфатичних вузлах та дослідницькі показання для SM2 або глибших уражень, що націлені на місцевий контроль, 50% яких пов'язані з метастазуванням [8]. Для обох типів (SM1 та SM2) подальше тривале спостереження є обов'язковим, і може знадобитися додаткове лікування (радикальна хірургія або ад'ювантна терапія), залежно від гістопатологічних даних стану країв резекції [9].

Пацієнти та методи

Проведено ретроспективне дослідження даних пацієнтів з РС, у яких ендоскопічну резекцію проводили з червня 1995 по червень 2015 р., з гістопатологічним діагнозом T1b-SM1 і T1b-SM2 згідно з настановами щодо діагностики та лікування карциноми стравоходу Японського гастроентерологічного товариства. Клініко-патоморфологічні характеристики були зібрані згідно з Японською класифікацією раку стравоходу (11-те видання) [7, 10]. Виключили пацієнтів, які раніше отримували променеву або хіміотерапію, та пацієнтів, які мали пухлини гастроентерогастрального з'єднання або перенесений синхронний рак інших органів. Усі включені в дослідження пацієнти спостерігалися як мінімум 2 роки (лікування

у 2015 р.) та максимум 20 років (лікування в 1995-му). Ендоскопічна резекція була першою лінією лікування пухлин T1 і SM1, у випадку SM2-пухлин резекція проводилася лише у цьому дослідженні (рис.).

Результати

Характеристика пацієнтів. Загалом було 119 випадків із 137 пухлинними вогнищами. Середній вік ± стандартне відхилення склали 67,22±9,49 року; 87,4% пацієнтів були чоловіки. Ускладнення (включаючи кровотечу, стеноз, набряк або підшкірну емфізему) не виявлено в жодному з випадків. В анамнезі перенесений рак був у 21 (17,6%) випадку, зокрема рак ротоглотки (n=4; 3,4%), шлунка (n=4; 3,4%), гіпофарингеальний рак (n=2; 1,7%), рак легені (n=2; 1,7%) та товстої кишки (n=2; 1,7%). Первинно-множинні пухлини стравоходу (метахронні) виявлено у 17 випадках. Первинно-множинні пухлини кількох органів (синхронні) зафіксовано у 18 (15,1%) випадках. Найпоширенішими видами були гіпофарингеальний рак (n=6; 5%), рак шлунка (n=6; 5%) та ротоглотки (n=3; 2,5%).

Макроскопічні та гістологічні знахідки. EMR та ESD були виконані у 99 (72,3%) та 38 (27,7%) випадків відповідно. Найчастіше пухлина локалізувалась у грудному відділі стравоходу (86,8%), зокрема середньогрудному відділі (51,1%). Макроскопічний тип пухлини здебільшого становив 0-IIc (63,5%), а також 0-I (10,2%). Глибина ураження стінки органа пухлиною відповідала cT1a в 61 (44,5%) випадку, cSM1 – в 67 (48,9%) та cSM2 – у 9 (6,6%) випадках.

Згідно з поділом за розміром пухлини ураження <2 см виявлено у 84 (61,3%) випадках, а >2 см – у 53 (38,7%); загальний середній розмір становив 2,24±1,29 см. Позитивний вертикальний край резекції був у 13 (9,5%) випадках. Резекцію en bloc та резекцію частинами виконували у 44,5 та 55,5% усіх випадків відповідно. Плоскоклітинний рак був основним гістологічним типом пухлин (n=134; 97,8%).

За даними патоморфологічного дослідження глибини інвазії пухлини T1b-SM1 зафіксована у 34,3% випадків, а T1b-SM2 – у 54,7%. Лімфатична та венозна інвазія пухлини були відповідно у 37,2 та 43,1% випадків.

Результати під час періоду спостереження. Загальне спостереження становило 73,4±51,36 місяця, а максимальний період спостереження – 20,3 року. Спостереження через 2 роки після процедури було досягнуто в 100% випадків, а через 5 років – у 68%.

Додаткове лікування, відповідно до рекомендацій, пропонувалося залежно від результатів клінічної та гістопатологічної оцінки всім пацієнтам, які мали лімфатичну та/або венозну інвазію та/або позитивні краї резекції [9]. Загалом 34 (29%) пацієнти отримали додаткове лікування: радикальну езофагектомію (n=23; 19%) та ад'ювантну терапію (CT-CRT; n=11; 9%). Загалом протягом періоду спостереження померло 30 (25%) пацієнтів. Причини смерті включали прогресування РС (n=13; 11%), інші види прогресуючого раку (n=7; 6%) та інші прогресуючі розлади (n=10; 8%).

Рецидиви. Рецидив хвороби діагностовано у 23 (19%) пацієнтів, середній вільний від пухлини період після процедури становив 34,8±36,25 місяця, а виживаність після констатації рецидиву – у середньому 29,4±30,7 місяця. Загалом у 23 пацієнтів, у яких розвинулися рецидиви, у 16 (70%) проводили EMR, а у 7 (30%) – ESD. Місцеві рецидиви та віддалені метастази мали місце у 15 (65%) та 8 (33%) випадках відповідно.

Згідно з аналізом чинниками ризику розвитку рецидиву, які впливають на тривалу виживаність за 5-річний період, що піднялися до статистичної значущості, були вік старше 65 років (p=0,0282), чоловіча стать (p=0,00152) та позитивний вертикальний край резекції у гістопатологічному матеріалі (p=0,0311).

Виживаність та фактори, що впливають на виживаність. Протягом дослідження 2- та 5-річна виживаність (за Капланом – Маєром) становила 90 та 79% відповідно. Виявлено статистично значно нижчий рівень виживаності (p=0,0112) пацієнтів, у яких був рецидив та позитивний вертикальний край резекції (табл.).

Обговорення

Виявлено зв'язок між похилим віком і смертністю пацієнтів після ендоскопічної резекції. Навіть після радикального лікування пацієнти старше 65 років мають вищий ризик розвитку будь-якого виду ускладнень [14]. У літніх пацієнтів зі значними супутніми захворюваннями, високим ризиком загальної анестезії, з поверхневою пухлиною та малим її розміром (<2 см) краще проводити EMR, головним чином через можливість виконання процедури під седатцією. У всіх інших випадках саме ESD є кращою методикою для видалення поверхневих пухлин стравоходу.

