



№ 3 (64)
2020 р.
12 000 примірників*
Передплатний індекс 37634

Онкологія

Гематологія

Хіміотерапія



Доктор медичних наук,
професор
Олексій Ковальов

**Спадковий рак органів
шлунково-кишкового
тракту**

Читайте на сторінці **16**



Доктор медичних наук,
професор
Олександр Тищенко

**Успішне хірургічне
лікування гігантської
десмоїдної пухлини
заочеревинного простору**

Читайте на сторінці **44**



Кандидат медичних наук
Ярослав Шпарик

**Найважливіше
для практичних онкологів
з конгресу ASCO-2020**

Читайте на сторінці **20**



Кандидат медичних наук
Олександр Стаховський

**Сучасні методи
лікування раку
передміхурової залози:
доказовий підхід
у веденні пацієнтів**

Читайте на сторінці **40**



Молекулярний біолог
Дмитро Шапочка

**Спадковий рак молочної
залози та яєчника:
значення діагностики
для профілактики
та лікування**

Читайте на сторінці **8**

Roche

Застосування препарату Тецентрик® у комбінації з карбоплатином та етопозидом у лікуванні

РОЗПОВСЮДЖЕНОГО ДРІБНОКЛІТИННОГО РАКУ ЛЕГЕНЬ ПЕРША ЛІНІЯ ТЕРАПІЇ

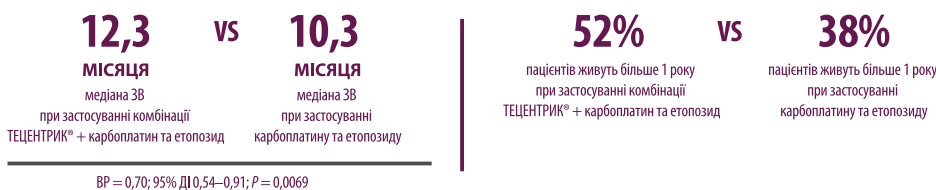
ТЕЦЕНТРИК®
атезолізумаб

ТЕЦЕНТРИК® + карбоплатин та етопозид: перша лінія терапії розповсюдженого дрібноклітинного раку легень, уперше затверджена FDA (18 березня 2019 р.) за останні 20 років^{1,5,6}



Незважаючи на численні клінічні дослідження, включаючи щонайменше 40 випробувань фази 3 з 1970-х років, системне лікування хворих на ДКРЛ суттєво не змінилося за останні кілька десятиліть⁷

Перша затверджена комбінація імунотерапії та хіміотерапії, що покращує виживаність у лікуванні пацієнтів з поширеним дрібноклітинним раком легень у першій лінії терапії^{1,2,6}



Режим застосування препарату Тецентрик® у поєднанні з етопозидом та карбоплатином є стандартом першої лінії терапії розповсюдженого дрібноклітинного раку легень^{3,4}

Комбінація, рекомендована NCCN (категорія 1)
Атезолізумаб (ТЕЦЕНТРИК®) + карбоплатин та етопозид є рекомендованим методом імунотерапії/хіміотерапії (категорія 1) для застосування у першій лінії терапії в пацієнтів з розповсюдженим дрібноклітинним раком легень, згідно з клінічними практичними настановами NCCN з онкології (NCCN Guidelines®)³

Тецентрик®

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

Показання.

ТЕЦЕНТРИК® у поєднанні з карбоплатином і етопозидом показаний для застосування як перша лінія терапії дорослих пацієнтів із запущеною стадією дрібноклітинного раку легень.

Уротеляльна карцинома

Лікування дорослих пацієнтів з місцевою поширеною або метастатичною уротеляльною карциномою:

- яким не підходить цисплатинісмісна хіміотерапія та у яких пухлина експресує PD-L1 (PD-L1-пофарбовані імунні клітини, що інфільтрують пухлину, покривають ≥ 5% площі пухлини) або
- яким не підходить жодна платиновісмісна хіміотерапія незалежно від рівня експресії PD-L1 пухлиною, або
- у яких наявне прогресування захворювання під час або після платиновісмісної хіміотерапії або протягом 12 місяців після неoad'ювантної або ад'ювантної хіміотерапії.

Недрібноклітинний рак легень

Лікування першої лінії у комбінації з бевацизумабом, паклітакселом та карбоплатином дорослих пацієнтів з метастатичним неплоскоклітинним недрібноклітинним раком легень без геніомних пухлинних аберацій EGFR або ALK.

Лікування дорослих пацієнтів з метастатичним недрібноклітинним раком легень (НДКРЛ), у яких спостерігається прогресування захворювання під час або після хіміотерапії, що включає препарати платини. У пацієнтів з EGFR- або ALK-геніомними пухлинними абераціями до отримання препарату Тецентрик® повинно спостерігатися прогресування захворювання на фоні терапії, що схвалена для НДКРЛ з такими абераціями.

Дрібноклітинний рак легень

Лікування першої лінії у комбінації з карбоплатином та етопозидом дорослих пацієнтів з дрібноклітинним раком легень на поширеній стадії (ПС-ДКРЛ).

Протипоказання.

Підвищена чутливість до атезолізумабу або будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу.

Фармакологічні властивості.

Атезолізумаб є моноклональним антитілом, що блокує ліганд 1 програмованої смерті клітин (PD-L1). Атезолізумаб зв'язується з PD-L1 і блокує його взаємодію з рецепторами PD-1 і B7.1, наслідком чого є усунення опосередкованого PD-L1/PD-1 пригнічення імунної відповіді, включаючи активацію протипухлинної імунної відповіді. У пухлинних моделях ізогенних тварин блокування активності PD-L1 призводило до зменшення пухлинного росту. Рекомендоване дозування при уротеляльній карциномі, НДКРЛ: 840 мг кожні 2 тижні, або 1200 мг кожні 3 тижні, або 1680 мг кожні 4 тижні. Рекомендована доза препарату Тецентрик® при НДКРЛ становить 1200 мг кожні 3 тижні внутрішньовенно при застосуванні в комбінації з бевацизумабом, паклітакселом та карбоплатином. Після завершення 4–6 циклів лікування паклітакселом та карбоплатином та у разі припинення застосування бевацизумабу рекомендована доза становить: 840 мг кожні 2 тижні або 1200 мг кожні 3 тижні або 1680 мг кожні 4 тижні. Рекомендована доза препарату Тецентрик® при ДКРЛ становить 1200 мг кожні тижні. Після завершення 4 циклів лікування карбоплатином та етопозидом рекомендована доза препарату Тецентрик® становить: 840 мг кожні 2 тижні або 1200 мг кожні 3 тижні або 1680 мг кожні 4 тижні. Тецентрик вводять внутрішньовенно протягом 60 хвилин до прогресування захворювання або виникнення неприйнятної токсичності. Якщо перша інфузія переноситься добре, усі наступні інфузії можна проводити протягом 30 хвилин.

Побічні реакції.

Для пацієнтів, які отримували препарат Тецентрик® як монотерапію, найбільш поширеними побічними реакціями (≥ 20%) пацієнтів були слабкість/астенія (48%), зниження апетиту (25%), нудота (24%), кашель (22%) та задишка (22%) та інші. У пацієнтів з НДКРЛ та ДКРЛ, які отримували препарат Тецентрик® у комбінації з іншими протипухлинними засобами, найбільш поширеними побічними реакціями (≥ 20%) пацієнтів були слабкість/астенія (49%), нудота (38%), алопеція (35%), запор (29%), діарея (28%) та зниження апетиту (27%) та інші.

Термін придатності.

3 роки. Умови зберігання: зберігати при температурі від 2 до 8 °С в оригінальній упаковці з метою захисту від світла. Не заморозувати. Не струшувати. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Категорія відпуску.

За рецептом. Виробник: Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Вуріксгаєр, 4303 Кайзерсгут, Швейцарія. Інформацію наведено у скороченому вигляді. Більш детальна інформація щодо лікарського засобу Тецентрик® міститься у інструкції для медичного застосування, що затверджена Наказом МОЗ України від 20.03.2017 № 295, реєстраційне посвідчення № UA15872/01/01. Зміни внесені Наказом МОЗ України від 25.03.2020 № 707.

Література: 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Тецентрик® (затверджена Наказом МОЗ України від 20.03.2017 № 295; реєстраційне посвідчення № UA15872/01/01. Зміни внесені Наказом МОЗ України від 25.03.2020 № 707). 2. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al. N Engl J Med. 2018;379:2220-2229. 3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Small Cell Lung Cancer v3.2020. 4. Liu SV, Mansfield AS, Szczesna A, et al. J Thorac Oncol. 2018;13(10):suppl5185-5186. 5. Sabari JK, Lok BH, Laird JH, Poirier JT, Rudin CM. Unravelling the biology of SCLC: implications for therapy. Nat Rev Clin Oncol. 2017;14:549-561. 6. https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-atezolizumab-extensive-stage-small-cell-lung-cancer. Режим доступу: 10.04.2020. 7. Byers LA, et al. Cancer. 2015;121(5):664-672. doi: 10.1002/cncr.29098.

ДКРЛ — дрібноклітинний рак легень; 3В — загальна виживаність; BP — відношення ризиків; ДІ — довірчий інтервал; NCCN — Національна мережа багатопрофільних онкологічних закладів США.

Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.

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

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

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

ТОВ «Рош Україна»
м. Київ, 04070, вул. П. Сагайдачного, 33.
Тел.: +380 (44) 354-30-40, факс: +380 (44) 354-30-41.
www.roche.ua

КІТРУДА®*

БІЛЬШЕ ТЕРАПЕВТИЧНИХ МОЖЛИВОСТЕЙ



У комбінації з хіміотерапією пеметрекседом і препаратом платини показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним неплазмодиференційованим 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.



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.



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



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 місцево прогресуючою або метастатичною аденокарциномою 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 лікування пацієнтів із гепатоцелюлярною карциномою (HCC), яким раніше проводили лікування сорафенібом.



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.



Показаний для лікування пацієнтів з місцево прогресуючою або метастатичною уротеліальною карциномою, 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 місцево прогресуючою або метастатичною уротеліальною карциномою, у яких захворювання прогресувало при проведенні чи після завершення платиновмісної хіміотерапії, або протягом 12 місяців неоад'ювантної чи ад'ювантної платиновмісної хіміотерапії.

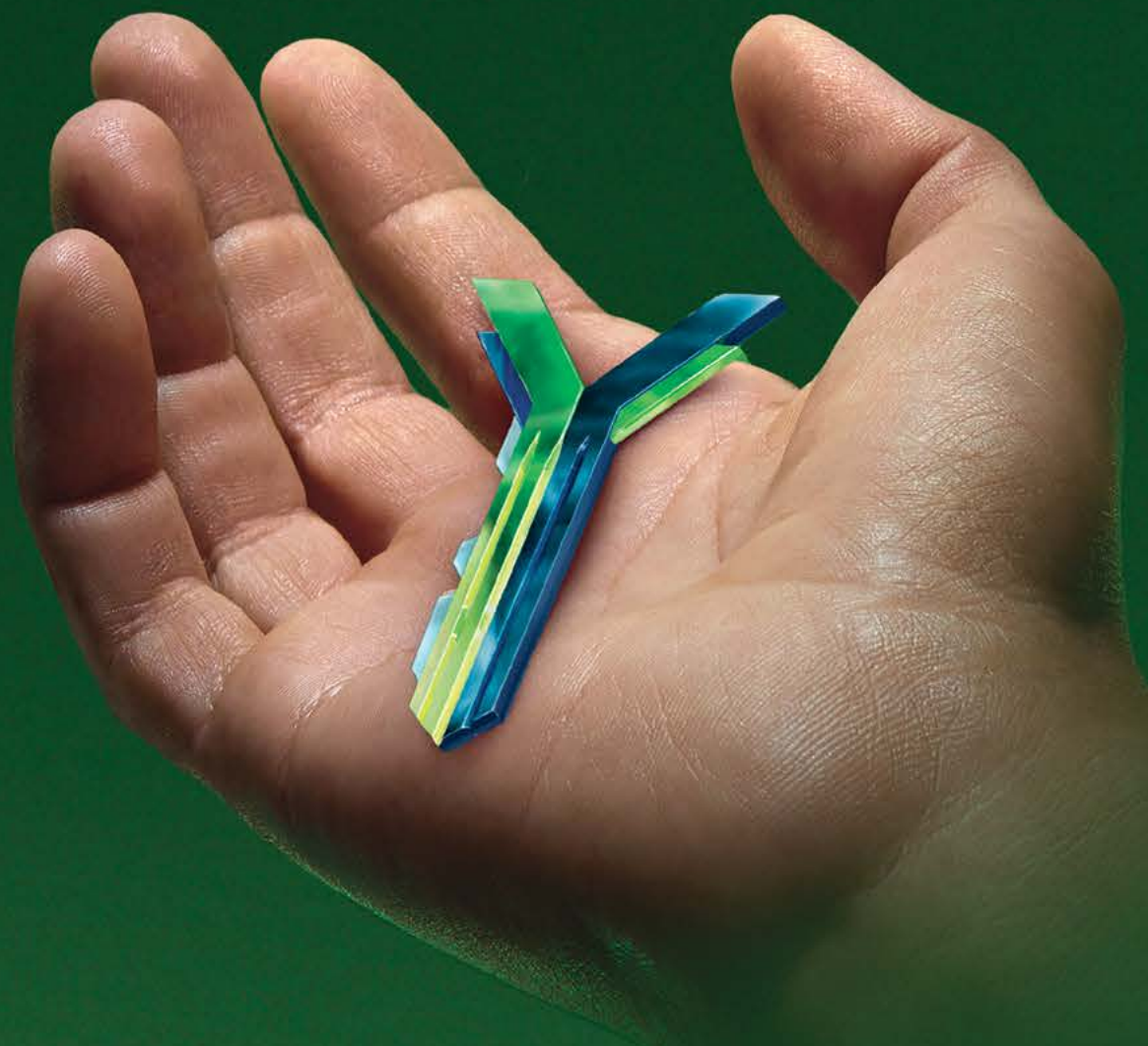


Для пацієнтів із рецидивним або метастатичним раком шийки матки у разі прогресування цього захворювання під час або після хіміотерапії, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS $\geq$ 1), що підтверджено валідованим тестом.



Показаний для лікування дорослих та дітей із рефрактерною первинною медіастинальною В-крупноклітинною лімфомою (PMBC) 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 моногідроксид моногідрат, полісорбат 80, сахароза, вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Концентрат для розчину для інфузій. **Основні фізико-хімічні властивості:** від прозорого до легкого опалесцюючого, від безбарвного до світло-жовтого кольору розчин. Рідина, практично вільна від видимих часток, pH 5,2-5,8. **Фармакотерапевтична група.** Протипухлинні засоби, моноклональні антитіла. Код ATX L01X C18. **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 лімфатичної чи вузальної після повної резекції. **Недрібноклітинний рак легень.** Препарат Кітруда® у комбінації з хімотерапією пемтрокселом 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 кінзи анапластичного лімфоми (ALK). Препарат Кітруда® у комбінації з карбоплатином та паклітакселом або паклітакселом, зв'язаним з білком, показаний як препарат першої лінії для пацієнтів із 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 хімотерапевтична терапія, або метастатичного захворювання. Препарат Кітруда® як монотерапія показаний для лікування пацієнтів із метастатичним NSCLC у разі, коли пухлини експресують PD-L1 (TPS $\geq 1\%$), що підтверджено валідованим тестом, у разі прогресування захворювання під час або після платиномісної хімотерапії. Для пацієнтів з EGFR або ALK генотипними аберраціями, Кітруда® може призначатися після прогресу на таргетній терапії у відповідності зі стандартами терапії зазначених аберацій. **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 платини на основі платини і прийнятні ще однієї попередньої лінії терапії. **Площоклітинний рак голови та шиї.** Препарат Кітруда® у комбінації з платиною та сфурорацином (ФУ) 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 препаратами 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 та дітей із рефрактерною первинною медіастинальною В-крупноклітинною лімфою (Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma, PMBL) або при її рецидиві після проведення 2 або більше ліній попередньої терапії. **Обмеження застосування:** препарат Кітруда® не рекомендується для лікування пацієнтів з PMBL, які потребують термінової цитосудувальної терапії. **Уротеліальна карцинома.** Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з місцево прогресуючою або метастатичною уротеліальною карциномою, яким не показана цисплатиномісна хімотерапія та коли пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 10), що підтверджено валідованим тестом, або пацієнтів, яким не підходить будь-яка платиномісна хімотерапія, незалежно від статусу експресії білка PD-L1. Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з місцево прогресуючою або метастатичною уротеліальною карциномою, у яких захворювання прогресувало при проведенні чи після завершення платиномісної хімотерапії, або протягом 12 місяців неoad'ювантної чи ад'ювантної платиномісної хімотерапії. **Рак з високою мікростатичною нестабільністю.** Препарат Кітруда® показаний для лікування дорослих і дітей з нерезектабельним або метастатичним раком з високою мікростатичною нестабільністю (Microsatellite Instability-High Cancer, MSI-H) або дефіциті механізмів репарації: солідні пухлини, що прогресували при попередньому лікуванні, а також при відсутності вибору альтернативного лікування, або колоректальний рак, що прогресував після лікування фторпіримідиною, оксаліплатином та тринотеканом. **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 місцево прогресуючою або метастатичною фторпіримідиною шлунка або гастроєзофагеально-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 білок HER2/neu. **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. **Гепатоцелюлярна карцинома.** Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів із гепатоцелюлярною карциномою (Hepatocellular Carcinoma, HCC), яким раніше проводили лікування сорафенібом. **Карцинома клітин Меркеля.** Препарат Кітруда® показаний для лікування дорослих і дітей із рецидивуючою місцево поширеною або метастатичною карциномою клітин Меркеля (Merkel Cell Carcinoma, MCC). **Нижньоклітинний рак.** Препарат Кітруда® у комбінації з асцитином показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з прогресуючим нижньоклітинним раком (Penall Cell Carcinoma, RCC). **Протипухлинні.** 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 точки 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 флакони 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 Лабс Н. В., Бельгія/Schering-Plough Labo NV, Belgium. Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Індустріпарк 30, Хейст-оп-ден-Берг, 2220, Бельгія/Industriepark 30, Heist-op-den-Berg, 2220, Belgium. **Дата останнього перегляду.** № 1040 від 05.05.2020. **Рестрація посвідчення.** № UA/116209/01/01. Термін дії рестраційного 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 Шарп енд Дум Корп. Ван Мерк Драйв, Уайтхаус Стейшн, Нью-Джерсі 08889, Сполучені Штати Америки (US). ** Торгова марка Мерк Шарп енд Дум Корп. Ван Мерк Драйв, Уайтхаус Стейшн, Нью-Джерсі 08889, Сполучені Штати Америки (US). *** На основі даних досліджень, наведених у зносках 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 Rack, 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 Gadgee, M.B., B.S., et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2019; 378: 2078-2092. 5. Bellmunt J., de Wit R., Vaughn D.J., et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2017; 376 (11): 1015-1026. 6. Siwert T.Y., Burness B., Mehra R., et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. *Lancet Oncol*. 2016 Jul; 17 (7): 956-965. 7. Robert Chen, Pier Luigi Zinzani, Michelle A. Fanale, et al. Phase I/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* 35, no. 15, suppl (May 20 2018) 5522-5522. 10. Armand E.P. et al. Pembrolizumab for R/R PMBL 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®. Рестрація посвідчення № UA/116209/01/01, Наказ МОЗ № 1040 від 05.05.2020 року. Термін дії рестраційного 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

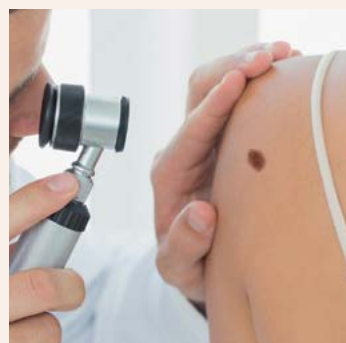
Авторські права © [2020] ТОВ «МСД Україна». Всі права захищені.



NCCN

Рекомендації NCCN для підвищення обізнаності хворих на меланому

Національна онкологічна мережа США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) розробила рекомендації для пацієнтів з меланомою у форматі брошури, у якій хворий може знайти відповіді на найпоширеніші запитання. Основною метою проєкту є покращення догляду за онкологічними пацієнтами та забезпечення високого рівня якості їх життя. Ці рекомендації базуються на практичних настановах NCCN та містять найактуальнішу інформацію, яка відповідає останнім оновленим даним. Брошура складається з шести розділів, у яких описано основні характеристики меланоми, сучасні методи діагностики, принципи стадіювання захворювання, види лікування меланоми, доступні терапевтичні опції, а також поради, що допоможуть обрати оптимальне лікування у кожному конкретному випадку. Пропонуємо читачам ознайомитися з фрагментами цих рекомендацій для пацієнтів з меланомою, які стосуються доступних методів лікування захворювання та алгоритму ведення хворих із метастатичною меланомою.



Хірургічне лікування меланоми

Як правило, початковим етапом ведення пацієнта з меланомою шкіри є хірургічне лікування. Майже у всіх випадках після проведення біопсії шкіри проводиться оперативне втручання. Для меланоми з низьким ризиком поширення патологічного процесу оперативне втручання з видаленням первинної пухлини може бути єдиним методом лікування. При меланомі проводять різні види операцій, проте основними методами хірургічного лікування є широке висічення пухлини шкіри та дисекція лімфатичних вузлів.

Широке висічення передбачає видалення первинної пухлини та навколишніх тканин, які оточують новоутворення (хірургічний край). Навіть у разі коли після діагностичної біопсії було видалено первинну пухлину, проводиться більш широке висічення для видалення сусідніх лімфатичних протоків. Відстань від краю пухлини до лінії висічення зазвичай залежить від глибини ураження. Після операції патоморфолог вивчає тканини хірургічного краю: у разі виявлення ракових клітин може знадобитися подальше лікування.

Залежно від характеристик первинної пухлини існує ризик мікроскопічного поширення ракових клітин у регіонарні лімфатичні вузли. Таке ураження неможливо виявити за допомогою візуалізаційних методів дослідження. При високому ризику мікроскопічного поширення онколог може рекомендувати проведення додаткового обстеження – біопсію сторожового лімфатичного вузла.

У разі підтвердження поширення ракових клітин лімфатичним басейном проводиться дисекція усіх лімфатичних вузлів лімфатичного басейну.



Проте більшість пацієнтів з меланомою отримують комбіноване лікування із застосуванням кількох методів.

Імунотерапія

Імунотерапія (біологічна терапія) – це вид лікування, спрямований на підвищення активності імунної системи, завдяки чому покращується спроможність власної імунної системи виявляти та знищувати ракові клітини. Імунотерапія може використовуватися як ад'ювантне лікування після оперативного втручання або ж як основне лікування, якщо неможливо видалити пухлину хірургічним методом.

Пембролізумаб і ніволумаб – це два найновіших імунотерапевтичних засоби класу інгібіторів PD-1, які схвалені для лікування меланоми. PD-1, або білок програмованої клітинної смерті 1, – це білок, який міститься у T-клітинах і перешкоджає їм атакувати інші клітини людського організму. Пембролізумаб і ніволумаб блокують PD-1, тим самим підсилюють імунну реакцію проти злоякісних клітин меланоми. Ад'ювантна терапія інгібіторами PD-1 дає змогу запобігти рецидиву захворювання після проведеного оперативного лікування у пацієнтів з ураженням лімфатичних вузлів.

Іпілімумаб – це моноклональне антитіло, яке використовується для системної терапії меланоми. Високі дози препарату можуть призначатися для ад'ювантної терапії після хірургічного видалення пухлини з лімфатичними вузлами. Такий вид терапії є допоміжним і спрямований на знищення усіх залишкових ракових клітин в організмі після хірургічного видалення пухлини. Нижчі дози іпілімумабу можуть використовуватися у випадках, коли неможливо видалити пухлину хірургічним шляхом, дисемінації процесу з формуванням віддалених вогнищ. Зазвичай препарат комбінують з іншими інгібіторами PD-1 для покращення імунної реакції при запущених формах меланоми.

Тривалий час для системної терапії меланоми використовують інтерферон-α та інтерлейкін-2 (IL-2) – цитокіни, котрі стимулюють імунну систему. Цитокіни – це речовини, які в нормі присутні в організмі людини та забезпечують природний захист від інфекційних захворювань.

Для лікування меланоми застосовують штучно синтезовані цитокіни у значно вищій концентрації, ніж вони продукуються організмом людини. Проте високі дози цих препаратів спричиняють серйозні побічні ефекти. Користь такого лікування не завжди переважає можливу шкоду, тому лікарі часто відмовляються від використання інтерферону-α та IL-2 для лікування меланоми. Ці препарати також можуть застосовуватися для місцевого лікування раку.

Новим видом терапії меланоми є талімоген лагерпарепвек (T-VEC) – лабораторно створений вірус, який здатний інфікувати та знищувати ракові клітини. Засіб вводять лише у метастатичні вогнища, а не в первинну пухлину. Крім прямої руйнівної дії, T-VEC активує власну імунну систему для пошуку та атаківання ракових клітин у зоні введення та у віддалених місцях.

Для місцевого лікування раку також застосовують БЦЖ (Bacillus Calmette-Guerin) та крем іміквімод.

Таргетна терапія

Дія таргетних препаратів спрямована на специфічні та унікальні особливості конкретної пухлини, зокрема гени. За останні 6 років Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) схвалило 4 таргетних препарати для лікування метастатичної нерезектабельної меланоми: вемурафеніб, дабрафеніб, траметиніб і кобіметиніб. Усі ці препарати діють на пухлини, які мають мутацію гена BRAF, тому вони ефективні лише у пацієнтів з позитивним BRAF-статусом. Поєднання інгібіторів BRAF (вемурафеніб або дабрафеніб) та інгібіторів MEK (траметиніб або кобіметиніб) є більш ефективним, ніж використання окремого препарату, тому зазвичай інгібітори BRAF та MEK застосовують одночасно. Застосування дабрафеніб та траметиніб як ад'ювантної терапії може запобігти рецидиву після операції у пацієнтів із ураженням лімфатичних вузлів.

Іматиніб – це препарат для таргетної терапії, спрямований на пухлини, які мають пошкоджений ген *c-kit*, але ця мутація зустрічається рідше, ніж мутація гена BRAF.

До потенційних методів лікування меланоми шкіри, який перебуває на етапі клінічних випробувань, належить застосування вакцини.

Продовження на стор. 6.

Рекомендації NCCN для підвищення обізнаності хворих на меланому

Продовження. Початок на стор. 5.

Хіміотерапія

Хіміотерапія – це вид лікування раку, при якому дія препаратів спрямована на руйнування клітин, котрі швидко діляться (як ракові, так і нормальні). Враховуючи різний механізм дії хіміотерапевтичних засобів, для лікування більшості онкологічних пацієнтів використовують комбіновані схеми. Хіміотерапія може бути системною та місцевою, проте вона не є такою ефективною, як сучасні методи імунотерапії та таргетної терапії. Метою застосування хіміопрепаратів як паліативної допомоги є стабілізація пухлини, коли інші методи лікування неефективні.

Променева терапія

Променева терапія (ПТ) використовує пучок променів високої енергії для руйнування або запобігання появі нових ракових клітин шляхом пошкодження їх генетичного матеріалу. ПТ майже ніколи не застосовують для лікування первинної меланоми, проте вона може бути ефективною для профілактики локального рецидиву після хірургічного видалення уражених лімфатичних вузлів. Однак з появою сучасніших методів лікування запущеної меланоми ПТ застосовується все рідше.

Найчастіше ПТ використовують у складі паліативної допомоги. Метою такого лікування є зменшення вираженості симптомів, таких як біль, особливо при поширенні меланоми у кістки. При метастазах у головному мозку може використовуватися стереотаксична радіохірургія (високодозове опромінення, спрямоване на дуже специфічну та невелику ділянку) або опромінення усього головного мозку.

У відібраних пацієнтів з десмопластичною меланомою ад'ювантна ПТ може застосовуватися на ділянку навколо первинної пухлини після операції з широкого висічення меланоми за наявності таких факторів: десмопластична меланома, видалена з вузьким хірургічним краєм, локальний рецидив або екстенсивний нейротропізм (периневральна інвазія).

Ад'ювантну ПТ також іноді можна застосовувати при регіонарній меланомі, якщо є імовірність рецидиву раку в ділянки видалених регіонарних лімфатичних вузлів (ділянки вузлових басейнів). Ад'ювантну ПТ можна розглядати як можливий варіант лікування для відібраної групи пацієнтів після операції на лімфатичному вузлі, виходячи з певних особливостей метастазів у лімфатичному вузлі.

У розділі 5 рекомендацій NCCN для пацієнтів представлений алгоритм ведення хворих із різними стадіями меланоми, можливі терапевтичні опції залежно від стадії патологічного процесу. Ця інформація подана у зручному для сприйняття форматі, що дозволяє пацієнту бути обізнаним стосовно сучасних і доступних методів лікування.

Метастатична меланома

Наступні рекомендації стосуються діагностики та лікування меланоми з віддаленими метастазами при першому виявленні (меланома IV стадії), також рецидивом віддалених метастазів.

Діагностика. Першим кроком ведення пацієнта є підтвердження хоча б одного метастатичного вогнища за допомогою біопсії (тонкоголкової

аспіраційної, інцизійної, ексцизійної, core-біопсії). Якщо пацієнт розглядає можливість участі у клінічному дослідженні чи проведення таргетного лікування, лікар також може запропонувати взяття іншого зразка матеріалу для генетичного тестування. Також рекомендоване визначення рівня лактатдегідрогенази (для оцінювання прогнозу захворювання). Лікар може призначити інші лабораторні та генетичні тести, зокрема для визначення мутації гена *BRAF*. Візуалізаційні методи обстеження рекомендуються для базового стадіювання, оцінювання специфічних симптомів та ознак захворювання. Візуалізаційні методи дослідження включають комп'ютерну томографію органів грудної клітки, черевної порожнини й таза, позитронну емісійну та/або магнітно-резонансну томографію головного мозку.

Лікування. Доступні терапевтичні опції залежать від того, чи можна повністю видалити пухлину хірургічним шляхом. При обмеженій (резектабельній) метастатичній хворобі (МХ) виявляють одне або декілька метастатичних вогнищ, які можна видалити хірургічним шляхом. При поширеній (нерезектабельній) МХ патологічний процес поширюється по організму із формуванням багатьох вогнищ. У разі обмеженої МХ першою опцією є хірургічне видалення пухлинних вогнищ, якщо це можливо. Подальша тактика залежить від того, чи вдалося повністю видалити пухлину. За відсутності ознак хвороби переходять на етап спостереження або прийом ніволумабу. Якщо проведення оперативного втручання неможливе, пацієнт отримує системну терапію.

Після визначеного періоду спостереження чи системної терапії проводять візуалізаційні обстеження для виявлення нових метастатичних вогнищ. За відсутності інших метастазів можливе хірургічне видалення віддаленої пухлини. При виявленні інших метастатичних вогнищ проводиться терапія, як при поширеній МХ. Якщо після системного лікування візуалізаційні тести не показали інших метастатичних вогнищ, можливе хірургічне видалення пухлини. Якщо у ході операції вдалося повністю видалити пухлину, пацієнт знову ж таки переходить на етап спостереження або прийом ніволумабу. Інакше пацієнту призначають системне лікування, як при поширеній МХ.

При виявленні метастазу у головному мозку для запобігання серйозним наслідкам призначають терапію, спрямовану на цю локалізацію патологічного вогнища. Вона може включати хірургічне лікування та/або ПТ. Після впливу на метастази у головному мозку можна перейти до основної лінії терапії поширеної МХ. Є 4 напрями лікування поширеної МХ: системна терапія, місцева імунотерапія у вигляді ін'єкцій T-VEC у метастатичні вогнища, паліативне оперативне лікування та/або ПТ для полегшення симптомів, підтримувальна та паліативна терапія.

Подальші діагностичні тести після проведеного лікування проводять для контролю рецидиву чи поширення раку. Рекомендований щорічний огляд усього шкірного покриву. Також важливо регулярно проводити самообстеження шкіри та лімфатичних вузлів і проходити профілактичні огляди. Візуалізаційні методи обстеження (комп'ютерна томографія органів грудної клітки, черевної порожнини, таза, магнітно-резонансна томографія головного мозку, позитронна емісійна томографія, для виявлення поширення раку у легені можлива рентгенографія органів грудної клітки) призначаються для контролю специфічних симптомів чи ознак раку, скринінгу рецидиву чи метастазування раку за відсутності симптомів. Частота використання візуалізаційних досліджень залежить від початкової стадії меланоми чи об'єму МХ (проводяться через кожні 3-12 міс). Тривалість візуалізаційного моніторингу становить 3-5 років після лікування. Якщо протягом цього періоду

не було рецидивів захворювання та симптомів раку, подальше проведення рутинних інструментальних обстежень не рекомендоване. Рутинне дослідження крові у таких пацієнтів не рекомендоване.

Системна імунотерапія при метастатичній нерезектабельній меланомі може проводитися в режимі монотерапії чи комбінованої терапії (табл.).

Таблиця. Системна терапія при метастатичній нерезектабельній меланомі

Перша лінія	Друга лінія
Імунотерапія: • пембролізумаб • ніволумаб • ніволумаб/ іпіліліумаб	Імунотерапія • пембролізумаб • ніволумаб • ніволумаб/іпіліліумаб
	Таргетна терапія при мутації <i>BRAF</i> • дабрафеніб/траметиніб • вемурафеніб/кобіметиніб
	Іпіліліумаб
	Високі дози ІЛ-2
Таргетна терапія при мутації <i>BRAF</i> • дабрафеніб/ траметиніб • вемурафеніб/ кобіметиніб	Цитотоксична терапія: • дакарбазин • темозоломід • паклітаксел • зв'язаний з альбуміном паклітаксел • карбоплатин/паклітаксел
	Іматиніб при пухлинах з активуючими мутаціями <i>KIT</i>
	Розглянути найкращий варіант паліативної допомоги при незадовільному стані хворого

Коли досягнення відповіді на лікування одним імунотерапевтичним препаратом потребує багато часу, перевагу можна надавати таргетній терапії (зокрема за наявності симптомів чи швидкого прогресування хвороби, погіршення стану пацієнта).

Імунотерапія та таргетна терапія спричиняють виникнення різних побічних ефектів. При виборі схеми лікування у кожному конкретному випадку лікар враховує багато факторів: загальний стан здоров'я, історію хвороби, поточні проблеми зі здоров'ям, прийом інших лікарських засобів, здатність приймати препарати відповідно до інструкції.

Після призначення системної терапії лікар проводить моніторинг її ефективності. Про прогресування раку свідчать подальший ріст і поширення пухлини, погіршення стану пацієнта. Максимальною реакцією на терапію вважається припинення росту пухлини чи покращення стану пацієнта.

У разі відсутності відповіді на першу лінію терапії або прогресування захворювання рекомендований перехід на другу лінію терапії.

Якщо хвороба прогресує незабаром після завершення першої лінії терапії, хворому можуть бути призначені інші лікарські засоби. У разі активації хвороби через 3 міс після завершення першої лінії терапії хворому можна призначати той самий препарат, що й раніше. Імунотерапія може проводитися в режимі монотерапії або комбінованої терапії. За наявності мутації *BRAF* можна призначати таргетну терапію дабрафеніб + траметиніб, вемурафеніб + кобіметиніб. При меланомі з мутацією гена *c-kit* призначають іматиніб.

За важкого стану пацієнта, що унеможлиблює виконання щоденних справ, рекомендоване призначення адекватної підтримувальної допомоги, спрямованої на полегшення симптомів, спричинених самою пухлиною або побічною дією лікарських препаратів. Метою такої допомоги є покращення якості життя пацієнта, а не безпосереднє лікування раку.

Експерти NCCN також рекомендують брати участь у клінічних дослідженнях при будь-якій стадії захворювання.

На основі матеріалів National Comprehensive Cancer Network, Inc. Based on the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Melanoma (Version 1.2018).

Підготувала Ілона Цюпа



З М І С Т

ОНКОЛОГІЯ

Рекомендації NCCN для підвищення обізнаності хворих на меланому	5-6
FDA схвалило застосування комбінації атезоліумаб + бевацизумаб для лікування пацієнтів з нерезектабельною гепатоцелюлярною карциномою	7
Спадковий рак молочної залози та яєчника: значення діагностики для профілактики та лікування Д.О. Шапочка	8-9
Онлайн-вебінар – новий метод професійного удосконалення лікарів У центрі уваги сучасні методи лікування раку легені Я.В. Шпарик, Н.Г. Уржумова, О.О. Ковальов та ін.	10-12
Наследственный рак органов желудочно-кишечного тракта А.А. Ковалев	16-17
Найважливіше для практичних онкологів з конгресу ASCO-2020 Я.В. Шпарик	20-21
Пембролізумаб у лікуванні недрібноклітинного раку легені	25
Лапатиніб та терапія після лапатинібу у пацієнтів, які отримували лікування з приводу HER2-позитивного метастатичного раку молочної залози Результати багатоцентрового ретроспективного дослідження	27
Онкодайджест	31
Застосування інгібіторів BRAF при метастатичній меланомі: PD-L1-статус не є предиктором результату лікування	35
Токсичні ускладнення імунотерапії Клінічні настанови Європейського товариства медичної онкології щодо діагностики, лікування та подальшого спостереження пацієнтів J.B.A.G. Haanen, F. Carbone, C. Robert та ін.	36-39
Фізичні навантаження та вправи у пацієнтів з раком легені: чи справдяться очікування? А. Avancini, G. Sartori, A. Gkoutakos та ін.	42-43

ОНКОГЕМАТОЛОГІЯ

Сучасне лікування спленоменгальї у пацієнтів з мієлофіброзом D. Tremblay, M. Schwartz, R. Bakst та ін.	15
Мієлома легких ланцюгів: клінічний випадок та огляд літератури Л.В. Михальська, О.О. Яменко, О.В. Килівник	18-19
Сучасні погляди на діагностику та лікування множинної мієломи	29-30

ОНКОУРОЛОГІЯ

Сучасні методи лікування раку передміхурової залози: доказовий підхід у веденні пацієнтів О.Е. Стаховський, О.В. Сафронова	40-41
Аналіз останніх міжнародних рекомендацій щодо системного лікування поширеного раку нирки	47

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Профілактика інвазивних грибкових захворювань у дітей з онкогематологічною патологією	23-24
Рак і вагітність М.Н. Botha, S. Rajaram, K. Karunaratne	32-33
Успешное хирургическое лечение гигантской десмоидной опухоли забрюшинного пространства Клинический случай и обзор литературы А.М. Тищенко, Е.В. Мушенко, Р.М. Смачило и др.	44-45



www.csdlab.ua



CSD – Експертна лабораторія персоналізованої медицини



Повний спектр досліджень в патоморфології



Провідний молекулярно-генетичний центр



Сучасна лабораторна діагностика

м. Київ, вул. Васильківська, 45
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 вимірних можливостей від 04.03.2019 № ПТ-123/19 чинний до 03.03.2021 р.

РЕЛІЗ

FDA схвалило застосування комбінації атезоліумаб + бевацизумаб для лікування пацієнтів з нерезектабельною гепатоцелюлярною карциномою

29 травня Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (Food and Drug Administration, FDA) затвердило застосування атезоліумабу у поєднанні з бевацизумабом (Тецентрик® та Авастин®, F. Hoffmann – La Roche/Genentech) для лікування пацієнтів з нерезектабельною або метастатичною гепатоцелюлярною карциномою, які раніше не отримували системної терапії.

Ефективність цієї схеми вивчали у багатоцентровому міжнародному відкритому рандомізованому дослідженні IMbrave150 (NCT03434379). Воно включало пацієнтів з місцево-поширеною нерезектабельною або метастатичною гепатоцелюлярною карциномою, які раніше не отримували системної терапії (n=501). Учасники дослідження були рандомізовані на 2 групи (2:1). Пацієнти 1-ї групи через кожні 3 тижні у той самий день отримували атезоліумаб у дозі 1200 мг внутрішньовенно з наступним введенням бевацизумабу 15 мг/кг маси тіла внутрішньовенно, хворі 2-ї групи – сорафеніб перорально 2 рази на добу.

Основними показниками, які брали до уваги при інтерпретації результатів дослідження, були загальна виживаність і виживаність без прогресування на основі незалежного оцінювання (IRF) за критеріями RECIST 1.1 (критерії оцінки відповіді солідних пухлин). Додатково оцінювали загальний рівень відповіді (ЗРВ) на основі IRF за критеріями RECIST 1.1 та mRECIST.

У пацієнтів, які отримували атезоліумаб + бевацизумаб, медіана загальної виживаності не була досягнута, у той час як у хворих групи сорафенібу вона склала 13,2 місяця (95% довірчий інтервал – ДІ – 10,4 – не оцінено (NE); відношення ризиків – ВР – 0,58; 95% ДІ 0,42-0,79; p=0,0006). Орієнтовна медіана виживаності без прогресування у групах пацієнтів, що приймали атезоліумаб + бевацизумаб і сорафеніб, становила 6,8 (95% ДІ 5,8-8,3) та 4,3 місяця (95% ДІ 4,0-5,6) відповідно (ВР 0,59; 95% ДІ 0,47-0,76; p<0,0001). ЗРВ за критеріями RECIST 1.1 становив 28% (95% ДІ 23-33) у групі атезоліумаб + бевацизумаб та 12% (95% ДІ 7-17) у групі сорафенібу (p<0,0001). ЗРВ за критеріями mRECIST становив 33 (95% ДІ 28-39) та 13% (95% ДІ 8-19) відповідно (p<0,0001).

Найпоширенішими побічними реакціями (повідомлялося у ≥20% пацієнтів) у групі атезоліумаб + бевацизумаб були гіпертензія, втома та протеїнурія.

Рекомендована доза атезоліумабу становить 1200 мг, у той самий день пацієнту вводять бевацизумаб у дозі 15 мг/кг (схему повторюють через кожні 3 тижні). У разі відміни бевацизумабу атезоліумаб слід застосовувати у дозі 840 мг через кожні 2 тижні, 1200 мг – через 3 тижні, 1680 мг – через 4 тижні.

При розгляді заявки щодо атезоліумабу в рамках проекту Orbis FDA співпрацювало з Адміністрацією терапевтичних товарів (TGA) Австралії, Міністерством охорони здоров'я Канади та Управлінням охорони здоров'я Сінгапуру (HSA). FDA схвалило цю заявку достроково (майже на 2 місяці). Проте наразі триває розгляд заявки щодо атезоліумабу TGA Австралії, Міністерством охорони здоров'я Канади та HSA. Розгляд цієї заявки відбувався в рамках пілотних програм Real-Time Oncology Review та Assessment Aid, які дозволяють полегшити та прискорити вивчення FDA нових заявок. Зокрема, заявка щодо атезоліумабу та бевацизумабу розглядалася як пріоритетна та отримала статус прориву у лікуванні пацієнтів з нерезектабельною гепатоцелюлярною карциномою.

<https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-atezolizumab-plus-bevacizumab-unresectable-hepatocellular-carcinoma>.