Кілька звітів засвідчили, що ESD є більш ефективною при РС, з вищою частотою резекції en bloc та нижчою частотою локальних рецидивів порівняно з EMR [4, 5]. Ефективність резекції за допомогою ESD та видалення en bloc підтверджено у багатьох публікаціях, тоді як шляхом EMR можна видалити пухлину більшу ніж однією частиною залежно від її розміру та товщини. Ми підтвердили, що резекція en bloc має істотний зв'язок з довготривалою виживаністю порівняно з резекцією частинами. Крім того, ми дійшли висновку, що ESD є кращою методикою за кількістю зразків для en bloc резекції. EMR можна використовувати лише при невеликих і поверхневих пухлинах (<2 см) у пацієнтів літнього віку зі значними супутніми захворюваннями, для яких загальний наркоз пов'язаний з дуже високим ризиком смерті.

Рецидив – ще один фактор, що впливає на виживання. У 19% пацієнтів у період спостереження виникли рецидиви. Значно більша частота рецидивів після EMR була зумовлена вищим рівнем резекції частинами. Однак ми вважаємо, що в цих випадках смертність знижується при локальному контролі рецидивів і призначенні додаткового лікування. Співвідношення між позитивним вертикальним краєм резекції та рецидивом було суттєвим у 2- та 5-річному спостереженні. Ми дійшли висновку, що пухлину слід видаляти

Таблиця. Фактори, що впливають на 5-річну виживаність після ESD або EMR у пацієнтів із поверхневими пухлинами стравоходу

Характеристика	Відносний ризик (95% довірчий інтервал)	p
Вік, років • <65 • >65	1 (-) 0,20 (0,04-0,60)	– 0,00261
Кількість частин • en bloc • резекція частинами	1 (-) 0,46 (0,28-0,77)	– 0,0031
Інші прогресуючі хвороби • відсутність • наявність	1 (-) 0,15 (0,05-0,38)	– <0,001
Прогресування РС • відсутність • наявність	1 (-) 0,19 (0,08-0,46)	– 0,0002
Прогресування РС при позитивному краї резекції • відсутність • наявність	1 (-) 0,13 (0,02-0,61)	– 0,0112

en bloc, щоб уникнути позитивного вертикального краю резекції та розвитку рецидиву. Ми показали, що випадки з позитивним вертикальним краєм резекції тісно пов'язані з випадками рецидиву, і їх взаємозв'язок статистично впливає на тривалість виживання. З цієї причини необхідно призначати додаткове лікування у разі ураження лімфатичних судин та/або наявності позитивного краю в гістопрепараті, щоб знизити ризик розвитку рецидиву та покращити виживаність. У наших пацієнтів з вільним краєм резекції ми практикуємо спостереження протягом принаймні 5 років для забезпечення раннього контролю рецидивів. У разі розвитку будь-якого локального рецидиву або дистального метастазу ми віддаємо перевагу операції (з лімфаденектомією трьох зон) як першій лінії лікування, оскільки вона забезпечує хороші результати, а хіміотерапію призначаємо пацієнтам, які не можуть отримати хірургічне лікування або мають віддалені метастази [6, 14].

Позитивний вертикальний край резекції є найбільш критичним фактором розвитку рецидиву і впливає на виживаність у довгостроковій перспективі. Клінічне значення позитивного вертикального краю резекції також було визначено в інших дослідженнях нашого відділу [16, 17].

Висновки

На підставі результатів дослідження лікування РС (SM1 та SM2) можна дійти висновку, що ендоскопічна резекція є адекватним варіантом для субмукозних пухлин із хорошими виживаністю та віддаленими результатами. У разі пухлин SM1 ендоскопічна резекція є стандартним лікуванням. При пухлинах SM2 лікування суперечливе. У нашому дослідженні ми показали хороші результати довготривалої виживаності у разі пухлини SM2 без ураження лімфатичної системи або судин, вільного вертикального краю резекції та резекції en bloc. Додаткове лікування необхідно для всіх пухлин SM з ураженням лімфатичної системи та судин або позитивним вертикальним краєм резекції, щоб уникнути розвитку рецидивів. Довготривале спостереження має важливе значення для виявлення рецидивів (19% у нашій когорті), оскільки це пов'язано з високим рівнем смертності (65%). При виборі методики ендоскопічної резекції слід враховувати досвід ендоскопіста, при цьому EDS є кращим вибором, а EMR – варіантом вибору для пацієнтів літнього віку зі значними супутніми захворюваннями, пухлинами <2 см та для яких загальний наркоз становить високий ризик.

Mora A., Kawada K., Nakajima Y., Okada T., Takairin Y., Kawano T. Mid- and long-term outcomes of endoscopic resection for submucosal esophageal cancer types pT1b-SM1 and pT1b-SM2. Endoscopy International Open. 2019; 07: E733-E742. DOI <https://doi.org/10.1055/a-0838-5180>.