Підготувала Ілона Цюпа

Спадковий рак молочної залози та яєчника: значення діагностики для профілактики та лікування

Спадковий рак молочної залози (РМЗ) та рак яєчника (РЯ) є найпоширенішим спадковим пухлинним синдромом, тобто генетичним захворюванням, яке значно підвищує ризик розвитку злоякісних пухлин. Генетичний скринінг осіб групи ризику необхідний насамперед з метою виявлення здорових носіїв спадкових мутацій для забезпечення ефективної профілактики та ранньої діагностики онкозахворювання. Виявлення спадкових мутацій в онкологічних пацієнтів також дуже важливе, оскільки впливає на тактику їх подальшого лікування.

Для діагностики принциповим є використання методу секвенування нового покоління (NGS), що дозволяє ідентифікувати усі можливі мутації в генах, асоційованих із синдромом спадкового РМЗ та РЯ. У цьому дослідженні 30-генна NGS-панель дає змогу виявити спадкові мутації у 33% (20/61) пацієнтів з РМЗ або РЯ, тоді як метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) — лише у 6% (6/108) пацієнтів в аналогічній вибірці. Таким чином, методом ПЛР можна виявити лише близько 15% спадкових мутацій, отже, він не ефективний для скринінгу.

Біологія спадкового раку

Сімейні форми раку спостерігають з давніх часів, однак тільки нещодавно стали відкривати причини підвищеної частоти випадків онкологічних захворювань у деяких сім'ях. У 1994 р. було виявлено перший ген, відповідальний за розвиток РМЗ — *BRCA1* (від Breast Cancer 1; Y. Miki et al., 1994), а через рік — ще один, *BRCA2* (R. Wooster et al., 1995). Ці гени є класичними онкосупресорами та відіграють важливу роль у процесах репарації, тобто виправленні ушкоджень ДНК, і запускають один із механізмів канцерогенезу (K. Gudmundsdottir, A. Ashworth, 2006; S.A. Narod, W.D. Foulkes, 2004).

Існують два принципово різних механізми канцерогенезу. Перший полягає у виникненні драйверних мутацій в онкогенах, що є стимуляторами росту та розмноження клітин. Активуюча мутація в одному алелі онкогена призводить до зміни функціонування клітини і посилення росту та проліферації, навіть за відсутності мутації в іншому алелі. Мутації в онкогенах спричиняють розвиток спорадичного раку і в більшості випадків є соматичними, тобто такими, що виникають в клітинах тіла (не в гаметах), проявляються тільки у даному організмі та не успадковуються. Біологічною причиною того, що ці мутації не можуть бути спадковими, є те, що навіть їх гетерозиготне носійство (тобто присутність одного мутантного алеля і одного нормального алеля «дикого» типу — WT) призводить до порушення функціонування клітини та внутрішньоутробного розвитку, тому організми зі спадковими мутаціями в онкогенах мають гинути на ранніх етапах ембріогенезу. Тим не менше було показано, що в 0,5% пацієнтів із раком легень, які не курили, виявляють спадкову мутацію T790M в онкогені *EGFR* (N. Girard et al., 2010). Біологічним поясненням такого явища може бути те, що ця мутація є активуючою тільки в комбінації з іншими мутаціями *EGFR*, а не сама по собі.

Однак більшість спадково зумовлених онкологічних захворювань пов'язані з іншим шляхом канцерогенезу, ключову роль у якому відіграють гени — супресори пухлинного росту. На сьогодні відома велика кількість генів-онкосупресорів, мутації

в яких підвищують ризик розвитку певних видів раку. Найбільш клінічно значущими з них є *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *PALB2*, *PTEN*, *CHEK2*, *MLH1*, *MSH2* та ін. Загальний принцип цього шляху канцерогенезу полягає в тому, що спадкова мутація інактивує один алель гена, котрий тим чи іншим шляхом запобігає злоякісній трансформації клітини. Друга, нормальна копія гена компенсує цю втрату, зберігаючи нормальне функціонування клітин та організму в цілому. Однак у клітинах постійно виникають мутації, і є висока вірогідність інактивації другої копії гена, що може призвести до ініціації росту пухлини. У випадку генів *BRCA1* та *BRCA2*, які кодують білки системи репарації дволанцюгових ДНК, друга мутація призводить до накопичення помилок у ній. Здебільшого активуються гени контролю клітинного циклу, які блокують подальший ріст клітин із генетичними аномаліями й індуюють програмовану загибель клітини — апоптоз. Але мутації можуть виникнути і в генах регуляції клітинного циклу та ініціації апоптозу (наприклад, у *TP53*), таким чином перешкоджаючи загибелі клітини та сприяючи подальшому підвищенню генетичної нестабільності. На цьому етапі залишається ще друга «лінія оборони» — система протипухлинного імунітету, котра може виявити та знищити аномальні клітини. Однак враховуючи частоту виникнення нових мутацій, кількість клітин в організмі та тривалість життя людини, вірогідність розвитку пухлини у носіїв мутацій у генах-онкосупресорах, незважаючи на всі захисні механізми, є дуже високою.

Епідеміологія спадкового РМЗ та РЯ

Частота носійства мутацій, асоційованих із високим ризиком розвитку РМЗ та РЯ, є доволі високою і підвищується за наявності особистого та сімейного онкологічного анамнезу. Найпоширенішими є мутації в генах *BRCA1* та *BRCA2*, але носії цих мутацій становлять не більше половини популяції підвищеного онкологічного ризику. У решті цієї когорти ризик розвитку раку підвищений за рахунок

мутацій в інших генах, поширеність яких варіює залежно від популяції (D. Ford et al., 1998; S. Thomas et al., 2002; S.A. Narod, W.D. Foulkes, 2004).

Який же реальний вплив зазначених мутацій на ризик розвитку пухлини? Щодо генів *BRCA1* і *BRCA2*, то мутації в них підвищують ризик розвитку РМЗ до 87%, а РЯ — до 50% протягом життя (S. Chen, G. Parmigiani, 2007; M.C. King et al., 2003; рис. 1). Також у пацієнток з *BRCA*-асоційованим РМЗ значно підвищується ризик розвитку другої пухлини (K.E. Malone et al., 2010; K.A. Metcalfe et al., 2005; рис. 2).

Генетичне обстеження населення головним чином спрямоване на виявлення групи ризику, для якої необхідним є інтенсивний скринінг з метою запобігання або раннього виявлення онкологічного захворювання.

Тактика виявлення носіїв мутацій

Показання до тестування на спадкову схильність до РМЗ та РЯ представлені багатьма міжнародними організаціями, в тому числі Національною онкологічною мережею США (NCCN).

Критерії NCCN для призначення тестування на виявлення генів, асоційованих із високим ризиком розвитку РМЗ і РЯ

- Наявність мутації в одному з генів у кровного родича.
- Негативний результат попереднього обмеженого дослідження (наприклад, ПЛР *BRCA1/2*) за наявності критеріїв для тестування.
- Персональний онкологічний анамнез:
 - РМЗ при одному з критеріїв:
 - діагностовано у віці ≤45 років;
 - діагностовано у віці 46-50 років та:
 - невідомий сімейний онкологічний анамнез або
 - другий РМЗ в будь-якому віці або
 - ≥1 близький родич із РМЗ, РЯ, раком підшлункової чи передміхурової залози (≥7 за шкалою Глісона) у будь-якому віці або
 - потрійний негативний РМЗ, діагностований у віці ≤60 років;

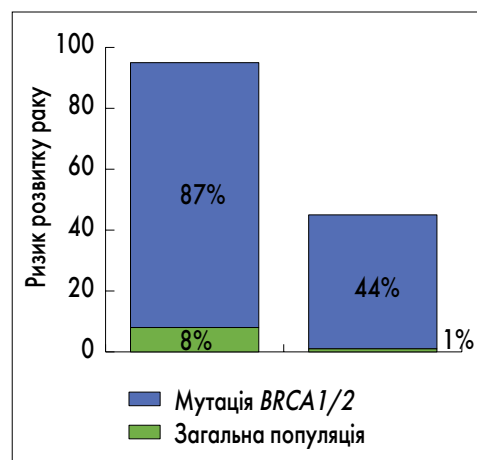


Рис. 1. Ризик розвитку РМЗ та РЯ до 70 років у загальній популяції та носіїв *BRCA*-мутацій

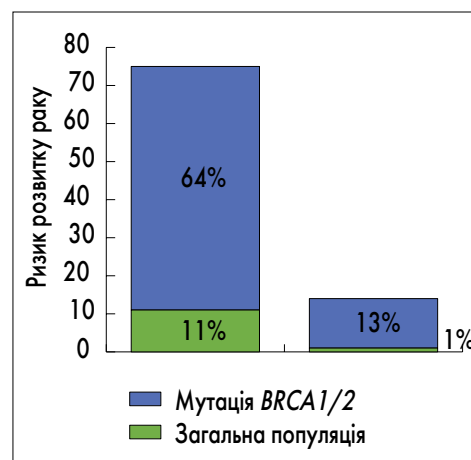


Рис. 2. Ризик розвитку контралатерального РМЗ та РЯ протягом 10 років у пацієнток з РМЗ у загальній популяції та носіїв *BRCA*-мутацій



Д.О. Шапочка

- діагностований у будь-якому віці та:
 - належність до євреїв-ашкеназі або
 - ≥1 близький родич із РМЗ у віці ≤50 років або РЯ, раком підшлункової чи метастатичним раком передміхурової залози в будь-якому віці або
 - ≥2 випадків РМЗ у близьких родичів;
- рак грудної залози у чоловіків у будь-якому віці.
- Епітеліальний РЯ (переважно High-grade серозний), включно з раком маткових труб і первинним перитонеальним раком, в будь-якому віці.
- Екзокринний рак підшлункової залози в будь-якому віці.
- Метастатичний рак передміхурової залози в будь-якому віці.
- Рак передміхурової залози (≥7 за шкалою Глісона) та:
 - належність до євреїв-ашкеназі або
 - ≥1 близький родич із РМЗ у віці ≤50 років або РЯ, раком підшлункової чи метастатичним раком передміхурової залози в будь-якому віці або
 - ≥2 випадків РМЗ або рак передміхурової залози у близьких родичів у будь-якому віці.
- У пухлині виявлена мутація, яка має клінічне значення, якщо є герміногенною (спадковою).
- Для визначення терапевтичних можливостей, наприклад при HER2-негативному РМЗ.
- Сімейний онкологічний анамнез:
 - особа з онкологічним захворюванням або без нього з родичем 1-2-го ступеня спорідненості, що відповідає переліченим вище критеріям (окрім останнього);
 - особа з онкологічним захворюванням або без нього, що не відповідає переліченим критеріям, але має вірогідність мутації *BRCA1/2* ≥5%, визначену за моделями ризику (BRCAPro, PennII та ін.)

Методи виявлення спадкових мутацій, асоційованих із високим ризиком розвитку РМЗ і РЯ, та порівняння їх ефективності

Спектр генів та різновидів мутацій, що підвищують ризик розвитку РМЗ і РЯ, є надзвичайно широким. Тільки в генах *BRCA1* та *BRCA2* на сьогодні описано >1800 (<https://arup.utah.edu/database/>)

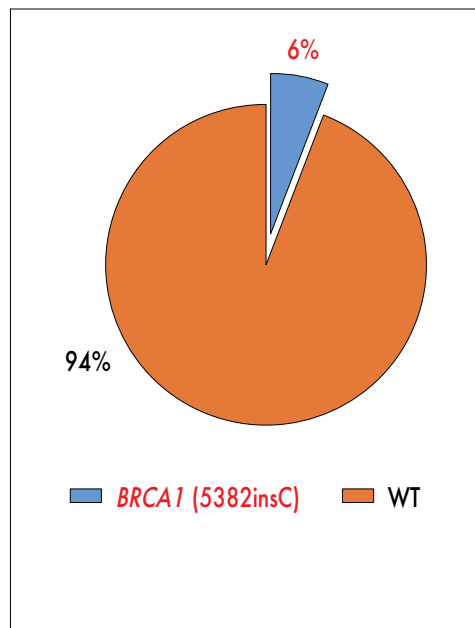


Рис. 3. Частота та спектр спадкових мутацій у пацієнтів з РМЗ та РЯ при використанні методу ПЛР

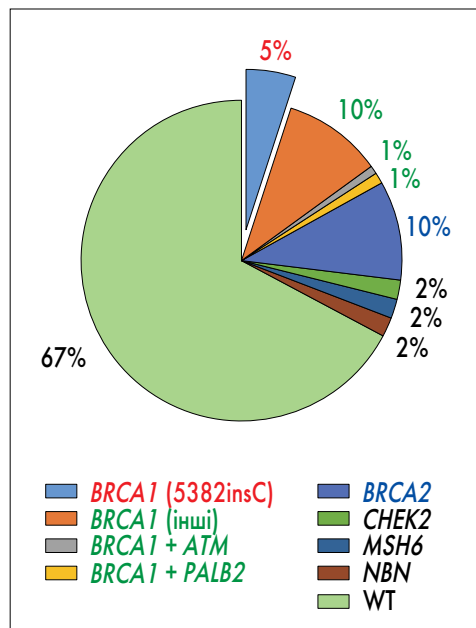


Рис. 4. Частота і спектр спадкових мутацій у пацієнтів з РМЗ та РЯ при використанні 30-генної NGS-панелі

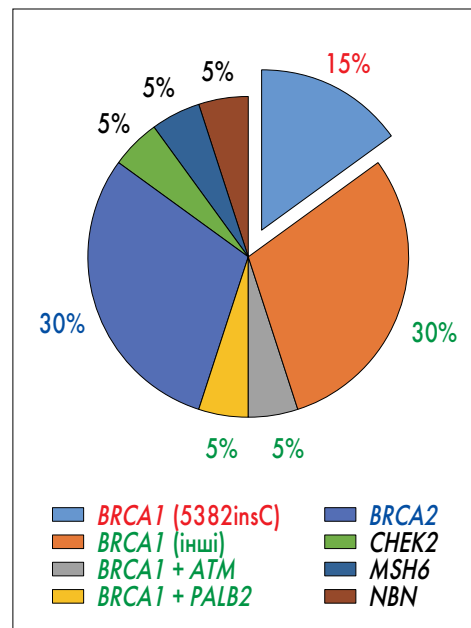


Рис. 5. Спектр спадкових мутацій у пацієнтів з РМЗ та РЯ при використанні 30-генної NGS-панелі та методу ПЛР

BRCA/Home/BRCA1_landing.php) та >2100 (https://arup.utah.edu/database/BRCA/Home/BRCA2_landing.php) варіантів, близько 94,5% з них є патогенними. Але є мутації, які зустрічаються в популяціях частіше за інші. Так, найчастішими є дві мутації в гені *BRCA1* (185delAG і 5182insC) та одна в гені *BRCA2* (6174delT). Через досить високу частоту порівняно з іншими ці мутації були описані найпершими і спочатку становили близько 90% усіх описаних спадкових мутацій, асоційованих із РМЗ і РЯ. Це призвело до того, що в деяких країнах, зокрема в Україні, широкого застосування набули ПЛР-тести, які виявляють ці та деякі інші мутації. Але в процесі накопичення даних виявляли все нові варіанти, тому частка зазначених варіантів у всіх носіїв спадкових мутацій поступово зменшувалася і на кінець 2000-х років становила лише 20-30% (L. Zhang et al., 2009).

У Медичній лабораторії CSD було проведено ретроспективне порівняння ефективності застосування ПЛР та NGS для виявлення спадкових мутацій у пацієнтів з РМЗ і РЯ. Для цього було відібрано когорту пацієнтів з РМЗ або РЯ, яким проводилось NGS-дослідження з використанням 30-генної панелі, та випадкову когорту пацієнтів з РМЗ або РЯ, яким було виконано ПЛР-тестування.

У ПЛР-когорту увійшло 108 пацієнток, 103 з яких мали діагноз РМЗ, а 5 – РЯ. Середній вік пацієнток становив 47,5 року. В NGS-когорту увійшла 61 пацієнтка, з яких 49 мали діагноз РМЗ, а 12 – РЯ. Середній вік у NGS-когорті становив 45,5 року.

При ПЛР-дослідженні визначали 5 мутацій у гені *BRCA1* (4153delA, 5382insC, 185delAG, 3875del4, 2080delA (ins A)) та 1 мутацію в гені *BRCA2* (6174delT). NGS-панель включала повноекзонне секвенування 30 генів (*APC*, *ATM*, *BAP1*, *BARD1*, *BMPRI1A*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CDH1*, *CDK4*, *CDKN2A* (p14ARF), *CDKN2A* (p16INK4a), *CHEK2*, *EPCAM*, *GREM1*, *MITF*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *MUTYH*, *NBN*, *PALB2*, *PMS2*, *POLD1*, *POLE*, *PTEN*, *RAD51C*, *RAD51D*, *SMAD4*, *STK11*, *TP53*).

У ПЛР-когорті мутацію було виявлено у 6 пацієнток з РМЗ. У всіх цих пацієнток була визначена мутація *BRCA1* 5182insC. Загальна частота мутацій складала 6% (рис. 3).

У NGS-когорті мутації було виявлено у 20 пацієнток, у 5 з яких було діагностовано РЯ, а у 15 – РМЗ. Серед мутацій, що визначаються методом ПЛР, у NGS-когорті було виявлено лише мутацію *BRCA1* 5182insC у 3 пацієнток з РМЗ, і її частота складала 5%. Це відповідає частоті мутації в ПЛР-когорті та вказує на те, що когорти є зіставні, а їх порівняння – коректне.

Окрім вказаної мутації *BRCA1* 5182insC, у NGS-когорті було виявлено інші рідкісні мутації *BRCA1* – в 10% (6 пацієнтів), *BRCA2* – в 10% (6 пацієнтів), *CHEK2*, *MSH6* та *NBN* – по 2% (по 1 пацієнту). У 2 пацієнтів було визначено по дві мутації: *BRCA1* + *ATM* та *BRCA1* + *PALB2*. Загальна частота мутацій у NGS-когорті складала 33% (рис. 4).

Таким чином, 30-генна NGS-панель виявляє в 5,5 рази більше носіїв мутацій порівняно з ПЛР. При дослідженні NGS-когорти методом ПЛР було б виявлено лише 15% від усіх носіїв спадкових мутацій (рис. 5). Ці результати свідчать про вкрай низьку ефективність і необґрунтованість застосування методу ПЛР для скринінгу мутацій, асоційованих із високим ризиком розвитку РМЗ і РЯ.

Тактика спостереження здорових носіїв спадкових мутацій

Скринінг спадкових мутацій насамперед є важливим для здорового населення з метою запобігання або ранньої діагностики онкологічних захворювань. Після отримання позитивного результату дослідження вибір подальшої тактики визначається індивідуально, спільно лікарем і пацієнтом. Відповідальність за інформування кровних родичів про свій статус мутації та їх потенційний ризик несе сам носій мутації.

Найбільш детально тактика зниження ризику розвитку РМЗ і РЯ розроблена для носіїв мутацій *BRCA1/2*. Це пояснюється тим, що для вказаних осіб накопичено найбільший масив доказів відносно ефективності тих чи інших процедур.

NCCN наводить основні рекомендації щодо тактики ведення носіїв мутацій, які підвищують ризик розвитку РМЗ і РЯ (табл.). Зокрема процедури зі зниження онкологічного ризику можна розділити на 3 групи: спостереження (скринінг), профілактична хірургія та медикаментозна терапія (<https://www.nccn.org>). Найбільш вивченими є перші дві тактики, тому більш детально їх розглянемо.

Таблиця. Рекомендації NCCN щодо скринінгу РМЗ і РЯ у жінок-носіїв <i>BRCA</i> -мутацій			
Захворювання	Процедура	Вік	Періодичність
РМЗ	Підвищення обізнаності	3 18 років	
	Клінічне обстеження молочних залоз	3 25 років	Через кожні 6-12 міс
	МРТ з контрастуванням ± мамографія	25-29 років – МРТ 3 30 років – МРТ + мамографія	Через кожні 12 міс
РЯ	Трансвагінальне УЗД та визначення СА-125*	30-35 років	Індивідуально

*За даними NCCN, трансвагінальне УЗД та визначення СА-125 не є ефективними методами скринінгу для виявлення РЯ та рекомендуються у разі відмови від профілактичної сальпінгоофорекомії.

Скринінгові процедури, що підвищують раннє виявлення РМЗ, включають щорічне клінічне обстеження та магнітно-резонансну томографію (МРТ) молочних залоз із 25 років, а після 30 – МРТ у комплексі з мамографією.

Для профілактики РЯ NCCN рекомендує щорічне трансвагінальне ультразвукове дослідження (УЗД) у комплексі з визначенням в крові онкомаркера СА-125. Однак автори відзначають, що ця тактика не забезпечує істотного зниження ризику РЯ та рекомендується тільки для пацієнток, які відмовилися від профілактичної сальпінгоофорекомії.

Високу ефективність щодо зниження ризику виникнення РМЗ і РЯ продемонстрували профілактичні операції. Так, двобічна профілактична мастектомія знижує ризик розвитку РМЗ на 90%, а сальпінгоофорекомія знижує і ризик розвитку РМЗ на 68% і РЯ на 96% (S.M. Domchek et al., 2010; A. Finch et al., 2006; рис. 6).

Системне виявлення здорових носіїв спадкових мутацій і чітке дотримання клінічних рекомендацій щодо скринінгових досліджень дуже важливі для зниження захворюваності та підвищення ранньої діагностики РМЗ і РЯ на загальнодержавному рівні.