Переклад з англ. Назар Лукавецький

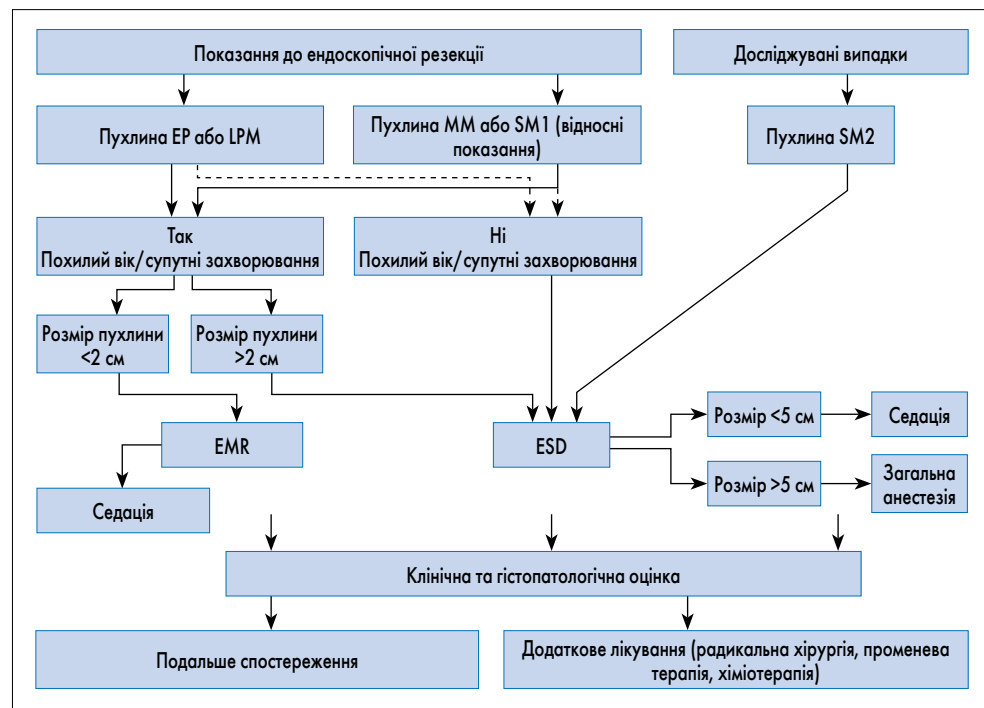


Рис. Алгоритм ведення хворих із поверхневими пухлинами стравоходу

ОНКОДАЙДЖЕСТ

Зменшення кількості нових діагностованих випадків раку в період пандемії COVID-19 у Нідерландах

20 квітня у журналі The Lancet Oncology була опублікована стаття, у якій дослідники повідомили, що від початку пандемії COVID-19 у країні помітно знизилася частота нових діагнозів раку. Ця ситуація стосувалася усіх вікових груп населення, географічних регіонів і видів раку, хоча частіше спостерігалася у відношенні раку шкіри. S. Siesling та співавт. провели аналіз Нідерландського канцер-реєстру від 24 лютого до 12 квітня 2020 р. Дослідники дійшли висновку про мультифакторність цієї тенденції, тому розглядають її з точки зору пацієнта, лікаря та системи охорони здоров'я.

Громадяни Нідерландів мають універсальний доступ до основних медичних послуг, але потрапити на вторинну ланку медичної допомоги можна після візиту до сімейного лікаря. Пацієнти, які мають неспецифічні симптоми онкологічного захворювання, можуть відчувати, що «забирають час» у лікарів первинної ланки медичної допомоги, адже їх скарги не пов'язані з COVID-19. Крім того, такі люди іноді припускають обмеженість доступу до медичних послуг у випадках, не пов'язаних із COVID-19. Останнім та не менш важливим фактором з боку пацієнта є занепокоєння щодо можливого інфікування COVID-19 при відвідуванні медичної установи.

Більшість консультацій із сімейним лікарем з приводу негострих станів проводилися в режимі телефонної медичної підтримки Telehealth. Саме тому сімейні лікарі могли відкладати первинне обстеження при неявних симптомах раку, що в подальшому призводило до затримки діагностики.

Що стосується впливу системи охорони здоров'я, то до боротьби з пандемією було залучено чимало її ресурсів, а національні програми зі скринінгу раку молочної залози, колоректального раку та раку шийки матки з 16 березня були призупинені. Очевидні наслідки паузи у діагностиці раку можуть стати помітними після тривалого періоду спостереження.

З метою привернення уваги до цього важливого питання результати спостереження почали активно поширювати нідерландська спільнота та Нідерландська організація раку, відповідальна за національний канцер-реєстр. Особам, яких продовжують турбувати симптоми, рекомендовано проконсультуватися з сімейним лікарем, котрий, у свою чергу, при підозрі на онкологічне захворювання повинен направити пацієнта до онколога. Також фахівці закликали відновити національні програми скринінгу раку. Хибні уявлення про підвищений ризик зараження COVID-19 у медичних установах через неадекватну політику щодо контролю за інфекціями спростовані, а обмеження ресурсів для надання необхідної допомоги при раку усунути.

Планується завершити фіксацію поточних і нових випадків ракових захворювань у Нідерландському канцер-реєстрі шляхом ретроспективного огляду медичних записів. Більш детальні дані, включаючи позитивний COVID-19-статус, типи пухлин, деталі щодо протипухлинних методів лікування, а також подальшого спостереження, сприятимуть кращому розумінню наслідків впливу спалаху COVID-19 на лікування раку в Нідерландах.

Детальніше – на [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30265-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30265-5).

В онкологічних пацієнтів нижча частота виявлення антитіл після перенесеного COVID-19, ніж у медичних працівників

Результати аналізу, в який були включені хворі на рак і медичні працівники Центру Леона Берара з боротьби з онкологічними захворюваннями (Ліон, Франція), показали, що у пацієнтів з раком спостерігалася значно нижча частота виявлення антитіл до SARS-CoV-2 через 15 днів або пізніше після симптомів COVID-19 та позитивного результату тесту полімеразної ланцюгової реакції із зворотною транскрипцією (ПЛР-ЗТ), ніж серед медичних працівників. Такі дані були оприлюднені 30 квітня командою дослідників на чолі з проф. Жаком-Івом Блеєм у журналі Annals of Oncology.

Аналіз показав, що 5 (5,9%) з 85 пацієнтів із раком та 13 (5,4%) із 244 медичних працівників мали антитіла проти COVID-19. Однак у пацієнтів, котрі отримували протипухлинне лікування за місяць до тестування, антитіла виявляються рідше.

Команда дослідників Центру Леона Берара провела ретроспективний аналіз даних онкологічних пацієнтів з підозрою на COVID-19 (з 1 березня по 16 квітня 2020 р.), які були включені до клінічного дослідження Oncovid-19, та медичних працівників, які пройшли добровільне тестування у своєму центрі.