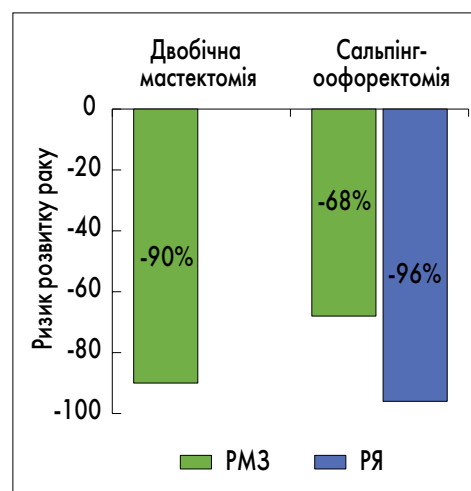


Рис. 6. Зниження ризику розвитку РМЗ та РЯ при виконанні профілактичних операцій

Значення спадкових мутацій для пацієнтів з РМЗ і РЯ

Окрім того, що інформація про наявність спадкових мутацій важлива для здорових носіїв з метою профілактики онкозахворювань, вона також має істотне значення для пацієнтів з РМЗ і РЯ, оскільки впливає на подальшу тактику терапії.

По-перше, статус мутацій *BRCA1/2* важливий для пацієнтів з РМЗ, яким можна виконати органозбережні операції. Було показано, що ризик локальних рецидивів у носіїв мутацій *BRCA1/2* при виконанні органозбережної операції в кілька разів вищий, ніж у пацієнтів, яким було виконано мастектомію (Pierce et al., 2010). Крім того, незалежно від виду першої операції, приблизно у половини пацієнтів з *BRCA*-асоційованим РМЗ протягом 20 років розвивається контралатеральний РМЗ. Таким чином, пацієнтам з локальним і місцевопоширеним *BRCA*-асоційованим РМЗ рекомендується проведення радикальної операції замість органозбережної, бажано розглянути можливість виконання одномоментної двобічної мастектомії з метою уникнення розвитку контралатерального РМЗ.

По-друге, наявність *BRCA1/2* впливає на тактику системної терапії при метастатичному РМЗ. Як було описано вище, гени *BRCA1/2* входять в систему репарації ДНК, і в спадково зумовлених пухлинах зазвичай інактивовані обидва алелі гена. Відповідно для таких пацієнтів має бути ефективним застосування агентів, які ушкоджують ДНК (наприклад, препаратів платини), тому що вони будуть призводити до накопичення летальних помилок ДНК у пухлинних клітинах. Результати клінічних досліджень підтвердили це припущення, і часткова або повна відповідь на платиновмісну терапію спостерігається більш ніж у 60% пацієнтів з мутаціями *BRCA1/2* (J.M. Lee et al., 2014; K. Alsop et al., 2012; K. Pennington et al., 2014).

Виявлення *BRCA*-асоційованих пухлин і визначення функції *BRCA1/2* у клітині спонукало до пошуку нових терапевтичних мішеней серед білків, що задіяні в системах репарації ДНК. Такі препарати мають блокувати альтернативний шлях відновлення ушкоджень ДНК і таким чином призводити до швидкого їх накопичення та загибелі клітин з неактивним *BRCA1/2*. Першою групою таких препаратів стали інгібітори полі-АДФ-рибозаполімерази (PARP), ферменту, який задіяний в репарації одноланцюгових розривів ДНК. Ці препарати продемонстрували свою високу ефективність при *BRCA*-асоційованих пухлинах і на сьогодні схвалені для терапії пацієнтів з РМЗ і РЯ з мутаціями *BRCA1/2*.

Таким чином, виявлення здорових носіїв і пацієнтів зі спадково зумовленими пухлинами є надзвичайно важливим для зниження захворюваності та підвищення ефективності лікування РМЗ і РЯ.

Література

1. ACOG Practice Bulletin No. 89. Elective and risk-reducing salpingo-oophorectomy. Obstet Gynecol. 2008 Jan; 111(1): 231-41.
2. Alsop K., Fereday S., Meldrum C. et al. BRCA Mutation Frequency and Patterns of Treatment Response in BRCA Mutation-Positive Women With Ovarian Cancer: A Report From the Australian Ovarian Cancer Study Group. Journal of Clinical Oncology. 2012; 30(21): 2654-63.
3. Brose M.S., Rebbeck T.R., Calzone K.A., Stopfer J.E., Nathanson K.L., Weber B.L. Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program. J Natl Cancer Inst. 2002; 94: 1365-72.
- ...
25. Zhang L., Kirchhoff T., Yee C.J., Offit K. A Rapid and Reliable Test for BRCA1 and BRCA2 Founder Mutation Analysis in Paraffin Tissue Using Pyrosequencing. The Journal of Molecular Diagnostics. 2009; 11(3): 176-81.

Повний список літератури знаходиться в редакції.

Онлайн-вебінар — новий метод професійного удосконалення лікарів

У центрі уваги сучасні методи лікування раку легені

Безперервне навчання та постійне вдосконалення практичних навичок є невід’ємною складовою високого рівня професіоналізму лікарів. Проте на початку цього року звичний плин життя людства порушила пандемія COVID-19. Низка сфер діяльності людини була «поставлена на паузу», однак цього собі не могла дозволити медицина. Через надзвичайну ситуацію усі масові наукові заходи, які є ефективним засобом навчання лікарів, обміну цінним досвідом, були скасовані. Але завдяки сучасним технологіям, ентузіазму науковців, бажанню лікарів здобувати нові знання стало можливим проведення наукових зустрічей у режимі онлайн.

15 травня та 3 червня відбулися два масштабних вебінари з міжнародною участю для лікарів-онкологів. Так, прямий ефір, присвячений дрібноклітинному раку легені (ДКРЛ), об’єднав 167 фахівців з різних куточків України, а відеозапис переглянуло 750 осіб. Другий вебінар розкрив тему недрібноклітинного раку легені (НДРЛ), його переглянули 1059 осіб, а 225 фахівців приєдналися до прямого ефіру. Такий формат дав можливість усім охочим почути виступи провідних вітчизняних експертів, задати питання науковцям у режимі реального часу, не покидаючи власної домівки або робочого кабінету.

Дрібноклітинний рак легені — теорія та практичний досвід



Завідувач хіміотерапевтичного відділення КНП ЛОР «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр», кандидат медичних наук, доцент **Ярослав Васильович Шпарик** розповів про нові підходи до лікування ДКРЛ та переваги таргетної й імунотерапії.

— ДКРЛ — це нейроендокринна пухлина, на яку припадає близько 13-15% від загальної кількості випадків раку легені. ДКРЛ є агресивним злоякісним новоутворенням, і до появи медикаментозних методів лікування медіана виживаності таких пацієнтів становила близько 12 тижнів. У 1985 р. із впровадженням комбінації цисплатини + етопозиду для лікування ДКРЛ розпочалася нова ера у лікуванні таких хворих. Однак прогрес у терапії ДКРЛ був незначним. Аналіз показників виживання 1032 пацієнтів із поширеним і непоширеним ДКРЛ показав незначний приріст за останні десятиліття (з 8,3% у 1986-1999 рр. до 11,0% у 2000-2008 рр.;

Schabath et al., 2014). При поширеному ДКРЛ відповідь на 1-шу лінію терапії досягається у 68-84% хворих, проте у більшості випадків захворювання прогресує. Про це свідчить низька медіана виживаності без прогресування (ВБП) — близько 6 міс, медіана загальної виживаності (ЗВ) — близько 10 міс та рівень 5-річної ЗВ — 2% (рис. 1). Така невтішна статистика спонукала до пошуку нових терапевтичних можливостей лікування пацієнтів з ДКРЛ. З 1970 р. було проведено понад 40 досліджень III фази, але близько 60 агентів не підтвердили свою ефективність у лікуванні ДКРЛ.

Важливим чинником, котрий впливає на ефективність імунотерапії, є рівень експресії ліганда рецептора програмованої клітинної смерті 1 (PD-L1). На відміну від НДРЛ, у пацієнтів з ДКРЛ експресію PD-L1 виявляють рідко.

Найбільш значущі наукові публікації щодо вивчення ефективності імунотерапії при ДКРЛ вийшли протягом 2018 р. У дослідженні KEYNOTE-158, у якому вивчали ефективність пембролізумабу як 2-ї лінії терапії при ДКРЛ, виявили, що медіана ЗВ була значно більшою у пацієнтів з експресією PD-L1, а у пацієнтів без експресії PD-L1 ефективність зазначеної терапії була недостатньою. Пембролізумаб також не продемонстрував ефективності як підтримувальна терапія при ДКРЛ (Gadgeel, 2018). Увагу дослідників також привернув лікарський засіб іпіліумаб (не зареєстрований в Україні), ефективність якого підтверджена при меланомі. Проте при ДКРЛ у комплексній схемі з хіміотерапією (ХТ) цей засіб виявився неефективним (Lynch, 2014; Rech, 2016). З огляду на результати цих досліджень препарати пембролізумаб та іпіліумаб не зареєстровані для лікування ДКРЛ.

Після затвердження комбінації препаратів платини та етопозиду для лікування пацієнтів з ДКРЛ протягом кількох

десятиліть не спостерігалось жодного прогресу у терапії цієї хвороби. Незважаючи на те що у пацієнтів з поширеним ДКРЛ спочатку відзначається хороша відповідь на ХТ, хвороба прогресує, а середній рівень ЗВ не досягає навіть 1 року. З метою створення сприятливішого середовища для підвищення потенціалу імунної системи в усуненні раку, а, отже — покращення показників виживаності таких пацієнтів активізувалися дослідження у напрямі поєднання хіміо- й імунотерапії.

Помітний внесок у вивчення терапевтичних можливостей при ДКРЛ за

останні роки зробило велике рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження IMpower133, у якому порівнювали ефективність комбінації атезоліумабу + ХТ та ХТ + плацебо. 403 хворих на ДКРЛ були розподілені на 2 групи. У фазі індукції терапії (чотири 21-денні цикли) 1-ша група (n=201) отримувала атезоліумаб 1200 мг із ХТ (карбоплатини + етопозид), 2-га група (n=202) — плацебо з ХТ (карбоплатини + етопозид). Підтримувальну терапію проводили атезоліумабом (1-ша група) або плацебо (2-га група). Лікування тривало до



Рис. 1. Ефективність хіміотерапії при ДКРЛ

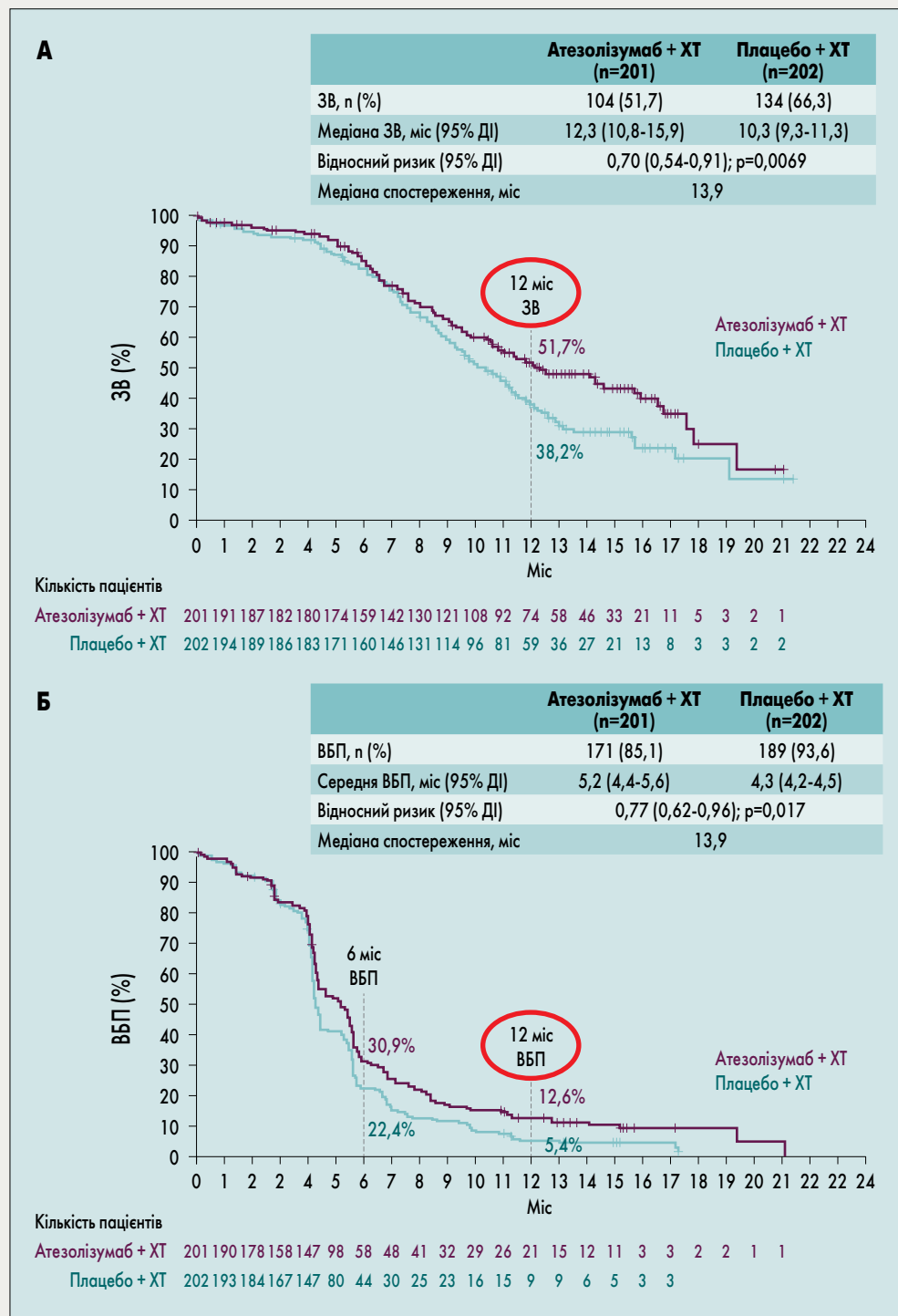


Рис. 2. Результати дослідження IMpower133: ЗВ (А) та ВБП (Б)

початку прогресування хвороби, розвитку неприйнятної токсичності або втрати клінічної користі

У дослідженні IMpower133 експресія PD-L1 не була критерієм включення або фактором стратифікації з низки причин: при ДКРЛ експресія PD-L1 трапляється нечасто, не підтверджене її прогностичне значення, немає чіткої кореляції користі від лікування з експресією PD-L1, особливо на клітинах пухлин (Pujo et al., 2016; Ott et al., 2015; Antonia et al., 2016). Крім того, ДКРЛ характеризується швидким прогресуванням та клінічним погіршенням стану пацієнта, а тестування на біомаркери потребує часу, що може сповільнити прийняття рішень щодо лікування ДКРЛ.

У дослідженні IMpower133 вперше вдалося подолати 12-місячну межу медіани ЗВ. У групі атезоліумабу + ХТ цей показник склав 12,3 міс (95% довірчий інтервал – ДІ – 10,8-15,9), а у групі плацебо – 10,3 міс (95% ДІ 9,3-11,3) з відносним ризиком 0,7 (95% ДІ 0,54-0,91; $p=0,0069$). У групі атезоліумабу + ХТ також були кращі показники ВБП порівняно з групою ХТ + плацебо: 6-місячна ВБП дорівнювала 30,9 проти 22,4%, а 12-місячна ВБП – 12,6 проти 5,4% відповідно. Медіана ВБП становила 5,2 міс у 1-й групі та 4,3 міс – у 2-й групі (рис. 2).

Профіль безпеки комбінації атезоліумабу з карбоплатином та етопозидом відповідав уже відомим профілям безпеки кожного агента окремо, нових побічних реакцій не виявлено. Пацієнти, які отримували атезоліумабу + ХТ, повідомляли про раннє та помітне поліпшення симптомів, пов'язаних із раком легень (кашель, біль у грудях, задишка), та фізичної активності (L. Horn et al., 2018).

Таким чином, отримані дані дослідження IMpower133 стали підставою для впровадження нового стандарту 1-ї лінії лікування поширеного ДКРЛ – комбінації атезоліумабу з карбоплатином та етопозидом, що уже відображено у рекомендаціях авторитетних організацій, зокрема Національної онкологічної мережі США (NCCN).

Я.В. Шпарик також навів дані, які стосуються COVID-19 та раку, частки пацієнтів з раком та інфекцією SARS-CoV-2, розповів про особливості перебігу COVID-19 в онкологічних хворих, а також рекомендації щодо ведення пацієнтів з раком в умовах пандемії. Як зазначив спікер, базовим принципом усіх рекомендацій є оцінювання ризику та користі від затримки протипухлинного лікування у кожному конкретному випадку.



Завідувачка відділення хіміотерапії Центру міжнародних клінічних досліджень (м. Дніпро), кандидат медичних наук Наталія Григорівна Уржумова поділилася досвідом лікування хворих на ДКРЛ комбінацією атезоліумабу з карбоплатином та етопозидом.

Вона представила два клінічних випадки, де 1-ша лінія терапії дозволила істотно продовжити ЗВ пацієнтів. Н.Г. Уржумова також розповіла про найпоширеніші небажані явища (НЯ), асоційовані із застосуванням інгібіторів контрольних точок.

— Проведення імунотерапії в онкологічних хворих супроводжується виникненням

імуніопосередкованих НЯ, які є очікуваними та піддаються корекції. Одним із найпоширеніших імуніопосередкованих явищ є ураження шкіри, що проявляється появою макуло-папульозного висипу, свербіжем, почервонінням, вітиліго. Зазвичай це НЯ має легкий перебіг і коригується за допомогою невисоких доз кортикостероїдів або припинення терапії.

Ендокринопатії також виникають при застосуванні імунотерапії в онкологічних хворих. Ураження гіпофіза (гіпофізит) частіше розвивається на тлі застосування анти-CTLA4-препаратів (іпілімумабу, тремілімумабу), дуже рідко – при анти-PD-L1/PD-1 терапії. Гіпофізит характеризується головним болем, порушенням зору. До ендокринопатій також належить ураження щитоподібної залози. На початку імунотерапії може виникати короточасний гіпертиреоз (внаслідок зниження продукції тиреотропного гормону), який згодом переходить у тривалий субклінічний гіпотиреоз. Це НЯ частіше розвивається на тлі застосування комбінації анти-CTLA4 та анти-PD-L1/PD-1 препаратів (10-20%), рідше – при терапії анти-PD-L1/PD-1 (5-10%). Ведення пацієнтів з ендокринопатіями має здійснювати мультидисциплінарна команда за участю ендокринолога.

Гепатотоксичність – це імуніопосередковане явище, яке ідентифікується на основі результатів лабораторних досліджень, оскільки зазвичай має безсимптомний перебіг. Найчастіше у таких пацієнтів виявляють підвищення рівня аланін- та аспартатамінотрансферази без патологічних змін рівня білірубину й інших трансаміназ. Імуніопосередковану гепатотоксичність необхідно диференціювати від прогресування захворювання, гепатиту, індукованого іншими медикаментозними засобами чи фітопрепаратами, алкогольного, вірусного гепатиту, аутоімунного ідіопатичного гепатиту, обструкції жовчовивідних проток, оклюзії печінкових вен.

Невиражена клінічна картина характерна також для імуніопосередкованої нефротоксичності. При цьому можлива поява незначного набряку обличчя, кінцівок, схильності до гіпотензії, можливі судомні скорочення м'язів ніг. При аналізі сечі виявляють підвищення рівня креатиніну, азоту сечовини та зниження рівня калію, при комп'ютерній томографії нирок – збільшення об'єму ниркової паренхіми. Нефротоксичність необхідно диференціювати від гострої інфекції чи обструкції сечових шляхів, стискання сечових шляхів пухлинними конгломератами, токсичного впливу ХТ чи інших лікарських препаратів, метаболічного ураження нирок. Ведення таких пацієнтів має відбуватися за участю досвідченого нефролога.

У період пандемії проблема імуніопосередкованого пневмоніту в онкологічних пацієнтів стоїть дуже гостро. Складність диференційної діагностики імуніопосередкованого пневмоніту полягає у схожості клінічної картини (сухий кашель, прогресуюча задишка, лихоманка, розсіяні сухі хрипи при аускультатії, тахіпное, біль у грудній клітці, ознаки гіпоксії) та даних візуалізаційних методів дослідження з інфекційним ураженням легень (у тому числі при COVID-19).

Слід зазначити, що більшість імуніопосередкованих явищ є добре вивченими та піддаються корекції. Покроковий алгоритм ведення пацієнтів з імуніопосередкованими побічними ефектами представлений у рекомендаціях NCCN та Європейського товариства медичної онкології

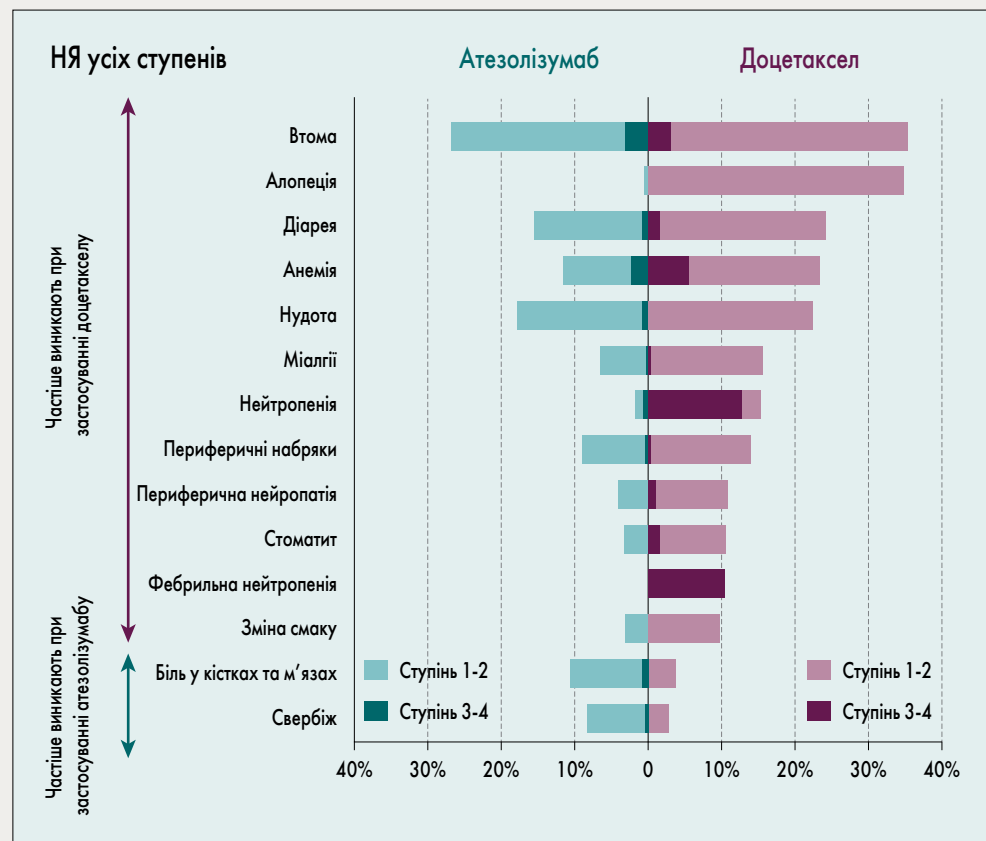


Рис. 3. Порівняння профілю безпеки атезоліумабу та доцетакселу

(ESMO). Що стосується атезоліумабу, то цей препарат характеризується сприятливим профілем безпеки, що було продемонстровано у дослідженні A. Rittmeyer та співавт. (2017; рис. 3).