Загалом 85 онкологічним хворим було досліджено зразки з носоглотки на SARS-CoV2 методом ПЛР-ЗТ та проведено швидкий імуноферментний аналіз на наявність антитіл Coronadiag® (через 15 днів після позитивного результату аналізу ПЛР-ЗТ чи перенесених симптомів COVID-19). Coronadiag® також виконали у 244 лікарів і медсестер (включаючи 14 осіб, у яких попередньо був позитивний результат ПЛР-ЗТ).

Так, 10 (12%) з 85 онкологічних пацієнтів мали позитивний результат ПЛР-ЗТ на SARS-CoV2, 5 (6%) хворих – позитивний результат аналізу на антитіла. У 3 (30%) з 10 пацієнтів, які мали інфекцію SARS-CoV2, підтверджену методом ПЛР-ЗТ, антитіла виявляли через 15 днів від початку захворювання. Крім того, у 2 (2,3%) з 75 інших онкологічних хворих, які мали негативний результат ПЛР-ЗТ, виявили IgG до SARS-CoV2.

При аналізі результатів тестів 244 медичних працівників (у тому числі 14 осіб з позитивним результатом ПЛР-ЗТ), отримало такі дані: 10 (71%) з 14 мали позитивний тест на антитіла через 15 днів або пізніше після перенесених симптомів; 3 (1,3%) з решти 230 медичних працівників мали антитіла, але водночас – негативний результат ПЛР-ЗТ. Дослідники встановили, що частота сероконверсії через 15 днів після інфекції SARS-CoV2, підтвердженої методом ПЛР-ЗТ, була значно нижчою у пацієнтів з раком, ніж у медичних працівників (30 проти 71%; $p=0,04$). Крім того, група дослідників повідомила, що 6 із 7 хворих із серонегативним результатом отримали цитотоксичну терапію або зазнали серйозного хірургічного втручання протягом попередніх 4 тижнів. У пацієнтів, котрі отримували протипухлинне лікування за 1 місяць до тестування, антитіла виявляються рідше. Проте необхідні додаткові дослідження, щоб підтвердити, чи впливає на імунну відповідь специфічне протипухлинне лікування.

Детальніше – на <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.04.475>.

23-25 вересня 2020 року

МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС
З ЛАБОРАТОРНОЇ МЕДИЦИНИ

Конгрес вписано до Ресстру з'їздів, конгресів, симпозіумів і науково-практичних конференцій, які проводяться у 2020 році, затвердженого НАМН та МОЗ України.
Учасники науково-практичних заходів Конгресу отримають СЕРТИФІКАТИ про підвищення кваліфікації

Виставковий центр
ACCO Internationalм. Київ, пр-т Перемоги, 40-Б
станція метро «Шулявська»

Організатори



23-25 вересня 2020 року

XIII МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА
LABComplex

АНАЛІТИКА ЛАБОРАТОРІЯ БІОТЕХНОЛОГІЙ HI-TECH

+380 (44) 206-10-15
+380 (44) 206-10-16
+380 (44) 206-10-99



@lab@lmt.kiev.ua
@labcomplex@lmt.kiev.ua
@info@labcomplex.com

WWW.LABCOMPLEX.COM

XIII НАЦІОНАЛЬНИЙ КОНГРЕС
«ЛЮДИНА ТА ЛІКИ» - УКРАЇНА 2020

26-27 березня 2020 року

м.Київ

«Президент Готель»
вул.Госпітальна, 12

22 травня 2020 року

м.Чернівці

Готель «Буковина»
вул.Головна, 141

16 вересня 2020 року

м.Дніпро

КДЦ «Менора»
вул.Шолом-Алейхема, 4/26

15 жовтня 2020 року

м.Одеса

ОК «Одеса»
Гагаринське Плато, 5

22 жовтня 2020 року

м.Запоріжжя

«Славутич Арена»
вул.В.Лобановського, 21

20 листопада 2020 року

м.Харків

«Прем'єр Палац Готель Харків»
пр.Незалежності, 2Реєструйтеся на сайті:
www.chil.com.ua

Оргкомітет:
ТОВ «НЬЮ ВІВО»
м.Київ, вул.С.Петлюри, 13/135, оф.23
тел./факс: +38 044 287 07 20
e-mail: office@newvivo.com.ua

Практичний підхід до ведення онкологічних хворих під час пандемії COVID-19

Виникнення хвороби, зумовленої коронавірусом 2019 (COVID-19), спричинило глобальну надзвичайну ситуацію в системі охорони здоров'я. У грудні 2019 р. спалах респіраторного захворювання, спричинений новим коронавірусом, вперше був виявлений у Китаї і відтоді поширився на понад 150 країн [1]. Інфекція отримала назву важкого гострого респіраторного синдрому коронавірусу-2 (SARS-CoV-2). Вона має філогенетичну схожість з SARS-CoV-3, що викликала пандемію SARS у 2002 р. [2]. Цей новий тип респіраторного захворювання характеризується швидкою передачею від людини до людини, досягнувши рівня пандемічного поширення [3]. Сьогодні немає лікарських препаратів, що діють безпосередньо на збудника, або вакцин і, ймовірно, не існує імунітету у населення.

Оголошення Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) спалаху коронавірусної інфекції пандемією [4-6] спонукає зосередитись на впливі цієї швидко поширюваної вірусної інфекції на онкологічних пацієнтів. Хворі на рак більш чутливі до інфекції, ніж особи без онкологічних захворювань, оскільки малігнізація та протипухлинна терапія призводять до імуносупресивного стану [7]. Результати ретроспективного дослідження свідчать, що під час пандемії вірусу грипу типу А (H1N1) у 2009 р. пацієнти з раком частіше хворіли на пневмонію (66%) та мали вищий рівень 30-денної смертності (18,5%) порівняно із загальною популяцією [8]. У нещодавньому проведеному невеликому дослідженні, в якому оцінювали вплив SARS-CoV-2 у хворих на рак, виявлено, що пацієнти з онкологічними захворюваннями мали гірші наслідки SARS-CoV-2, ніж особи без онкологічних захворювань [7].