На завершення майстер-класу **менеджер з роботи з ключовими клієнтами фармацевтичної компанії Roche (м. Дніпро) Михайло Гундарчук** розповів про програми підтримки пацієнтів, ініційовані фармацевтичною компанією Roche. В умовах відсутності загальнодержавних програм фінансування онкохворих в Україні компанія Roche поставила перед собою завдання забезпечити їм максимальний доступ до високоефективної терапії. Детальна інформація представлена на офіційних вебпорталах компанії, на які можна перейти за QR-кодами, представленими у кінці статті.

Сучасні підходи до лікування пацієнтів з НДРЛ: нові досягнення таргетної та імунотерапії



Завідувач кафедри онкології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», доктор медичних наук, професор Олексій Олексійович Ковальов звернув увагу на важливість

визначення різних фенотипів, молекулярних типів і підтипів раку легень для вибору оптимальної тактики лікування.

Останнім часом зростає увага вчених до гена кінази анапластичної лімфому (Anaplastic lymphoma kinase, ALK). Мутацію гена *ALK* при НДРЛ частіше діагностують у молодих жінок з НДРЛ, які ніколи не курили. На етапі скринінгу таким пацієнтам необхідно проводити імуногістохімічне дослідження. Згідно з рекомендаціями Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA), мутацію *ALK* можна визначити за допомогою молекулярного тесту з використанням FISH-методу. В останніх настановах FDA також було вказано про доцільність застосування мультиплексних платформ для молекулярного профілювання у зв'язку з появою нових мутацій

та ампліфікацій, які призводять до розвитку резистентності.

За сучасними рекомендаціями у лікуванні пацієнтів з ALK+ НДРЛ необхідно застосовувати таргетні препарати (кризотиніб, алектиніб), які покращують виживаність таких хворих (B. Gutierrez et al., 2017; F. Barlesi et al., 2016). Клінічні дослідження свідчать про неефективність застосування ХТ у хворих з ALK+ НДРЛ (A.T. Shaw et al., 2013). Іншою проблемою лікування таких хворих є зростання резистентності до ALK-інгібіторів. У 2017 р. у рандомізованому дослідженні III фази ALEX у пацієнтів з ALK+ НДРЛ було встановлено значно більші значення медіани ВБП у групі алектинібу, ніж у групі кризотинібу (S. Peters et al., 2017). Крім того, згідно з оновленими результатами дослідження ALEX 2020 р., 5-річна виживаність у хворих, які приймали алектиніб, складала 62,5%, а у пацієнтів групи кризотинібу – 45,5%. Нових випадків побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням алектинібу, не виявлено.

Проблема сучасної терапії при метастазах у центральній нервовій системі (ЦНС) полягає у тому, що ракові клітини можуть легко проходити крізь гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) порівняно з більшістю онкологічних препаратів, які у зв'язку із взаємодією з системою Р-глікопротеїдів не можуть проникнути через ГЕБ. Загальні принципи терапії при метастазах у ЦНС полягають у застосуванні системної терапії у пацієнтів з мінімальними симптомами та призначенні тільки дексаметазону по 4 мг/добу у разі виражених проявів метастазів у головному мозку. Згідно з результатами дослідження ALEX алектиніб виявився ефективним у пацієнтів з ALK+ НДРЛ, незалежно від наявності метастазів у ЦНС, оскільки механізм дії цього лікарського засобу не пов'язаний із системою Р-глікопротеїдів, що сприяє проникненню молекули через ГЕБ.

Отже, *EML4-ALK* – потужний онкоген, наявність якого свідчить про поганий прогноз і швидкий розвиток метастазів у ЦНС, плеврі та грудній клітці при НДРЛ. Застосування ХТ не покращує виживаність цієї групи хворих, тому більш доцільним є використання таргетної терапії.

Продовження на стор. 12.

Онлайн-вебінар — новий метод професійного удосконалення лікарів

У центрі уваги сучасні методи лікування раку легені

Продовження. Початок на стор. 10.



Переваги комбінованих режимів імунотерапії в лікуванні НДРЛ висвітлила завідувачка відділення хіміотерапії № 1 Київського міського клінічного онкологічного центру, доцент кафедри онкології

Национальної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, кандидат медичних наук Ольга Володимирівна Пономарьова.

— Сьогодні науковці активно вивчають різні молекулярні мутації у хворих на рак легені. Це відкриває нові можливості для використання сучасних методів впливу на імунні клітини шляхом повторної активації пригнічених Т-клітин через зупинку взаємодії PD-L1, який експресується на клітинах пухлини з рецепторами PD-1, що розташовані на поверхні Т-клітин. Цей механізм реалізується за допомогою інгібіторів контрольних точок. **Тецентрик®** (атезоліумаб) є моноклональним антитілом, що зв'язується з PD-L1 і блокує його взаємодію з рецепторами PD-1 і B7.1. У 2016 р. отримано перші результати дослідження III фази ОАК, згідно з якими 1-річна ЗВ у пацієнтів з НДРЛ після 2-ліній лікування атезоліумабом складала 55%, а доцетакселом — 41%. 2-річна ЗВ у групі препарату **Тецентрик®** становила 31%, у групі доцетакселу — 21%. Застосування препарату **Тецентрик®** було також більш ефективним навіть у пацієнтів з PD-L1 негативним статусом та у хворих з метастазами у ЦНС.

У клінічному дослідженні IMpower150 з вивчення ефективності комбінації препарату **Тецентрик®** з антиангіогенною (анти-VEGF) терапією та ХТ у 1-й лінії у пацієнтів з НДРЛ. Основними критеріями включення пацієнтів у дослідження були попередньо діагностований неплазмодітний НДРЛ IV стадії чи метастатичний рецидивний НДРЛ, відсутність ХТ в анамнезі та наявність зразка пухлини для дослідження на біомаркери та будь-який статус за PD-L1. Хворих

стратифікували на підгрупи залежно від статі, експресії PD-L1 та наявності метастазів у печінці.

Усіх учасників (n=1202) було рандомізовано на 3 групи: пацієнти 1-ї групи отримували атезоліумаб, карбоплатин і паклітаксел (АСР), 2-ї групи — препарат **Тецентрик®**, бевацизумаб, карбоплатин і паклітаксел (АВСР), 3-ї групи — бевацизумаб, карбоплатин і паклітаксел (ВСР). Більшість учасників входили до ІТТ-ВТ популяції (від wild type — дикий тип, тобто без мутацій EGFR чи транслокацій ALK). Початкові дані пацієнтів у 3 групах щодо віку, статі, експресії PD-L1, профілю генної експресії, мутаційного статусу були зіставні.

У популяції ІТТ-ВТ медіана ВБП становила 8,3 та 6,8 міс у 2-й і 3-й групах відповідно (відносний ризик — ВР — 0,59; 95% ДІ 0,50-0,70; p < 0,0001), що свідчить про зниження ризику смерті чи прогресування захворювання на 41% у пацієнтів групи АВСР порівняно з групою ВСР (рис. 4). Також у всіх підгрупах популяції ІТТ-ВТ медіана ВБП була кращою у 2-й групі, ніж у 3-й, навіть у пацієнтів з первинними метастазами у печінці. У це дослідження були включені пацієнти, що отримували інгібітори тирозинкінази у зв'язку з наявністю драйверних мутацій, у яких відзначалося прогресування захворювання. У пацієнтів з мутаціями EGFR чи транслокаціями ALK медіана ВБП була значно більшою у 2-й групі, ніж у 3-й (9,7 проти 6,1 міс; ВР 0,59; 95% ДІ 0,37-0,94; рис. 5). При наявності делеції EGFR в зоні 19 чи мутації L858R медіана ВБП була більшою у пацієнтів групи АВСР порівняно з хворими, які приймали комбінацію ВСР (10,2 проти 6,9 міс; ВР 0,41; 95% ДІ 0,22-0,78). ЗВ у хворих з метастазами у печінці також була значно кращою у 2-й групі порівняно з 3-ю (рис. 6).

Медіана ВБП у всіх субпопуляціях була кращою у пацієнтів, які приймали АВСР, ніж у хворих групи ВСР. Оцінка ЗВ у популяції ІТТ-ВТ показала зростання медіани ЗВ до 19,8 міс у 2-й групі проти 14,9 міс у 3-й групі (ВР 0,76; 95% ДІ 0,63-0,93). Обнайдливим є те, що

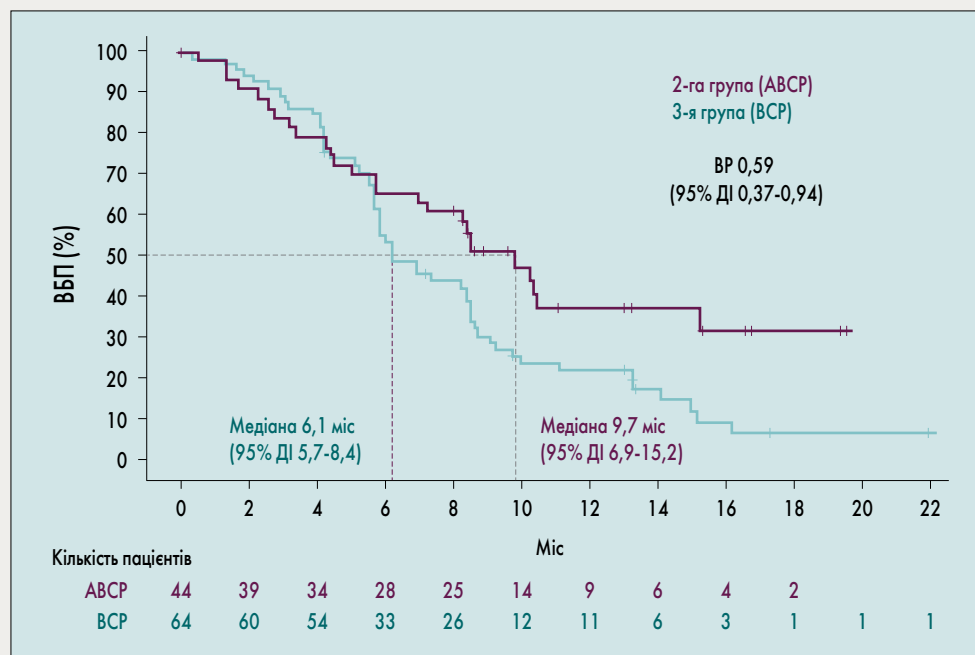


Рис. 5. ВБП у пацієнтів з мутаціями EGFR+/ALK+

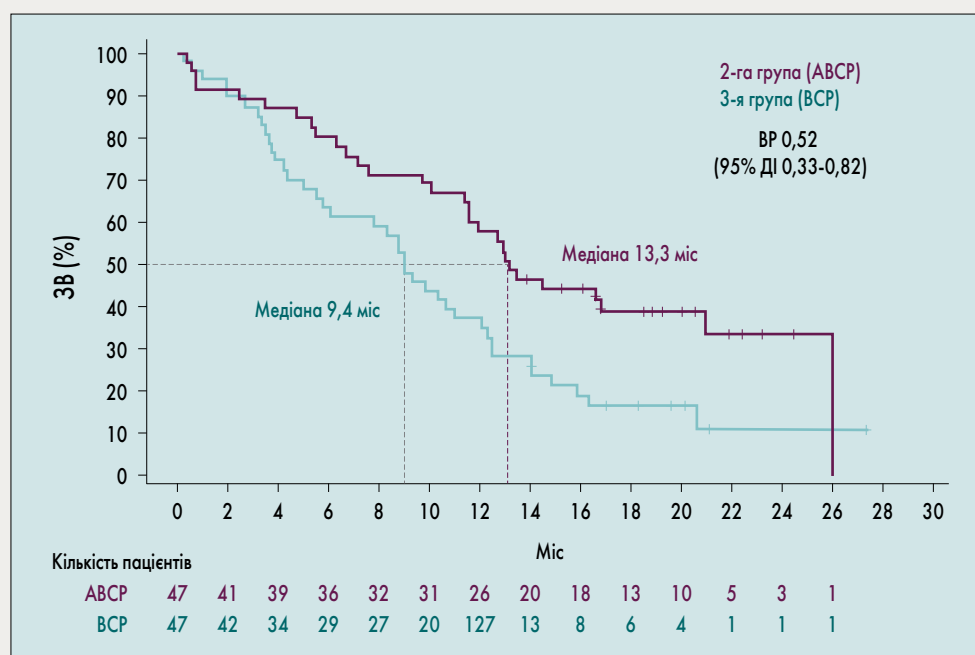


Рис. 6. ЗВ у пацієнтів з метастазами у печінці

у пацієнтів 2-ї групи з EGFR+/ALK+ ще не отримані результати щодо ЗВ (медіана ЗВ у 3-й групі складала 17,5 міс). Дані щодо безпеки комбінацій АВСР та ВСР у процентному співвідношенні між групами майже не відрізняються.

Отже, IMpower150 — це перше клінічне дослідження III фази з використанням препарату **Тецентрик®**, яке продемонструвало статистично та клінічно значущу перевагу щодо ВБП і ЗВ в 1-й лінії терапії майже у всіх групах пацієнтів з неплазмодітним НДРЛ, включаючи хворих з мутаціями EGFR+/ALK+, PD-L1 негативним статусом та метастазами в печінці.

У дослідженні IMpower 130 у популяції ІТТ-ВТ було встановлено кращу медіану ЗВ у групі лікування препаратом **Тецентрик®** у поєднанні з карбоплатином та наб-паклітакселом (в Україні не зареєстрований), ніж у групі атезоліумабу, карбоплатину та паклітакселу (18,6 проти 13,9 міс; ВР 0,79; 95% ДІ 0,64-0,98; p=0,033).

На підставі отриманих результатів клінічних досліджень у 2019 р. препарат **Тецентрик®** схвалений для 1-ї лінії лікування у комбінації з бевацизумабом, паклітакселом і карбоплатином при метастатичному неплазмодітному недрібноклітинному раку легені без геномних пухлинних аберацій EGFR або ALK. У пацієнтів з EGFR- або ALK-геномними пухлинними абераціями до отримання препарату **Тецентрик®** повинно спостерігатися прогресування захворювання на фоні терапії, що схвалена для НДРЛ з такими абераціями. Комбінація препарату

Тецентрик® з наб-паклітакселом і карбоплатином затверджена FDA як 1-ша лінія терапії пацієнтів з метастатичним неплазмодітним НДРЛ та відсутністю мутацій EGFR чи транслокацій ALK. Також рекомендовано застосовувати атезоліумаб як 1-шу лінію лікування у комбінації з карбоплатином та етопозидом у дорослих пацієнтів з дрібноклітинним раком легені у поширеній стадії.

Про інноваційні соціально спрямовані програми розповів менеджер з роботи з ключовими клієнтами компанії Roche Євген Салко. Зокрема, він представив програму підтримки пацієнтів «2+3», згідно з якою у хворих є можливість придбати 2 упаковки препарату **Тецентрик®** за повну вартість та 3 — за акційною ціною за умовами програми. Доповідач наголосив на необхідності застосування цього лікарського засобу 1 раз на 3 тижні згідно з інструкцією до моменту прогресування захворювання чи розвитку клінічної непереносимості.



Підготували Ілона Цюпа та Ірина Неміш

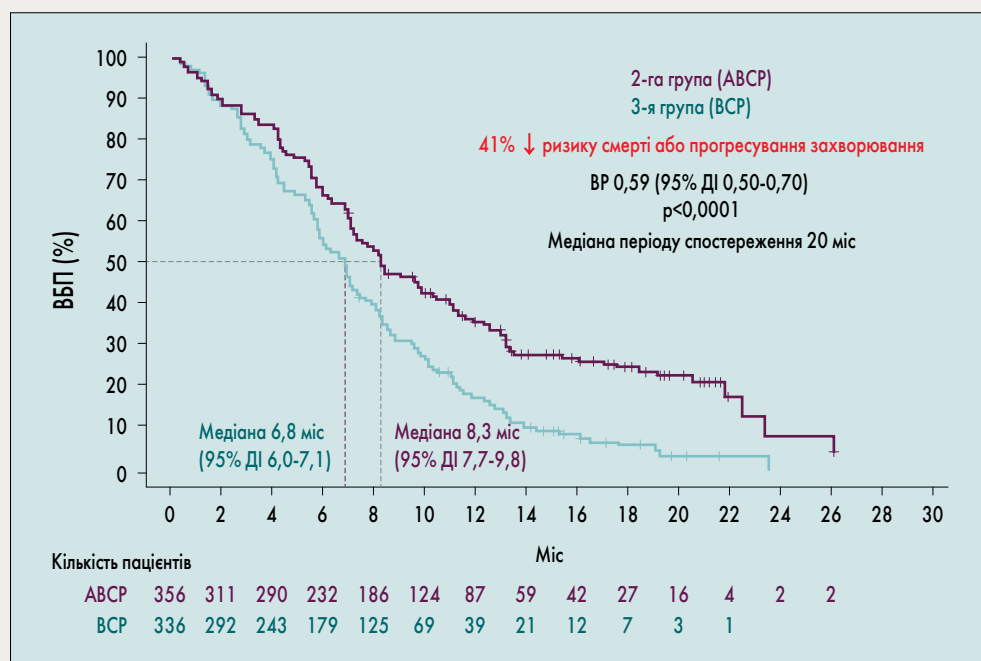


Рис. 4. ВБП у пацієнтів популяції ІТТ-ВТ (2-га та 3-я групи)

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

Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України
- О.Я. Бабак**, д. мед. н., професор, Харківський національний медичний університет
- Ю.В. Вороненко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика
- Д.Ф. Глузман**, д. мед. н., професор, завідувач відділу імуноцитохімії та онкогематології Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України
- І.І. Горпинченко**, д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології
- Д.І. Заболотний**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент 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, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України
- О.О. Колесник**, д. мед. н., Національний інститут раку
- В.В. Корпачов**, д. мед. н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- І.І. Лісний**, д. мед. н., завідувач науково-дослідного відділення анестезіології та інтенсивної терапії 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. Пасєчнікова**, 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 лабораторії промислової токсикології та гігієни праці 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, академік НАМН України, президент НАМН України
- В.П. Черних**, д. фарм. н., д. хім. н., професор, член-кореспондент НАН України
- В.Ф. Чехун**, д. мед. н., професор, академік НАН України, директор Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України
- А.А. Шудрак**, д. мед. н., Національний інститут 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 № 0297.
Наклад 12 000 прим.
Юридично підтверджений наклад.

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

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

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

АНОНС



Шановні лікарі, науковці та партнери!