Онкологічні пацієнти — популяція високого ризику

Накопичені дані свідчать про те, що хворі на рак мають вищу ймовірність зараження COVID-19 та вищу летальність, ніж загальна популяція. У дослідженні за участю 1524 пацієнтів зафіксовано, що онкологічні хворі мали вдвічі вищий ризик зараження COVID-19 порівняно із загальною популяцією [3]. В іншому дослідженні з одного лікувального закладу в регіоні Ухань (Китай) рівень зараження SARS-CoV-2 у хворих на рак становив 0,79% (95% довірчий інтервал 0,3-1,2), що було вище, ніж сукупна кількість усіх діагностованих випадків COVID-19 у загальній популяції, про які повідомлялося за той же період (0,37%; 41 152/11 081 000 випадків, фіксація даних 17 лютого 2020 р.) [3]. Китайський центр контролю та профілактики захворювань оприлюднив епідеміологічні характеристики 72 314 випадків COVID-19 у материковому Китаї станом на 11 лютого 2020 р. Повідомлено, що 107 (0,5%) пацієнтів мали злоякісні пухлини, 6 із них померли. Летальність становила 5,6%, що вище за загальну летальність від COVID-19 (2,3%) [17]. Спільна місія ВООЗ-Китай із проблеми COVID-19 зафіксувала значно вищу летальність серед пацієнтів із наявними злоякісними захворюваннями (7,6%) порівняно з пацієнтами без супутніх захворювань (1,4%) [18]. Liang та співавт. [7] виявили, що наявність онкологічного захворювання асоціювалася з вищим ризиком тяжких небажаних подій (тобто госпіталізації в реанімаційне відділення, інвазивної вентиляції або смерті), відзначених у 7 (39%) з 18 пацієнтів з пухлинами проти 124 (8%) з 1572 пацієнтів без пухлин ($p=0,0003$) [7].

Розподіл ресурсів під час пандемії

Основне завдання при плануванні антипандемічних заходів — це управління людськими ресурсами. Готуючись до посиленого надання медичної допомоги та підвищеного використання ресурсів під час пандемії COVID-19, слід впроваджувати

стратегії мінімізації переривання лікування раку, особливо у пацієнтів, які отримують терапію за радикальною програмою [21]. Однак в очікуванні збільшення навантаження під час пандемії для сприяння дотриманню фізичної дистанції рекомендується відкласти неургентні операції та амбулаторний прийом хворих [21-23]. Розподіл ресурсів може бути складним, особливо якщо виникає дефіцит медичного постачання [9]. Дефіцит лікарських засобів, в основному хіміотерапевтичних і наркотичних, може спричинити істотний негативний вплив на надання онкологічної допомоги.

Американське товариство фармацевтів запропонувало такі кроки для подолання дефіциту лікарських препаратів: встановлення контакту з іншими закладами чи системами охорони здоров'я, оскільки великі системи охорони здоров'я часто можуть «пережити» дефіцит ліків, перемістивши наявні препарати між закладами; ідентифікація альтернативних методів для заміни препаратів; розроблення критеріїв визначення пріоритетності пацієнтів під час нестачі лікарських засобів за участю мультидисциплінарного колективу, що включає фармакологів, лікарів і середній медичний персонал [28].

Амбулаторне ведення хворих

Амбулаторні візити для онкохворих потрібно мінімізувати до найбезпечнішого рівня. Слід посилити чітку комунікацію та обізнаність щодо гігієни рук, заходів

щодо боротьби з інфекціями, ознак і симптомів COVID-19, подорожей і контактів високого ризику, а також важливості повідомляти про нові симптоми своїм лікарям. Відвідуваність клініки має бути обмежена пацієнтом і одним відвідувачем (або відсутністю відвідувачів). Пункти в'їзду/виїзду повинні бути скорочені, а в цих місцях розміщені інформаційні вивіски та задіяний персонал для полегшення спілкування та дотримання політики.

Відділення хіміотерапії має функціонувати зі звичайним навантаженням для уникнення затримок лікування раку. Пацієнтів, які перебувають на амбулаторному лікуванні, можна розділити на «пероральну» та «внутрішньовенну» підгрупи і розглянути питання про можливе переведення осіб, які отримують внутрішньовенну хіміотерапію, на прийнятні альтернативні пероральні препарати. Наприклад, фторурацил може бути замінений капєцитабіном у неoad'ювантному хіміопроменевому лікуванні раку прямої кишки без шкоди для онкологічного результату [38, 39]. Ця стратегія може скоротити перебування пацієнта у клініці і, отже, ризик впливу COVID-19. Ще однією можливою пропозицією є проведення інфузії хіміопрепаратів у домашніх умовах, якщо це медично та логістично можливо [40].

Використання гемопоетичних колонієстимулювальних факторів для запобігання викликаній хіміотерапією нейтропенії не є рутинним заходом для більшості протоколів хіміотерапії. Немає жодних доказів,

які б підтверджували ширше використання таких факторів для запобігання нейтропенії під час пандемії, особливо враховуючи, що це також збільшить витрати на лікування у той час, коли витрати на охорону здоров'я будуть значно обмежені [9].

Пацієнтам, що отримують променеву терапію (на відміну від медикаментозної терапії або хірургічного втручання), потрібно відвідувати лікувальний заклад щодня, а характер лікування такий, що його переривання є клінічно неприйнятним. Навіть якщо нові пацієнти не розпочинають лікування, хворі, які зараз перебувають на лікуванні, мають продовжувати його [22]. Пацієнтів, які перебувають у групі ризику або у яких підтверджені контакти з хворими на COVID-19, слід оглядати та лікувати в окремому приміщенні.

Наявні обмежені дані про ризик розвитку SARS-CoV-2 пацієнтів з пухлинами, що перебувають на спостереженні. З огляду на це слід дотримуватися рекомендацій для загальної популяції [35]. Відкладення або зменшення частоти відвідувань слід розглядати як мінімізацію шкідливого впливу, однак необхідно слідкувати, щоб пацієнти не були втраченими для подальшого спостереження. Крім того, планові скринінгові процедури та генетичні дослідження можуть бути відкладені до закінчення пандемічної хвилі; хоча пацієнтів з аномальними результатами скринінгу до або на початку пандемії слід індивідуально оцінити.

Госпіталізація онкологічних пацієнтів

Хворих із підозрою на інфекцію COVID-19 необхідно спочатку ізолювати згідно зі стандартним протоколом боротьби з інфекцією (як запобіжний захід), якщо у них виявляють позитивний результат дослідження на COVID-19.

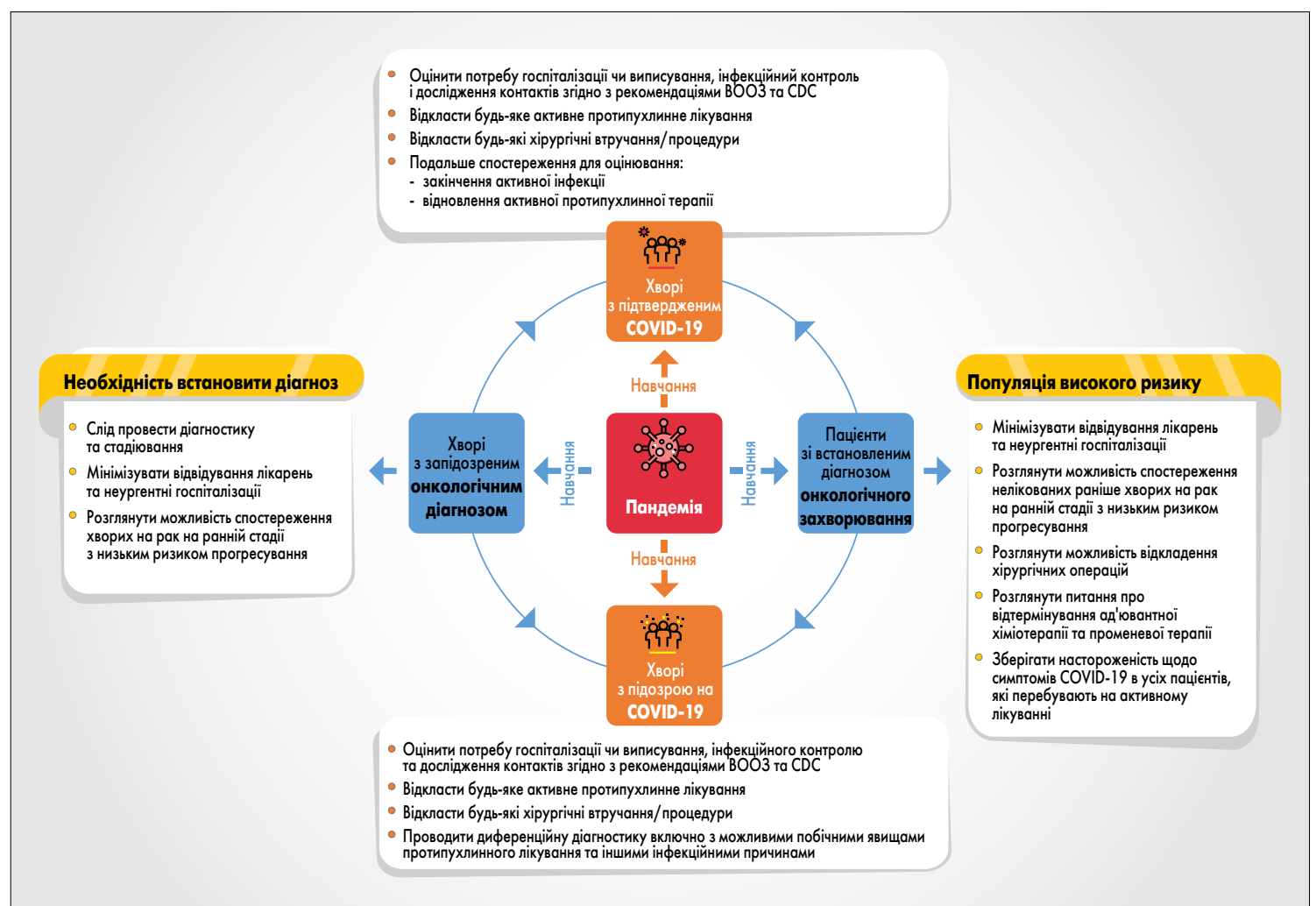


Рис. 1. Рекомендації щодо визначення потреби онкологічних пацієнтів у госпіталізації та лікуванні