Згідно з Постановою КМУ «Про запобігання поширенню на території України гострої респіраторної хвороби COVID-19, спричиненої коронавірусом SARS-CoV-2» від 11.03.2020 р. Національний інститут раку повідомляє, що

XIV Конгрес онкологів та радіологів України,
присвячений 100-річчю Національного інституту раку,
запланований на 26-27 листопада 2020 року,
перенесений
на квітень-травень 2021 року

Місце зустрічі
НСК «Олімпійський» (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

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

ІХ МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС
ВІРОВАДЖЕННЯ СУЧАСНИХ ДОСЯГНЕНЬ МЕДИЧНОЇ НАУКИ У ПРАКТИКУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Конгрес введено до Реєстру Тітліл, конгресів, симпозіумів і науково-практичних конференцій, які проводитимуться у 2020 році, затвердженому НАМН та МОЗ України.
Учасники науково-практичних заходів Конгресу отримають 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: ЛМТ, ЕА, ЕА

Генеральний партнер: Canon

Офіційний партнер: ACCO International

НОВЕ МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ ФОРУМУ

16–18 вересня 2020 року

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

ВСЬО СПЕКТР ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІО 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 ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ

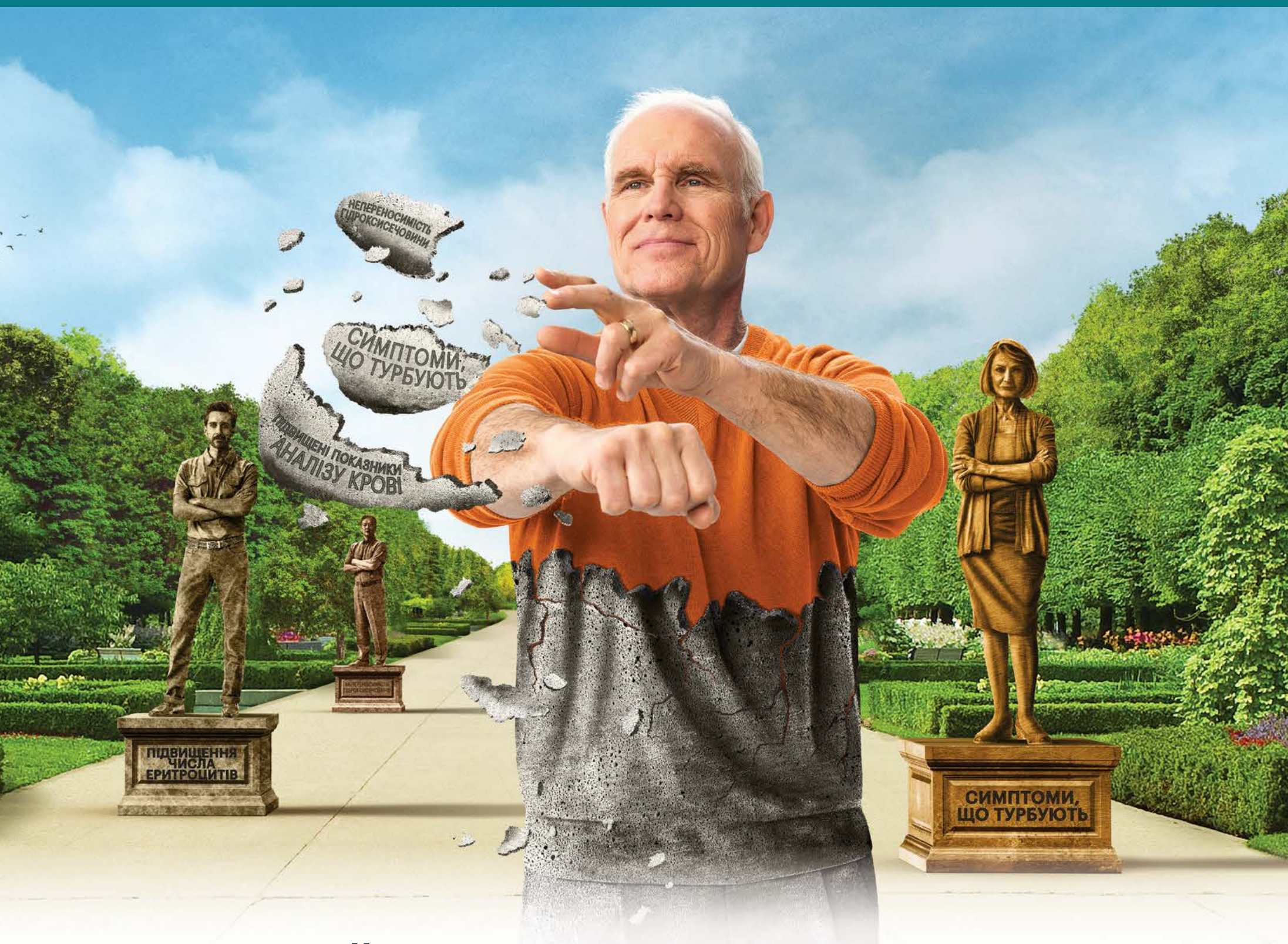
З питань участі у виставках:
☎ +380 (44) 206-10-16
✉ med@lmt.kiev.ua

З питань участі у Конгресі:
☎ +380 (44) 206-10-99
✉ info@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA

ДЖАКАВІ® затверджений

для лікування істинної поліцитемії у дорослих пацієнтів з резистентністю або непереносимістю гідроксисечовини¹



Комплексний контроль клінічного перебігу істинної поліцитемії^{2, 3}

 **ДЖАКАВІ®**
руксолітиніб

ДЖАКАВІ. Важливо. Перед призначенням лікарського засобу слід ознайомитися з інструкцією з медичного застосування лікарського засобу. **Склад.** Діюча речовина ruxolitinib; 1 таблетка містить 5, 15 або 20 мг руксолітинібу (у формі фосфату). **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Код АТС L01XE18. **Показання.** Мієлофіброз. Лікування захворювань, пов'язаних зі спленомегалією, або симптомів первинного мієлофіброзу (також відомого як хронічний ідіопатичний мієлофіброз) у дорослих пацієнтів, мієлофіброзу внаслідок істинної поліцитемії чи мієлофіброзу внаслідок есенціальної тромбоцитемії. Істинна поліцитемія. Лікування істинної поліцитемії у дорослих пацієнтів з резистентністю або непереносимістю гідроксисечовини. **Дозування.** До початку терапії необхідно зробити загальний аналіз крові, включаючи диференційний підрахунок лейкоцитів. Показники загального аналізу крові, включаючи диференційний підрахунок лейкоцитів, необхідно контролювати кожні 2-4 тижні, а потім – за клінічними показаннями до стабілізації показників крові. Рекомендована початкова доза становить 15 мг двічі на добу для пацієнтів з кількістю тромбоцитів у діапазоні між 100 000/мм³ і 200 000/мм³ і 20 мг двічі на добу для пацієнтів з кількістю тромбоцитів >200 000/мм³. Немає достатньої інформації про застосування препарату пацієнтам з кількістю тромбоцитів у діапазоні між 50 000/мм³ і 100 000/мм³. Максимальна рекомендована початкова доза для таких пацієнтів становить 5 мг двічі на добу; дозування препарату слід підбирати з обережністю. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. **Побічні реакції.** Дуже часто: інфекції сечовивідних шляхів; анемія; тромбоцитопенія; нейтрофілія; кровотечі (будь-які, в тому числі внутрішньочерепні крововиливи, кровотечі шлунково-кишкового тракту, синці, носові кровотечі, кровотечі після проведення процедур та ін., гематурія); збільшення маси тіла; гіперхолестеринемія; запаморочення; головний біль; підвищений рівень аланінамінотрансферази; підвищений рівень аспартатамінотрансферази. Часто: оперізувальний герпес; внутрішньочерепні крововиливи; кровотечі шлунково-кишкового тракту; метеоризм. Нечасто: туберкульоз. **Упаковка.** 14 таблеток у блістері, по 4 блістери в коробці з картону пакувального. 60 таблеток у флаконі. По 1 флакону в коробці з картону пакувального. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Реєстраційне посвідчення** № UA/13456/01/01; UA/13456/01/02; UA/13456/01/03. Наказ № 1820 МОЗ України від 16.08.2019.

Література. 1. Інструкція з медичного застосування препарату. 2. Vannucchi A.M., Kiladjian J.J., Griesshammer M. et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. N Engl J Med. 2015; 372(5):426-435. 3. www.jakavi.com

Використані зображення не є зображеннями реальних пацієнтів. Інформація призначена для ознайомлення зареєстрованих/ідентифікованих фахівців сфери охорони здоров'я в межах спеціалізованих семінарів, конгресів та/або симпозіумів на медичну тематику. Поширення цієї інформації будь-якими способами, які дають доступ до неї невизначеному колу людей, заборонено.

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, м. Київ, пр-т Степана Бандери, 28А (літера Г). Тел.: +38 (044) 389 39 30, факс: +38 (044) 389 39 33.

UA/JAK/03.2020/03/32803

Douglas Tremblay, Myron Schwartz, Richard Bakst та ін.

Сучасне лікування спленомегалії у пацієнтів з мієлофіброзом

Мієлопроліферативні новоутворення (МПН), при яких не виявляється філадельфійська хромосома (Ph-негативні МПН), включають есенціальну тромбоцитемію, істинну поліцитемію та мієлофіброз (МФ). Ці захворювання клінічно характеризуються системними симптомами, схильністю до тромбозу та розвитком спленомегалії, яка може мати різний ступінь вираженості [1]. Спленомегалія рідко зустрічається при есенціальній тромбоцитемії, проте вона виявляється приблизно у третини пацієнтів з істинною поліцитемією та ще частіше – у хворих з МФ [2]. При цьому саме у пацієнтів з МФ особливо поширена масивна спленомегалія [3, 4].

Симптоми, вторинні щодо спленомегалії, включають відчуття тиску та біль у лівому зовнішньому квадранті живота, біль у лівому плечі та раннє насичення, спричинене стисканням шлунка. Крім того, масивна спленомегалія може призводити до портальної гіпертензії. У пацієнтів з МФ може також відзначатися тромбоз вісцеральних вен, печіноковий екстрамедулярний гемопоєз та облітераційна портальна венопатія [5, 6]. Масивна спленомегалія також може призводити до стиснення порожнистої вени/клубових вен, внаслідок чого виникає набряк нижньої кінцівки. Крім того, типовою є клітинна секвестрація, що призводить до поглиблення наявних цитопеній і може ще більше обмежувати можливості лікування [7]. У деяких випадках за значної вираженості спленомегалії можуть утворюватися ділянки ішемії з подальшим розвитком інфарктів селезінки, що супроводжуються больовим синдромом [8]. Негативний вплив спленомегалії на загальну якість життя пацієнтів з МФ підтверджений результатами масштабного опитування, згідно з якими зменшення розміру селезінки було визначено одним із п'яти провідних завдань лікування [9].

На сьогодні основою фармакологічного лікування спленомегалії при МФ є застосування інгібіторів янус-кінази (JAK1/2), таких як руксолітиніб та нещодавно схвалений федратиніб. Ці пероральні препарати мають доведену ефективність у зменшенні розмірів селезінки, і саме вони фундаментально змінили підхід до вирішення проблеми спленомегалії при МФ [17–20]. Тим не менше приблизно 15% пацієнтів терапія інгібіторами JAK2 не може бути призначена через виражену тромбоцитопенію ($<50 \times 10^9/\text{л}$) [21]. Крім того, у багатьох пацієнтів розвивається рефрактерність до інгібіторів JAK2. Через це наразі активно вивчаються й інші можливості симптоматичного лікування спленомегалії у пацієнтів з МФ.

У цьому огляді описані переваги та обмеження застосування інгібіторів JAK2 при спленомегалії, а також інші методи терапії та можливості оперативного лікування. Також запропонований алгоритм оптимального лікування симптомної спленомегалії у пацієнтів з МПН.

Традиційна циторедуктивна терапія

Для пацієнтів з симптомною спленомегалією доступно декілька видів лікування, які продемонстрували свою ефективність у зменшенні розмірів селезінки. До появи інгібіторів JAK2 як засоби терапії при МФ вивчали декілька препаратів. Зокрема, як перша лінія циторедуктивної терапії при істинній поліцитемії та есенціальній тромбоцитемії часто застосовується гідроксисечовина. У пацієнтів з МФ гідроксисечовина зазвичай є препаратом резерву, що використовується при гіперпроліферативних станах (включаючи спленомегалію, лейкоцитоз і системні симптоми) у разі неможливості призначення інгібіторів JAK2.

Інгібітори JAK1/2

Найбільш ефективним фармакологічним інструментом зменшення розмірів селезінки при МФ є інгібування JAK2. Механізм, що лежить в основі зменшення розмірів селезінки на тлі застосування інгібіторів JAK2, вивчений недостатньо. Він може бути пов'язаний з пригніченням опосередкованої JAK2 міграції гемопоетичних стовбурових клітин через сигнальний шлях CXCL12/CXCR4 [37]. Руксолітиніб є інгібітором JAK1/2, який у 2011 р. був схвалений Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) для лікування МФ, а пізніше отримав схвалення і для лікування істинної поліцитемії при відсутності відповіді на терапію гідроксисечовиною або при

її непереносимості [45]. Схвалення застосування руксолітинібу при МФ базувалося на результатах опорних досліджень COMFORT. Ці два дослідження III фази проводилися за участі пацієнтів з МФ (захворювання проміжного або високого ризику). У дослідженні COMFORT I пацієнтів рандомізовано розподіляли у групу прийому руксолітинібу або плацебо, а у дослідженні COMFORT II руксолітиніб порівнювали з найкращою доступною терапією (НДТ). В обох дослідженнях встановили ефективність руксолітинібу у покращенні стандартизованих показників бальної оцінки симптомів через 24 тижні лікування [17, 18].

У дослідженні COMFORT I застосування руксолітинібу сприяло зменшенню об'єму селезінки в середньому на 31,6% на 24-му тижні лікування, у той час як у хворих в групі плацебо селезінка навпаки збільшилася (в середньому на 8,5%). Первинна кінцева точка – зменшення об'єму селезінки (ЗОС) на $\geq 35\%$ (ЗОС 35%) – була досягнута у 41,9% пацієнтів у групі лікування руксолітинібом порівняно з 0,7% у групі плацебо [17]. Досягнуте зменшення селезінки виявилось стійким – середня тривалість відповіді склала 168,3 тижня при тривалому подальшому спостереженні [46]. Аналогічні результати спостерігалися у дослідженні COMFORT II, у якому відзначалося середнє зменшення селезінки на 29,2% через 24 тижні лікування в групі руксолітинібу порівняно з її збільшенням на 2,7% в групі НДТ. ЗОС 35% було досягнуто у 32% пацієнтів, які отримували лікування руксолітинібом, порівняно з 0% в групі НДТ [18]. Через 5 років 53,4% пацієнтів, які отримували руксолітиніб, у підсумку досягли кінцевої точки ЗОС 35% при середній тривалості спостереження 3,2 року [47]. В обох дослідженнях покращення клінічного перебігу спленомегалії спостерігалося протягом 1 місяця прийому руксолітинібу, і з часом відбувалося подальше покращення протягом 48 тижнів періоду спостереження. Важливо, що відповідь на терапію руксолітинібом з боку селезінки є дозозалежною – при застосуванні вищих доз препарату досягається більш значний ефект [48].

Апостеріорний (*post hoc*) об'єднаний аналіз результатів досліджень COMFORT засвідчив, що у тих пацієнтів, у яких вдалося досягти зменшення об'єму селезінки

як мінімум на 25%, відзначалася більш тривала виживаність порівняно з пацієнтами, у котрих не відбувалося зменшення органа або він збільшувався [49]. Руксолітиніб також здатний покращувати стан пацієнта при портальній гіпертензії шляхом зменшення кровотоку у селезінковій артерії та прямого вазодилатаційного впливу на внутрішньопечінокові синусоїди.

Хоча початковий рівень відповіді на терапію руксолітинібом є високим, з часом у пацієнтів розвивається його непереносимість або прогресує спленомегалія. Тривале подальше спостереження за пацієнтами у дослідженнях COMFORT I та II продемонструвало, що через 3 роки приблизно 50% хворих більше не отримували терапію руксолітинібом [23]. У пацієнтів, які припиняють терапію руксолітинібом, прогноз є невтішним: в одному дослідженні повідомлялося, що медіана загальної виживаності складала лише 14 місяців [24].

Спленектомія

До впровадження терапії інгібіторами JAK2 з метою тимчасового полегшення симптоматики, пов'язаної зі спленомегалією, зазвичай виконували спленектомію. Сьогодні спленектомія все ще залишається важливою терапевтичною стратегією для пацієнтів, які мають рефрактерність до інгібіторів JAK1/2 або їх непереносимість, а також для хворих з масивною симптомною спленомегалією. Однак ключовим фактором успіху втручання є ретельний відбір пацієнтів, яким може бути проведена ця операція.

Опромінення селезінки

У тих пацієнтів, яким не може бути виконане оперативне втручання через незадовільний функціональний статус, потенційним варіантом лікування може бути опромінення селезінки. Як відомо, селезінка є дуже радіочутливим органом, що зумовлює ефективність навіть низькодозового опромінення. Однак опромінення селезінки може призводити до багатьох ускладнень, зокрема, до виникнення значної мієлосупресії, яка часто призводить до поглиблення асоційованих із захворюванням анемії та тромбоцитопенії, а також до розвитку нейтропенії. Про тяжкі та тривалі цитопенії повідомлялося у 26% пролікованих пацієнтів; у 16% вони призвели до смертельної кровотечі або

сепсису [75]. Крім того, подальше погіршення клінічної картини може виникати через значні прояви гастроінтестинальної токсичності (в тому числі нудоту та діарею).

Часткова емболізація селезінкової артерії

Часткова емболізація селезінкової артерії (ЧЕСА) виконується на тлі антибіотикопрофілактики та супроводжується значно менш вираженими ускладненнями, ніж повна емболізація. Крім того, при такому підході зберігається тканина селезінки та відповідно – її функція [79]. У рандомізованому дослідженні з оцінювання ефективності спленектомії порівняно з ЧЕСА у пацієнтів із цирозом печінки та спленомегалією ЧЕСА сприяла зменшенню тривалості госпіталізації, меншій частоті трансфузій та меншій вираженості больового синдрому після процедури, ніж у пацієнтів, яким виконували спленектомію [80].

Контрольована емболізація селезінкової артерії проводиться за допомогою мікросфер, желатинової губки, яка розсмоктується, судинних заглушок або рідких емболізуючих речовин.

На практиці основним обмеженням ЧЕСА є постемболізаційний синдром, який характеризується вираженим болем у лівому верхньому квадранті живота та часто потребує внутрішньовенного введення знеболювальних засобів, інфузійних розчинів і госпіталізації. Крім того, після ЧЕСА можуть виникати такі ускладнення, як абсцес селезінки, тромбоз портальної вени, утворення плеврального випоту та збільшення вираженості асцити.

Висновки та рекомендації

Симптомна спленомегалія залишається складним клінічним сценарієм, з яким стикаються лікарі при веденні пацієнтів з МФ. Нижче наведено клінічний алгоритм лікування симптомної спленомегалії у пацієнтів з МФ (рис.).

Пацієнти, яким може проводитися терапія інгібіторами JAK2 (тобто з адекватною кількістю тромбоцитів), мають спершу отримувати лікування доступними препаратами – руксолітинібом або федратинібом. Що стосується пацієнтів, які не розглядаються як кандидати на стартову терапію інгібіторами JAK2 або за їх неефективності, то для них має бути розглянута можливість участі у клінічних дослідженнях. У пацієнтів, які не можуть бути включені у клінічні дослідження, хірургічне видалення селезінки є лікуванням першого вибору. У пацієнтів, які не є кандидатами на хірургічне втручання (незадовільний функціональний статус або конкуруючі супутні захворювання), мають розглядатися можливості опромінення селезінки або ЧЕСА залежно від вибору фахівців та пацієнтів з урахуванням співвідношення між очікуваною користю та ризиком. Наприклад, пацієнту з високою ймовірністю розвитку постемболізаційного синдрому (похилий вік або значне виснаження) варто рекомендувати опромінення селезінки. Однак для пацієнта, який вже має вкрай виражену цитопенію, більш прийнятною може бути ЧЕСА.

Таким чином, сучасне ведення спленомегалії при МФ фундаментально змінилося протягом останнього десятиріччя та продовжує швидко еволюціонувати.

Стаття друкується у скороченні.

Повний список літератури, що включає 86 джерел, знаходиться в редакції.

Tremblay D., Schwartz M., Bakst R. et al. Modern management of splenomegaly in patients with myelofibrosis. *Ann Hematol.* 2020. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04069-4>.

Переклала з англ. **Олена Зотова**

Більше матеріалів тут:

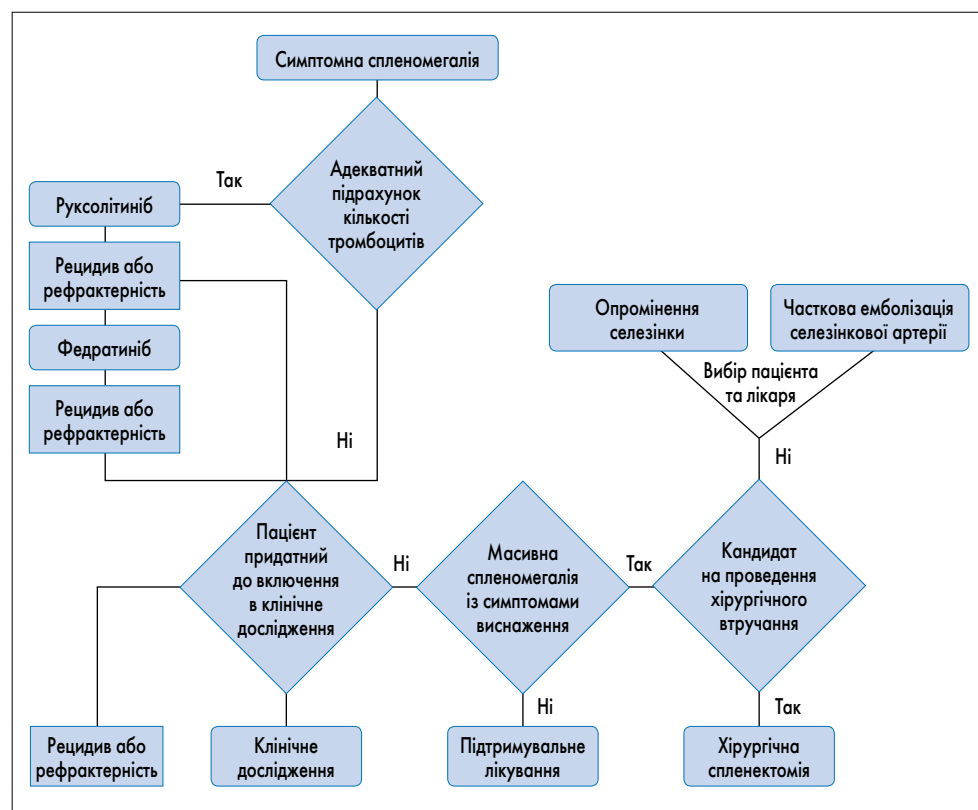


Рис. Практичний алгоритм лікування спленомегалії при МФ

А.А. Ковалев, д. мед. н., профессор, заведующий кафедрой онкологии
ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МОЗ Украины»

Наследственный рак органов желудочно-кишечного тракта

Выделение такого гена означало бы выход из пещеры на свет...