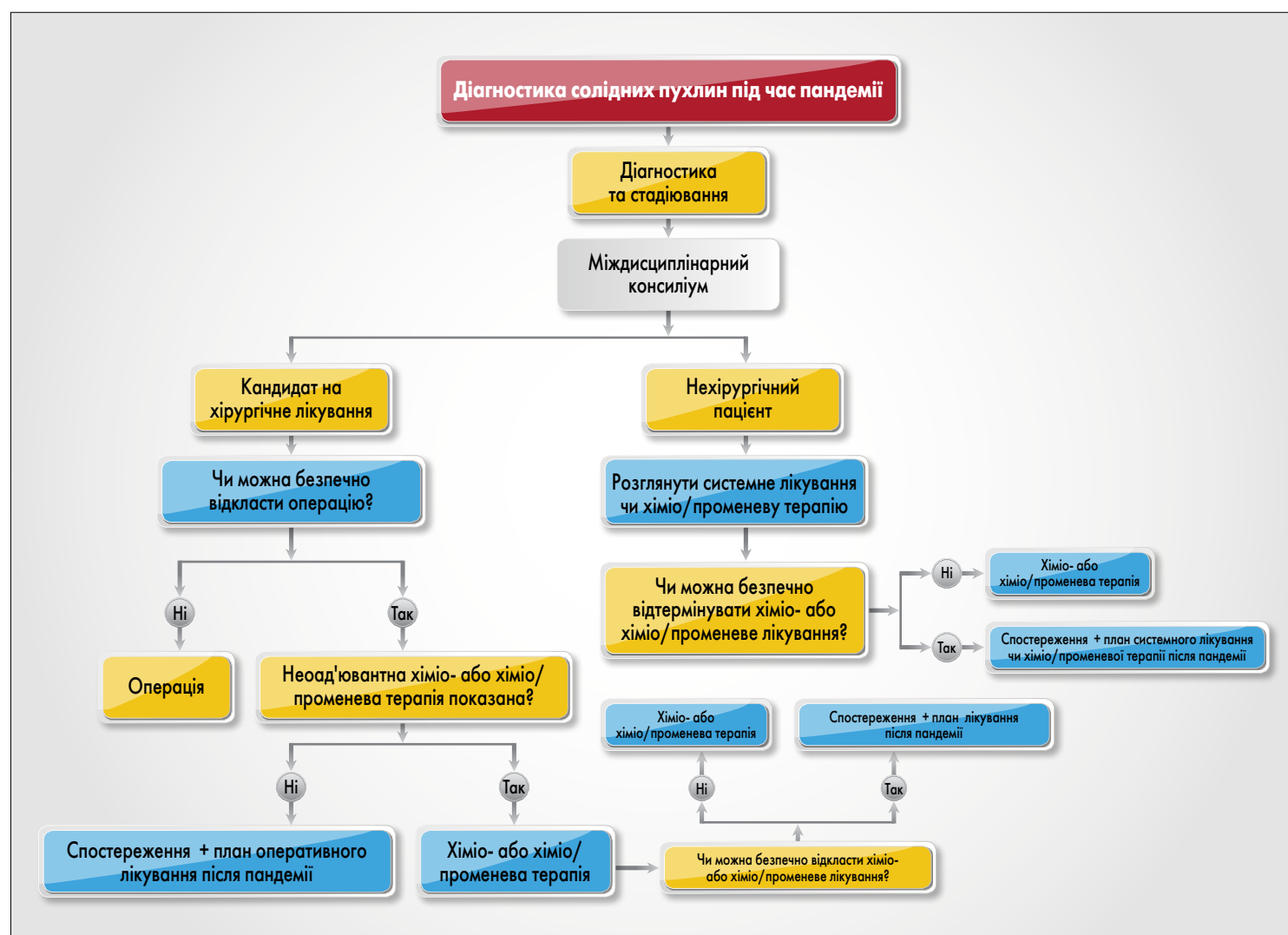


Рис. 2. Алгоритм прийняття рішення щодо лікування пацієнтів із солідними пухлинами

Згруповані зони з мінімізацією персоналу, що перекриваються іншими зонами догляду за пацієнтами, будуть найкращими для підтверджених випадків COVID-19. Якщо зараження COVID-19 виключено, може бути розглянуто питання про переведення у відповідну службу згідно з медичними показаннями; однак слід оцінити необхідність карантину у пацієнтів, якщо вони мали тісний контакт з особою із підтвердженим захворюванням або мають інший епідеміологічний ризик. Якщо результат дослідження на COVID-19 позитивний, то слід дотримуватися процедур ізоляції відповідно до рекомендацій медичного закладу (рис. 1).

Активна протипухлинна терапія у хворих на рак і COVID-19 або з ризиком інфікування

Пацієнти, які пройшли хіміотерапію або яким було виконано хірургічне втручання за 1 місяць до встановлення діагнозу COVID-19, мали вищий ризик (3 із 4 пацієнтів) клінічно тяжких явищ, ніж ті, кому не проводили хіміотерапію чи операцію

(6 із 14 пацієнтів) [7]. За цих обставин пацієнти цілком можуть зробити усвідомлений вибір для потенційно менш ефективного, але і менш місосупресивного лікування [9]. Крім того, виконання операції може нести ризик нозокоміального зараження збудником пандемії. Відкладення ад'ювантної хіміотерапії може розглядатися на прийнятний термін для кожного типу захворювань [7] (наприклад, ад'ювантна хіміотерапія для колоректального раку III стадії може бути безпечно відкладена на строк до 8 тижнів, але затримка на понад 12 тижнів не рекомендується) [50].

Під час пандемії онкологічних хворих класифікують як таких з підтвердженою інфекцією або з високим ризиком зараження COVID-19. У пацієнтів з підтвердженим інфікуванням COVID-19 слід оцінити можливість проведення протипухлинного лікування доти, доки вони не стануть вважатися вилікованими від COVID-19 згідно з клінічними рекомендаціями ВООЗ та Центру контролю та профілактики захворювань США (CDC) [35, 52]. Хворі на рак, які перебувають на активній протипухлинній терапії, входять до групи високого ризику і мають бути пильними щодо симптомів COVID-19 (рис. 1).

Таблиця 2. Рекомендації Європейського товариства трансплантації крові та кісткового мозку щодо діагностики SARS-CoV-2

Реципієнт

Діагноз COVID-19:

- основне захворювання високого ризику: НСТ слід відкласти, доки минуть симптоми та будуть тричі отримані негативні результати ПЛР на наявність вірусу з інтервалом принаймні 1 тиждень
- основне захворювання низького ризику: рекомендується відстрочення НСТ на 3 місяці
- Симптоми інфекції дихальних шляхів:
 - тестування на респіраторний вірус за допомогою ПЛР та залежно від того, який вірус виявлений, розгляд можливості відкладення НСТ
- Тісний контакт із хворим на COVID-19
 - будь-яка процедура трансплантації має бути відкладена щонайменше на 14, а бажано на 21 день від дати останнього контакту
 - ретельний моніторинг наявності COVID-19 за допомогою ПЛР
- Усі одержувачі НСТ мають утримуватися від зайвих поїздок до території, визначених ВООЗ як території високого ризику

Таблиця 1. Визначення ураження популяції вірусним захворюванням дихальних шляхів

Визначення за 4-ю Європейською конференцією з питань інфекції і лейкемії (ECIL-4)