Роберт Вайнберг



А.А. Ковалев

В предыдущем номере была опубликована статья, посвященная семейному и наследственному раку молочной железы. Сегодня мы продолжаем обсуждать тему наследственных опухолей на примере рака органов желудочно-кишечного тракта (желудка, толстой кишки и поджелудочной железы).

Наследственный рак желудка

Сегодня принято считать, что наследственный рак составляет не менее 10% от всех злокачественных опухолей желудка.

Известно, что от наследственного рака желудка умер Наполеон Бонапарт, его отец Карл Бонапарт и родная сестра Мария Бонапарт (Боргезе). Предрасположенность к наследственному раку желудка передается геном *CDH1*, который кодирует белок E-cadherin. Этот белок участвует в поддержании эпителиальной архитектуры тканей и сохраняет клеточную адгезию.

Мутации в *CDH1* ассоциированы с развитием особого типа карциномы — диффузного перстневидно-клеточного рака желудка (linitis plastica), пожизненный риск возникновения которого при наличии генетической аномалии у мужчин составляет 70%, у женщин — 55%. При усеченном (truncated) типе гена *CDH1* у женщин также имеется риск развития долькового рака молочной железы (РМЖ) на уровне 40%, о чем было подробно написано в предыдущей статье. Риск развития рака другой локализации при этой мутации неясен.

Роль мутации *CDH1* в передаче предрасположенности к наследственному раку желудка хорошо видна на следующем клиническом примере, который приведен в материалах образовательного портала Европейского общества медицинской онкологии (ESMO).

У 35-летней женщины диагностирован клинически ранний дольковый рак молочной железы (pT1cN0G2 ER+, PgR+, HER2-, Ki67 — 17%). Анамнез рака в этой семье отягощен: мать заболела и умерла от РМЖ в 43 года, дядя по материнской линии умер в 37 лет от рака желудка, бабушка также умерла от рака желудка в возрасте 50 лет.

В связи с молодым возрастом начала заболевания и семейной историей рака женщине было проведено генетическое тестирование. Обнаружена мутация *CDH1* и отсутствие мутаций *BRAF1/2*. Это позволило исключить у нее наследственный *BRAF*-ассоциированный тип РМЖ. Пациентке выполнена радикальная мастэктомия и назначено адъювантное лечение агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона и тамоксифеном в течение 5 лет. Из-за наличия мутации *CDH1* на протяжении 3 лет после мастэктомии женщине ежегодно проводили скрининговую эндоскопию и биопсию желудка с целью обнаружения возможной карциномы. Во всех случаях результат был отрицательным.

Несмотря на полное отсутствие жалоб и отрицательные результаты обследования, женщина сама настояла на выполнении ей профилактической тотальной гастрэктомии. При послеоперационном гистологическом исследовании в удаленном желудке был обнаружен инвазивный перстневидно-клеточный рак стадии IA, pT1cN0G2.

Родным братьям пациентки провели молекулярное тестирование, оба оказались носителями мутации *CDH1*. У 38-летнего брата путем гастроскопии был обнаружен перстневидно-клеточный рак желудка. Выполнена гастрэктомия (гистологическое заключение — pT1aPn0G2, стадия IA).

Второму 30-летнему брату также провели гастроскопию, однако результаты биопсии оказались отрицательными. Несмотря на это пациент настоял на выполнении профилактической тотальной гастрэктомии. В послеоперационном материале удаленного желудка при гистологическом исследовании признаков опухоли не обнаружено.

Данное наблюдение не только демонстрирует современные возможности профилактической онкологии, основанной на проведении молекулярного профилирования генов наследственного рака, но и ставит ряд конкретных клинических вопросов.

Кому показано проведение генетического тестирования при подозрении на наследственный рак желудка?

Обязательное тестирование (включая родственников 1-й и 2-й степени родства) проводят в семьях, в которых имеется следующий анамнез:

- наличие двух случаев рака желудка в семье, независимо от возраста заболевших (один подтвержденный диффузный рак желудка);
 - один случай диффузного рака желудка в возрасте младше 40 лет;
 - один случай диффузного рака желудка и долькового РМЖ у одного члена семьи в возрасте младше 50 лет.
- Семьи, в которых крайне желательно провести тестирование для определения риска развития наследственного рака желудка:
- случай двустороннего долькового РМЖ у одного члена семьи;
 - два или более случаев долькового РМЖ в семье в возрасте младше 50 лет;
 - сочетание диффузного рака желудка и незаращения губы/неба у одного члена семьи;
 - выявление перстневидных клеток *in situ* при гастробиопсии.

С какого члена семьи нужно начинать генетическое тестирование?

Генетические тесты в семье нужно начинать с заболевшего. Не следует проводить профилактические исследования у всех здоровых членов семьи. Если мутация гена у заболевшего будет найдена, тестированию должны подвергаться все родственники 1-й линии.

Если мутация гена не будет выявлена, дальнейшее тестирование в семье не проводится. В этом случае рак желудка следует рассматривать как семейный без характерной известной мутации.

Нужно ли выполнять профилактическую гастрэктомию всем членам семьи, у которых есть мутация *CDH1*, или достаточно ежегодно проводить серийную гастробиопсию?

Опыт свидетельствует, что проведение диагностической гастроскопии с биопсией внешне здоровой слизистой оболочки может позволить обнаружить раковые клетки в очень малом проценте случаев.

Внутрислизистая перстневидно-клеточная инвазивная карцинома или карцинома *in situ* может располагаться на крайне ограниченных участках слизистой оболочки между нормальными неизменными клетками (рис. 1).

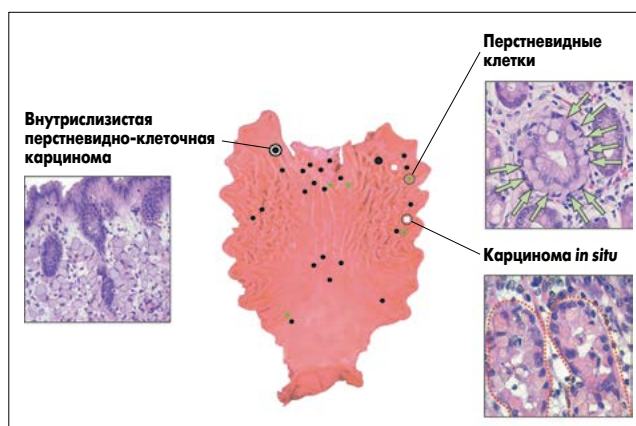


Рис. 1. Гистологическое исследование: внутрислизистая перстневидно-клеточная инвазивная карцинома и карцинома *in situ* на фоне неизмененных клеток слизистой оболочки (Oliveira et al. Lancet Oncology, 2015)

Строгой рекомендацией при обнаружении мутации *CDH1* у здорового человека с наличием рака в семейном анамнезе является выполнение полной гастрэктомии, а не проведение скрининговой гастробиопсии.

Какие рекомендации должны получить пациенты после выполнения профилактической гастрэктомии?

Поскольку мутация *CDH1* в 40% случаев ассоциирована с дольковым РМЖ и в 5% — с раком ободочной кишки, пациенты, перенесшие профилактическую гастрэктомию, должны проходить скрининг РМЖ с 30 лет и скрининг рака толстой кишки с 40 лет.

Кому показано генетическое консультирование при подозрении на наследственный рак желудка?

Перед молекулярным исследованием всем пациентам необходимо провести генетическое консультирование. Оно показано следующим категориям:

- пациентам младше 40 лет с установленным диагнозом диффузный рак желудка;
- лицам, имеющим в семье родственников с диффузным раком желудка;
- пациентам, имеющим в семье родственников младше 50 лет с дольковым РМЖ.

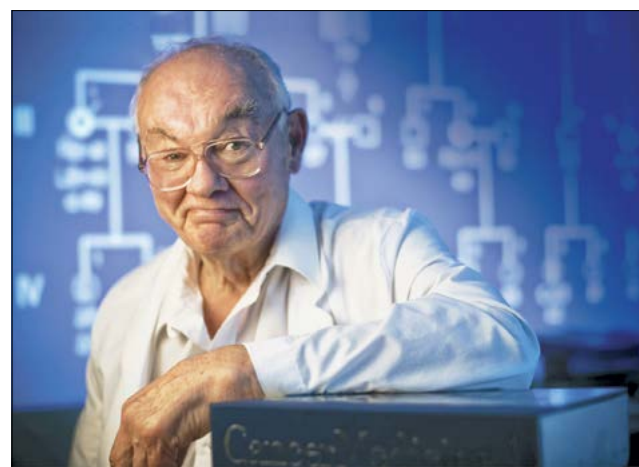
Другие генетические маркеры наследственного рака желудка

CDH1 — основной ген предрасположенности к наследственному раку желудка, однако существуют и другие редкие генетические аномалии. Описаны несколько семей с инактивацией гена *CTNNA1*, семьи с сочетанием аденокарциномы и проксимального полиποза желудка (GAPPS), семейный рак желудка кишечного типа (FIGC), причины которого не выявлены.

Клиническое значение имеет также атипичный рак желудка при других наследственных генетических синдромах — ювенильного полиποза (мутация *SMAD4*), Пейтца — Егерса (мутация *STK11*), Ли — Фраумени (мутация *TP53*).

Синдром Линча

Генри Линч, известный онколог из Небраски, описал многочисленные случаи рака в нескольких поколениях одной семьи. Члены этой семьи болели колоректальным раком (КРР), раком эндометрия, яичника, желудка, тонкой кишки, мочевых путей, поджелудочной железы, кожных желез и опухолями головного мозга. Этот опухолевый синдром был назван синдромом Линча.



Генри Линч

Клинически синдром Линча можно заподозрить в следующих случаях:

- в семье есть несколько близких родственников моложе 70 лет с раком ободочной кишки;
- КРР возникает в возрасте до 40 лет;
- у одного человека имеется синхронный первично-множественный рак ободочной кишки.

При развитии рака кишечника до 40 лет вероятность наличия у больного синдрома Линча повышается до 20%,

при развитии рака кишечника до 70 лет вероятность синдрома Линча невелика (1-2%). У 35% пациентов синдром Линча может быть заподозрен клинически на основании семейного анамнеза.

Молекулярной основой синдрома является микросателлитная нестабильность (MSI). Ее можно выявить с помощью иммуногистохимического исследования опухолевой ткани. Согласно обновленным рекомендациям Национальной онкологической сети США (2017), во всех случаях метастатического рака ободочной кишки должны быть проведены исследования на дефицит MMR и наличие MSI.

У больных с неметастатическим раком толстой кишки тест MSI следует проводить согласно рекомендациям Bethesda:

- если КРР диагностирован в возрасте до 50 лет;
- при наличии синхронных или метакронных опухолей в кишечнике;
- при наличии рака кишечника и сопутствующих внекишечных опухолей, независимо от возраста;
- если КРР диагностирован у пациента, у которого ранее в возрасте до 50 лет был выявлен внекишечный рак;
- если КРР диагностирован у пациента, у которого ранее, независимо от возраста, были обнаружены 1 или 2 внекишечные опухоли.

Опухоли при синдроме Линча ассоциированы с мутациями зародышевой линии в генах *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *EPCAM* и *PMS2*. Распространенность таких мутаций в общей популяции составляет 0,4%.

Риск развития рака отличается в зависимости от мутации различных генов. Пожизненный риск при мутации *PMS2* повышен на 15-20%, *MSH6* — на 30-70%, *MSH2* — на 40-80%, при мутации *MLH1* — на 40-80%. Чаще всего при таких аномалиях развивается КРР (60-70%) и рак эндометрия (30-70%).

Доля синдрома Линча составляет 5% от всех случаев рака ободочной кишки, он имеет свои особенности. Обычно синдром Линча возникает в молодом возрасте (в среднем до 40-45 лет), характеризуется быстрым прогрессированием от аденомы до рака, первично-множественным синхронным и метакронным поражением и сочетанием с экстраколитическим раком (в первую очередь раком эндометрия).

Постановка диагноза синдром Линча важна как для пациента, поскольку это влияет на тактику лечения, так и для его наследников, поскольку с помощью профилактических мероприятий можно предотвратить развитие опухолей.

Тактика лечения при синдроме Линча может быть продемонстрирована на примере следующего клинического случая.

У 27-летней женщины был диагностирован рак правой половины ободочной кишки с метастазами в печени и брюшине — T3N2M1 (her, per), аденокарцинома G2. Имеется отягощенный семейный анамнез — мать и бабушка умерли от рака кишечника и рака эндометрия. Учитывая молодой возраст заболевшей и семейный анамнез рака, было проведено молекулярное профилирование. Обнаружена germline *MLH1* мутация и MSI+, что позволило установить диагноз синдрома Линча. 7-летняя дочь больной также оказалась носителем мутации *MLH1*.

Из-за распространенности опухолевого процесса хирургическое лечение не было показано. Стандартные химио- и таргетная терапия были неэффективны. Учитывая наличие MSI+, больной была назначена анти-PD-L1 иммунотерапия (основание — результаты исследований KEYNOTE-164, KEYNOTE-158 и рекомендации Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США), что позволило контролировать течение заболевания без прогрессирования на протяжении 2,5 года.



Какие рекомендации должна получить дочь, унаследовавшая патологическую мутацию *MLH1*?

Клинически рак при синдроме Линча выявляют после достижения репродуктивного возраста. Носители мутации должны получить следующие рекомендации:

- проведение колоноскопии каждые 1-2 года, начиная с 20-25 лет;
- проведение биопсии эндометрия каждые 1-2 года, начиная с 30-35 (определение CA-125 и выполнение трансвагинального ультразвукового исследования неэффективно);
- гастроскопия рекомендована в семьях с высокой распространенностью опухолей желудка или двенадцатиперстной кишки;
- для носителей мутации *MLH1* или *MSH2* рекомендована профилактическая гистерэктомия и овариэктомия в возрасте после 35 лет (если деторождение завершено);
- профилактическая колонэктомия при синдроме Линча не выполняется.

Наследственный полипоз кишечника

Наследственный полипозный синдром толстой кишки выявляют у 5% больных с опухолями ободочной кишки. В 2001 г. с этим синдромом ассоциировалась только одна мутация, ответственная за формирование наследственного рака, — APC. За последние 15 лет количество мутаций, ответственных за развитие полипозного рака кишечника, резко увеличилось, что позволило создать молекулярную классификацию этого синдрома.

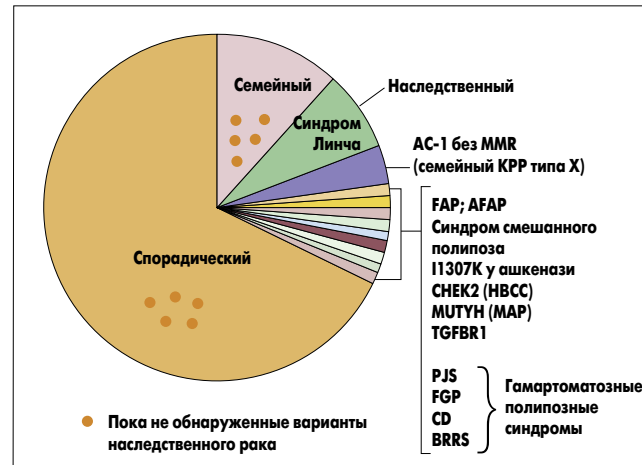


Рис. 2. Молекулярная классификация полипозного рака кишечника (Cancer. 2004; 100: 53-64)

Клинически принято различать аденоматозный полипоз кишечника (при наличии более 10 синхронных аденом), синдром Пейтца — Егерса (полипы желудка и кишечника), синдром ювенильного полипоза (более 5 ювенильных полипов), синдром зубчатого полипоза (20-30 зубчатых полипов).

Полипы кишечника (рис. 3) имеют разное морфологическое строение, частоту малигнизации, риск развития колоректальной карциномы и других злокачественных опухолей. При синдроме наследственного семейного полипоза повышен риск возникновения не только КРР, но и рака щитовидной железы, печени, десмоида и медуллобластомы. При синдроме Пейтца — Егерса часто развиваются рак желудка, двенадцатиперстной, тонкой кишки, яичника, шейки матки и яичка. Синдром ювенильного полипоза часто сочетается с КРР, раком желудка и тонкой кишки.



Рис. 3. Наследственный полипоз кишечника (собственное наблюдение патоморфологической лаборатории медицинского центра «Юлис», г. Запорожье)

Для некоторых синдромов наследственного кишечного полипоза характерны многочисленные внекишечные проявления: отставание в развитии, макроцефалия, остеомы, липомы, поражения кожи, пигментные изменения, разрастание десен, сосудистые мальформации, нарушение развития ногтей.

Из-за риска формирования опухолей кишечника пациентам с анамнезом и мутациями, ответственными за развитие наследственного полипоза, следует придерживаться следующих рекомендаций:

- проведение сигмоидоскопии следует начать в возрасте 12-14 лет;
- если аденомы не обнаружены, у носителей мутаций эндоскопию выполняют пожизненно;
- если характерные мутации не выявлены, наблюдение осуществляется с 40-летнего возраста каждые 2 года, позже — каждые 3-5 лет;
- если обнаружен аденоматоз кишечника, следует рекомендовать колэктомиию.

Наблюдение за пациентами с анамнезом и мутациями, ответственными за развитие наследственного полипоза, должно проводиться также из-за риска развития внекишечных опухолей. Рекомендации включают:

- выполнение гастроскопии с 20-25 лет каждые 5 лет (цель — обнаружение полипов желудка);

- проведение ультразвукового исследования шеи для скрининга аденом щитовидной железы;
- компьютерная томография брюшной полости — регулярно (диагностика десмоидных опухолей);
- капсульная эндоскопия — выявление аденом тонкой кишки.

Наследственный рак поджелудочной железы

Генетическими факторами риска развития рака поджелудочной железы (РПЖ) являются мутации *BRCA1,2*, *P16*, *ATM*, *STK11*, *PRSS1/PRSS2*, *SPINK1*, *PALB2*. Наиболее частой причиной наследственного РПЖ является мутация в гене *BRCA2*. Обнаружены множественные генетические полиморфизмы — *ABO*, *NR5A2*, *TERT*, *Pdx1*, *BCAR1*, *CTRB1*, *CTRB2*, *ZNRF3*, *LINC00673*, *ETAA1*, *TP63*, *SUGCT*. Приблизительно 10% пациентов с РПЖ имеют семейную историю рака. В 80% семей с анамнезом РПЖ генетические аномалии не выявлены.

РПЖ может быть частью некоторых наследственных синдромов. Наследственные синдромы, связанные с повышенным риском этого вида рака:

- наследственный синдром рака молочной железы и рака яичника;
- синдром семейной атипичной множественной меланомы;
- синдром Линча;
- семейный аденоматозный полипоз;
- синдром атаксии-телеангиэктазии;
- синдром Пейтца — Егерса;
- синдром наследственного панкреатита.

Самый высокий риск развития наследственного РПЖ имеют больные с синдромом Пейтца — Егерса (до 40%) и синдромом наследственного панкреатита (до 50%). К группе высокого риска возникновения наследственного РПЖ относятся следующие категории пациентов:

- лица с тремя или более кровными родственниками с РПЖ, по крайней мере с одним родственником 1-й степени;
- лица как минимум с двумя родственниками 1-й степени с РПЖ;
- пациенты с синдромом Пейтца — Егерса, независимо от семейного анамнеза РПЖ;
- носители мутации *CDKN2A/p16* с одним больным родственником 1-й степени;
- носители мутации *BRCA2* с одним больным родственником 1-й степени;
- носители мутации *PALB2* с одним больным родственником 1-й степени;
- носители *MMR* с синдромом Линча и одним больным родственником 1-й степени.

Следует учитывать следующие рекомендации по наблюдению за пациентами с высоким риском развития наследственного РПЖ:

- необходимо ежегодно проводить эндоскопическую ультрасонографию и/или магнитно-резонансную томографию;
- наблюдение следует начинать в возрасте 50 лет (или на 10 лет раньше, чем возраст самого младшего заболевшего родственника);
- у пациентов с наследственным панкреатитом или синдромом Пейтца — Егерса наблюдение начинают с 30 и 40 лет;
- у носителей мутаций профилактическая панкреатэктомия не выполняется (консенсус не достигнут);
- нет убедительных доказательств того, что скрининг связан с уменьшением заболеваемости и смертности от РПЖ.

Таким образом, наследственный рак органов желудочно-кишечного тракта представляет сложную гетерогенную группу онкологических заболеваний с характерной клинической картиной и прогнозом. Особенностью наследственного рака является риск развития метакронной опухоли в том же или другом органе.

Рекомендации по ведению пациентов с наследственным раком должны быть ориентированы не только на онкологических больных, но и на их родственников — здоровых носителей патологической мутации, что позволит предотвратить у них развитие наследственной злокачественной опухоли.

Современные технологии выявления генов наследственного рака, основанные на изучении полноценных панелей, а не одной мутации или SNP, позволяют с высокой достоверностью установить уровень риска развития заболевания.

В Украине следует более активно развивать программы генетического скрининга наследственного рака.