- Класифікація випадків
- Можливий випадок: відповідає клінічним критеріям інфекційного захворювання дихальних шляхів (RTID)
 - Імовірний випадок: відповідає клінічним критеріям RTID та епідеміологічним критеріям
 - Підтверджений випадок: відповідає клінічним критеріям RTID та лабораторним критеріям
- Клінічні критерії
- Виникнення нових симптомів і принаймні один з чотирьох таких респіраторних симптомів:
 - кашель
 - біль у горлі
 - задишка
 - гострий нежить, риніт
 - Клінічне рішення про те, що хвороба викликана інфекцією

- Епідеміологічні критерії
- Епідеміологічний зв'язок – передача від людини до людини (соціальна діяльність, контакт з відвідувачем, іншим пацієнтом чи медичним працівником)

Хірургічна тактика при ризyku зараження

Як вже згадувалося вище, пацієнти, прооперовані за 1 місяць до того, як було зафіксовано контакт із хворим на SARS-CoV-2, мають вищий ризик клінічно тяжких небажаних подій, ніж у тих, кому не проводили операції [7]. Під час пандемії пацієнти можуть зіткнутися з труднощами, включаючи доступ до госпіталізації та ризик відкладення операцій. Наразі не опубліковано міжнародних рекомендацій щодо особливостей хірургічного лікування онкохворих під час пандемії інфекційних захворювань.

Тимчасове відкладення хірургічного втручання може бути прийнятним для окремих пацієнтів (наприклад, з ранніми безсимптомними невеликими пухлинами молочної залози, виявленими на скринінговій маммографії). Відтермінування хірургічного втручання на 60 днів на I або II клінічній стадії раку молочної залози не було пов'язане з гіршими онкологічними результатами [53]. Запропонований підхід до діагностики солідних пухлин і прийняття рішення щодо лікування під час пандемії наведено на рисунку 2. Американська колегія хірургів нещодавно опублікувала вказівки щодо встановлення пріоритетності неурегентних хірургічних втручань під час пандемії COVID-19 на основі Elective Surgery Acuity Scale (ESAS) [54].

Особливі принципи ведення пацієнтів з пухлинами легень

У вищезгаданих дослідженнях, у яких оцінювали COVID-19 у невеликій когорті хворих на рак, автори виявили, що рак легень був найчастішим типом пухлин серед хворих на COVID-19 (5 (28%) із 18 пацієнтів) [7]. Чи відображає це справжнє збільшення сприйнятливості хворих на рак легень до інфікування SARS-CoV-2, чи це просто пов'язано з тим, що рак легень є найпоширенішим онкологічним захворюванням у Китаї, поки не встановлено [55].

Китайські експертні групи (Дослідницька група з раку легень та ін.) рекомендують за можливості лікувати пацієнтів із місцевопоширеним недрібноклітинним раком легень амбулаторно у найближчому

медичному центрі під час пандемії COVID-19. Пацієнтів, які потребують госпіталізації, слід обстежити на COVID-19. Відкладення протипухлинного лікування слід розглядати відповідно до ризику інфікування пацієнта, працездатності та клінічного стану.

Особливі принципи ведення реципієнтів гемопоетичних стовбурових клітин

Респіраторні вірусні інфекції поширені як у звичайний час, так і після періоду пандемії. Захворюваність на ці інфекції становить 7,8% серед реципієнтів алогенних і 2,3% – аутологічних стовбурових клітин [57]. У більшості пацієнтів розвиваються інфекції верхніх дихальних шляхів, і у майже половини хворих спостерігаються ускладнення у вигляді інфекції нижніх дихальних шляхів з середньою летальністю 32% [59-61].

Початкова оцінка пацієнтів з основними гематологічними злоякісними захворюваннями та/або кандидатів на трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин (НСТ) включає повний клінічний анамнез та обстеження (табл. 1) разом із рентгенографією та комп'ютерною томографією грудної клітки [60]. Лабораторна оцінка матеріалу має важливе значення для виявлення активної інфекції (наприклад, аспірати носоглотки, мазки носа та/або горла, сольові полоскання горла або аналіз мокротиння шляхом полімеразної ланцюгової реакції – ПЛР) [63, 64].

Необхідно застосовувати належні заходи відповідно до рекомендацій ВООЗ/CDC. Пацієнти з підозрюваним або підтвердженим захворюванням мають бути розміщені в одній кімнаті з нейтральним тиском повітря і передпокою. Пацієнтам з гематологічними злоякісними захворюваннями або після трансплантації НСТ необхідно звести імуносупресію до мінімуму (за можливості) і провести обстеження з метою виявлення інших супутніх хвороб [60].

Рекомендації експертів групи з трансплантації кісткового мозку (опубліковані 1 березня 2020 р.) щодо реципієнтів і донорів гемопоетичних клітин до початку будь-якої з процедур трансплантації узагальнені у таблиці 2 [66].

Ще одним критичним аспектом, пов'язаним із постачанням препаратів крові під час пандемії є те, що швидше за все виникне дефіцит цих продуктів [67]. ВООЗ опублікувала детальну інструкцію щодо переливання крові, підтримки безпечного та адекватного забезпечення препаратами крові під час пандемії грипу [68].

Висновки

Обмежені накопичені дані свідчать про те, що хворі на рак мають вищий ризик зараження COVID-19. При прийнятті рішення про лікування онкологічних пацієнтів необхідно також врахувати ризики пандемії, а отже дотримуватися індивідуального підходу. Розгляд питання про перенесення неурегентних операцій або хіміотерапії для хворих на рак з низьким ризиком прогресування слід здійснювати у кожному конкретному випадку. Мінімізація амбулаторних відвідувань та вибіркова госпіталізація може допомогти у зменшенні рівня інфікування. Телемедицина може використовуватися для підтримки пацієнтів під час пандемії, щоб мінімізувати відвідування та ризик.

Список літератури знаходиться в редакції.

Al-Shamsi H.O., Alhazzani W., Alhurairi A. et al. A Practical Approach to the Management of Cancer Patients During the Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic: An International Collaborative Group. The Oncologist. 2020; 25: 1-10. <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2020-0213>.

Переклад з англ. Назар Лукавецький

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

Ми у соцмережах:



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



t.me/HealthUAcom



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