Л.В. Михальська, керівник центру, О.О. Яменко, лікар-онкогематолог, О.В. Килівник, лікар-гематолог, центр гематології та хіміотерапії гемобластозів та променевої терапії Клінічної лікарні «Феофанія» ДУС, м. Київ

Мієлома легких ланцюгів: клінічний випадок та огляд літератури

Множинна мієлома (ММ) – В-клітинна злоякісна неоплазія, яка характеризується збільшенням кількості монотипних плазматичних клітин у кістковому мозку (КМ), що асоціюється з наявністю моноклонального парапротеїну у сироватці крові або сечі, зниженням рівня нормальних імуноглобулінів і деструктивними змінами у кістках. Частка ММ складає близько 1% у структурі усіх злоякісних новоутворень та 10-15% – гемобластозів. Найчастіше захворювання діагностують в осіб віком 65-74 роки. За підрахунками Американського товариства раку, у 2019 р. лише у США могло бути діагностовано 32 110 нових випадків ММ та 12960 випадків смерті від цього захворювання. Основними факторами ризику розвитку ММ є похилий вік, генетична схильність, ожиріння, вплив іонізуючого випромінювання та деяких хімічних речовин. При ММ можуть уражатися різні органи, тому симптоми захворювання можуть значно варіювати. Лікування ММ швидко модифікується із впровадженням препаратів нових класів і новішого покоління: імуномодулювальних засобів, інгібіторів протеасом, моноклональних антитіл та інгібіторів гістондеацетилази. Пропонуємо читачам розгляд клінічного випадку й огляд міжнародних рекомендацій щодо діагностики, стадіювання та лікувальної тактики при множинній мієломі, розроблених на підставі результатів рандомізованих досліджень і клінічних рекомендацій Європейського товариства медичної онкології, інструкцій Національної онкологічної мережі США (NCCN), з використанням пошукового ресурсу PubMed.

Діагностика

Відповідно до рекомендацій NCCN [1], початкове діагностичне обстеження в усіх пацієнтів включає вивчення анамнезу та фізикальний огляд, а також загальний аналіз периферичної крові, аспіраційну біопсію і трепанобіопсію КМ.

Оцінювання стану кісткового мозку. З метою оцінювання рівня інфільтрації плазматичних клітин рекомендується проведення пункції кісткового мозку та біопсії для визначення кількісних та/або якісних аномалій плазматичних клітин КМ.

Цитогенетичні дослідження. Дослідження кісткового мозку при початковій діагностиці має включати хромосомний аналіз методом флуоресцентної гібридизації *in situ* (FISH), що виконується на плазматичних клітинах, отриманих шляхом пункції КМ.

На думку членів Групи спеціалістів з питань множинної мієломи NCCN, FISH-дослідження з метою прогностичного визначення плазматичних клітин має проводитися, як мінімум, на виявлення транслокацій t(4;14), t(14;16), делеції 17p13 і ампліфікації хромосоми (для ММ характерні del 13, del 17p13, t(4;14), t(14;16), ампліфікація 1q21); електрофорез з імунофіксацією сироватки (SIFE) – з метою отримання більш конкретної інформації про наявний тип М-протеїну. Оцінювання змін рівнів різних білків, зокрема М-протеїну, допомагає відстежити прогресування хвороби та відповідь на лікування. Імунофіксацію сироватки крові та сечі проводять для виявлення важких ланцюгів імуноглобуліну (IgG, IgA, IgM і легких ланцюгів каппа та лямбда). Виконують також візуалізаційні дослідження кісток, молекулярно-генетичне й інші дослідження.

У таблиці наведені критерії діагностики ММ відповідно до рекомендацій Міжнародної робочої групи з мієломи (IMWG).

Стадію хвороби в осіб із активною мієломою визначають за допомогою Міжнародної системи стадіювання (ISS) або системи стадіювання Дьюрі – Салмона. Система ISS ґрунтується на лабораторних показниках, які легко встановити (бета-2-мікроглобулін і альбумін сироватки).

Радіологічні обстеження. З метою оцінювання остеолітичних уражень рекомендується проведення оглядового радіологічного дослідження скелета або низькодозової комп'ютерної томографії (КТ) усього тіла. Остання більш чутлива при ідентифікації уражень кісток і є преференційним методом.

Множинна мієлома легких ланцюгів

Множинна мієлома легких ланцюгів, або мієлома Бенс-Джонса – це тип ММ, який зустрічається у 15-20% пацієнтів, характеризується продукцією тільки легких ланцюгів

каппа та лямбда. Легкі ланцюги мають менший розмір та вагу порівняно з тяжкими, завдяки чому можуть циркулювати в дрібних капілярах і таким чином відкладатися в нирках, нервових закінченнях або інших органах. Залежно від показників відкладення легких ланцюгів цей стан називається або амілоїдозом легких ланцюгів (AL-амілоїдозом), або хворобою відкладення легких ланцюгів.

Лікування при множинній мієломі

Тактика лікування пацієнтів з діагнозом множинна мієлома залежить від того, є пацієнт кандидатом на трансплантацію аутологічних стовбурових клітин (аутоТСК) чи ні. Кандидатами на аутоТСК є пацієнти з діагнозом активна множинна мієлома віком до 65 років з відсутністю протипоказань (тяжка супутня патологія).

Лікування хворих на ММ, які не є кандидатами на аутоТСК, розпочинається з терапії індукції (3 курси хіміотерапії), після чого оцінюють її ефективність. При отриманні мінімальної відповіді, стабілізації захворювання чи прогресуванні відбувається зміна режиму хіміотерапії (ХТ) або рекомендується участь у клінічних дослідженнях. При отриманні повної відповіді, часткової відповіді чи дуже доброї часткової відповіді курси ХТ продовжують до 6, після чого повторно оцінюють ефективність терапії з подальшим проведенням підтримувальної терапії та/або спостереженням.

Поліхіміотерапія (ПХТ) при ММ є основним методом лікування. Найпоширенішими та найбільш ефективними є схеми VRD (бортезоміб + леналідомід + дексаметазон),

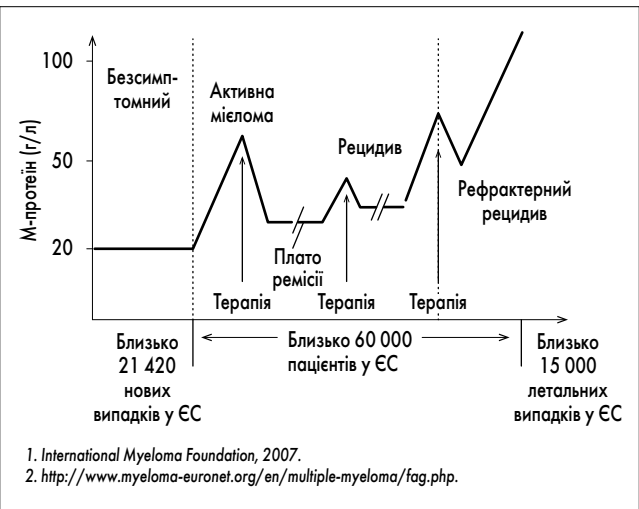


Рис. 1. Перебіг множинної мієломи

Таблиця. Критерії діагностики ММ за IMWG		
MGUS	ММ із млявим перебігом	Активна ММ
- М-протеїн <30 г/л - Моноклональні плазматичні клітини в КМ <10% - Невідповідність критеріям CRAB і SLiM	- М-протеїн ≥30 г/л (сироватка крові) або ≥500 мг/добу (сеча) - Плазматичні клітини в КМ ≥10-60% - Невідповідність критеріям CRAB і SLiM Ризик прогресування 73% протягом 15 років	- Активна проліферація плазматичних клітин ≥1 ознак SLiM-CRAB
SLiM: S (Sixty percents) – 60% моноклональних плазматичних клітин у КМ; Li – співвідношення легких ланцюгів (Light chains) ≥100 (каппа) або ≤0,01 (лямбда); M (MRI): зміни на МРТ (>1 літичного вогнища >5 мм у діаметрі)	CRAB: C (Calcium [elevated]) – гіперкальціємія (>2,65 ммоль/л, або >11,5 мг/дл); R (Renal failure) – ниркова недостатність (креатинін сироватки крові >177 мкмоль/л, або >2 мг/дл); A (Anemia) – анемія (гемоглобін <100 г/л або нижче нижньої межі норми більш ніж на 20 г/л); B (Bone lesions) – літичні ураження кісток, остеопороз	

MGUS – моноклональна гаммапатія невизначеного генезу; МРТ – магнітно-резонансна томографія.



Л.В. Михальська



О.О. Яменко



О.В. Килівник

VMP (бортезоміб + мелфалан + преднізолон), VTD (бортезоміб + дексаметазон + талідомід), VCD (бортезоміб + циклофосфамід + дексаметазон).

Клінічний випадок

Пацієнт О., 60 років, погіршення стану протягом 1 міс, коли з'явилися скарги на слабкість, нудоту, відразу до їжі, схуднення на 4 кг за 3 тижні. Під час лабораторного дослідження виявлено високий рівень креатиніну – 1059 мкмоль/л (норма не вище 106 мкмоль/л), калій – 5,6 ммоль/л (норма 5,1 ммоль/л), гемоглобін – 108 г/л (норма 140г/л), швидкість осідання еритроцитів – 36 мм/год (норма 15 мм/год), B2-MG мікроглобулін – 5,82 мг/л. За даними ультразвукового дослідження органів черевної порожнини та нирок патології не виявлено. За даними КТ скелета вогнищевої патології не виявлено. Проведено трепанобіопсію КМ.

Патогістологічний висновок та результати імуногістохімічного дослідження: гістологічна картина може відповідати плазмоцитомі.

Імуногістохімічне дослідження: Ki-67(SP6) – експресія позитивна 50%. CD20 (CD20 Ab-1; L26) – експресія до 10%. CD3 – експресія до 5%. CD68 (Macrophage Marker) Ab-3 (Clone KP1) – експресія негативна. CD138 Ab-2 (Clone MI 15) – експресія дифузно позитивна 50%. MUM1/IRF4(MUM1p) – експресія дифузно позитивна 40%. Плазматичні клітини Ab-1 (Clone LIV3G11) – експресія позитивна в плазмоциті. CD38 Ab-3 (Clone 38C03; same as SPC32) – експресія позитивна 30%. Легкі ланцюги каппа Ab-2 – експресія позитивна. Легкі ланцюги лямбда Ab-2 – експресія фонова. Амілоїд бета (BAM01) – експресія вогнищево позитивна. Антиген до епітеліальної мембрани EMA Ab-3 (Clone E29) – експресія вогнищево позитивна.

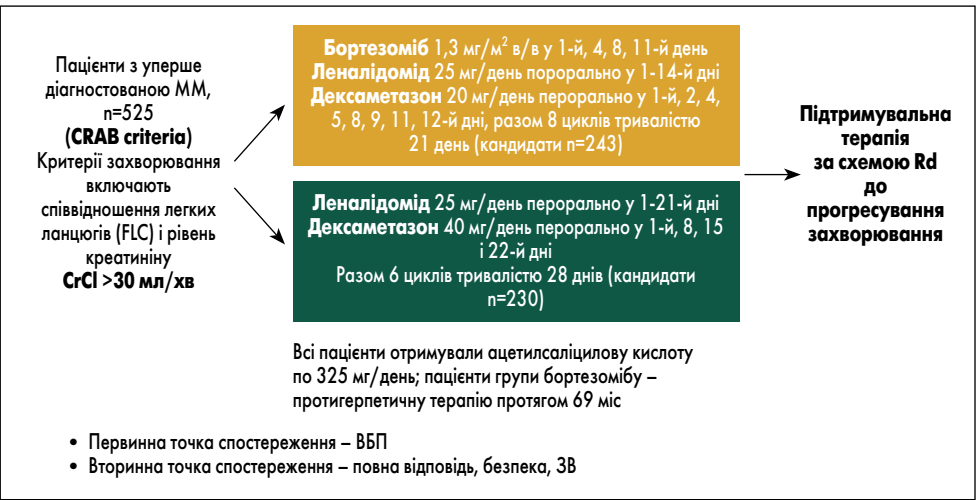


Рис. 2. Дизайн дослідження SWOG 0777

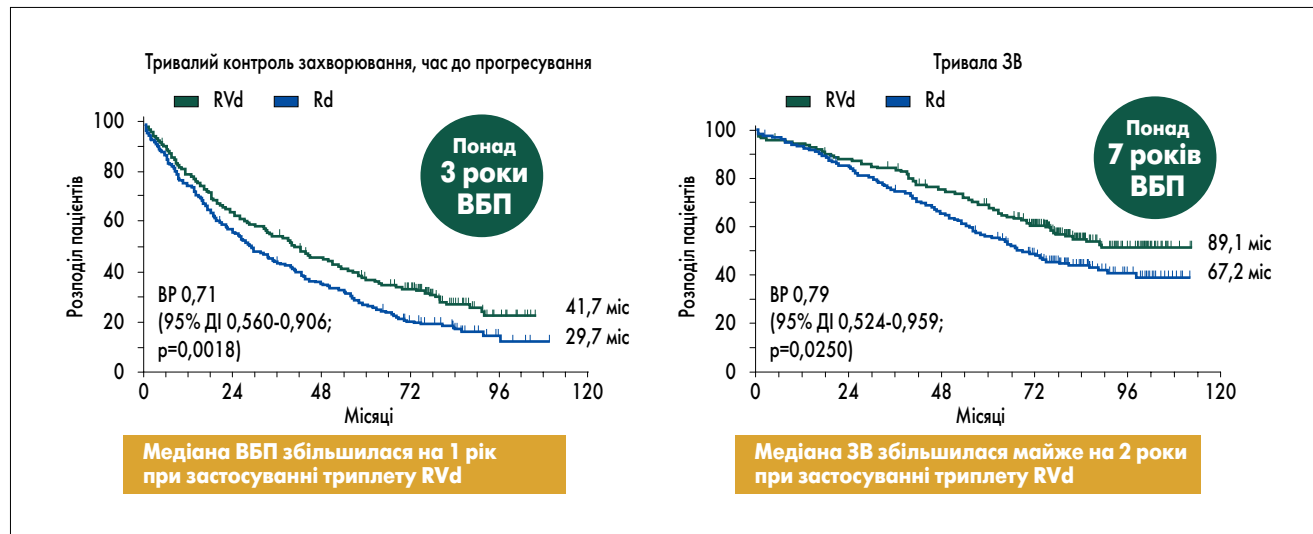


Рис. 3. Схема RVd у порівнянні з Rd для терапії вперше виявленої ММ

CD45/T200/LCA Ab-2 (Clone PD7/26/16+2B11) – експресія позитивна 30%. Фарбування конго червоним – позитивна в плазмоцитах.

Цитохімічне та морфологічне дослідження мазків периферичної крові та КМ: за даними цитоморфологічного та цитохімічного дослідження – множинна мієлома. Імунофіксація білків сироватки крові та сечі – моноклональні парапротейни в сироватці крові не виявлені. Виявлено BJ-протеїн класу лямбда у сечі в концентрації 0,347 (1,040 г/добу).

Аналіз крові на легкі ланцюги (каппа та лямбда): вільні ланцюги Ig в сироватці крові: каппа – 17,1 (норма 3,3-19,4), лямбда – 3970 (норма 5,71-26,30), коефіцієнт каппа/лямбда – 0 (0,26-1,65).

Аналіз стернального пунктату: плазматичні клітини – 24,2%.

Діагноз: імуногістохімічна картина відповідає плазмоклітинній мієломі (плазмоцитомі) із переважанням ланцюгів лямбда.

Терапія: з метою циторедукції протягом 5 днів проведено 2 курси дексаметазону в дозі 20-40-40-40-4 мг без позитивної динаміки щодо зниження рівня креатиніну. У зв'язку з наростанням рівня креатиніну, сечовини та калію призначено нирково-замісну терапію – 7 сеансів гемодіалізу. При рівні креатиніну 290 мкмоль/л, сечовини 11 ммоль/л розпочато ПХТ за схемою RvD (бортезоміб у дозі 1,3 мг/м² площі поверхні тіла в/в у 1-й, 4, 8 та 11-й дні, леналідомід 25 мг/день перорально з 1-го по 14-й день і дексаметазон 20 мг/день перорально у 1-й, 2, 4, 5, 8, 9, 11 та 12-й дні циклу). Після проведення 2 курсів ПХТ за схемою RvD результати дослідження вільних ланцюгів сироватки крові були такими: ланцюги каппа – 24,6 мг/л, лямбда – 446 мг/л, каппа/лямбда – 0,06. На сьогодні пацієнт продовжує лікування, після отримання повної відповіді на лікування планується проведення аутоТСК.

Згідно з протоколами NCCN (2020), у пацієнтів зі вперше виявленою ММ RVd є схемою вибору для первинної терапії та єдиною схемою, застосування якої подовжує загальну виживаність (ЗВ).

У рандомізованому дослідженні III фази SWOG 0777 порівнювали схеми RvD та Rd (леналідомід/дексаметазон) як первинне лікування пацієнтів із ММ. У дослідженні взяли участь 525 пацієнтів, які були рандомізовані на дві групи. Пацієнти 1-ї групи (n=242) отримували лікування за схемою RvD, пацієнти 2-ї групи (n=229) – за схемою Rd. Додатково всі пацієнти приймали ацетилсаліцилову кислоту по 325 мг/добу; пацієнти групи бортезомібу також отримували протигерпетичну терапію. Первинною кінцевою точкою була виживаність без прогресування (ВБП), вторинною кінцевою точкою – ЗВ (рис. 2). Спостереження за пацієнтами тривало 10 років. Результати показали, що при застосуванні триплету RvD медіана ВБП збільшилася на 1 рік, медіана ЗВ – майже на 2 роки. Загалом у групі RvD ЗВ перевищила 7 років, ВБП становила понад 3 роки (рис. 3).

Висновки

Таким чином, ММ — доволі поширена патологія серед усіх лімфопрліферативних захворювань. Здебільшого захворювання має типову симптоматику, лабораторну, морфологічну й імуногістохімічну картину, однак при деяких формах, таких як міелома легких ланцюгів, що складає до 20% усіх випадків ММ, встановлення діагнозу та диференційна діагностика викликають труднощі. Одним із перших проявів міеломи легких ланцюгів є симптоми гострої ниркової недостатності, у зв'язку з чим пацієнт звертається до сімейного лікаря, лікаря-нефролога, тому обізнаність лікарів первинної ланки та суміжних спеціалістів дозволяє запідозрити патологію та вчасно направити на консультацію до гематолога. На цьому етапі вчасна діагностика, дотримання затверджених методик первинного обстеження та стандартів лікування дають хороші результати.

дозволяють зменшити частоту прогресування захворювання та підвищують шанси досягнення тривалої ремісії.

Література

1. Multiple Myeloma. NCCN Clinical Practical Guidelines in Oncology. Версія 4.2020 від 8 травня 2020 р.
2. Gerecke C., Fuhrmann S., Striffler S., Schmidt-Hieber M., Einsele H., Knop S. The Diagnosis and Treatment of Multiple Myeloma. Dtsch Arztebl Int. 2016 Jul 11; 113(27-28): 470-476. doi: 10.3238/arztebl.2016.0470.

3. Chavda S.J., Yong K. Multiple myeloma. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2017 Feb 2; 78(2): C21-C27. doi: 10.12968/hmed.2017.78.2.C21.
4. Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A., Palumbo A. et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014; 15: e538-e548.
5. Palumbo A., Avet-Loiseau H., Oliva S., Lokhorst H.M., Goldschmidt H., Rosinol L. et al. Revised international staging system for multiple myeloma: a report from international myeloma working group. *J Clin Oncol*. 2015; 33: 2863-2869.
6. Avet-Loiseau H., Durie B.G., Cavo M. et al. International Myeloma Working Group. Combining fluorescent in situ hybridization data with ISS staging improves risk assessment in myeloma: an International Myeloma Working Group collaborative project. *Leukemia*. 2013; 27(3): 711-717.
7. Costa L.J., Zhang M.J., Zhong X. et al. Trends in utilization and outcomes of autologous transplantation as early therapy for multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013; 19(11): 1615-1624.
8. Scott K., Hayden P.J., Will A., Wheatley K., Coyne I. Bortezomib for the treatment of multiple myeloma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016. Apr 20; 4: CD010816. doi: 10.1002/14651858.CD010816.pub2.
9. Moreau P., San Miguel J., Sonneveld P., Mateos M.V., Zamagni E. et al. ESMO Guidelines Committee. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017 Jul 1; 28(suppl. 4): iv52-iv61. doi: 10.1093/annonc/mdx096.
10. Richardson P.G. et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2010 Aug 5; 116(5): 679-686.
11. Attal M. et al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation in Myeloma. *N Engl J Med*. 2017 Apr 6; 376(14): 1311-1320.
12. McCarthy P.L. et al. Lenalidomide after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2012; 366: 1770-1781.
13. Durie B.G. et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017 Feb 4; 389(10068): 519-527.

[illegible]

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

Найважливіше для практичних онкологів з конгресу ASCO-2020

Так уже склалося, що конгреси Американського товариства клінічної онкології (ASCO) упродовж останніх десятиліть є загальноновизнаним основним форумом онкологів світу. З багатьох причин ASCO є найавторитетнішим професійним об'єднанням онкологів. Саме тому останнім часом щороку перший тиждень літа збирав у Чикаго понад 40 тис. онкологів з більшості країн світу, щоб оголосити про останні фундаментальні та прикладні досягнення у цій дуже важкій галузі медицини. Інтриги додавала програма так званого президентського симпозіуму, у яку включали лише кілька найзначніших з точки зору експертів ASCO повідомлень. Зазвичай у той же день у найавторитетніших журналах (зокрема у *New England Journal of Medicine* та *Lancet*) публікувалися онлайн результати цих досліджень. Не дивно, що вже наступного дня найвідоміші немедичні часописи (*Washington Post*, *New York Times* та ін.) переказували у доступній формі цю інформацію широкому загалу. Цього року все було не так. Коронавірус залишив по домівках кілька десятків тисяч онкологів, але, мабуть, істотно підвищив віртуальну участь у конгресі. Виділимо ж головні, з нашої точки зору, доповіді, які можуть вплинути на практичну роботу українських онкологів, певною мірою закріпити одні підходи до лікування та змінити чи розширити інші.

Рак грудної залози

Упродовж багатьох років дискутується доцільність місцевої-регіонарної терапії (операційного втручання чи опромінення) у хворих на рак грудної залози (РГЗ), які вперше звернулися за допомогою вже у IV стадії (таких пацієнтів у світі 5-10%, а в Україні – до 15%). Отримані дотепер результати були суперечливими. У рандомізованому дослідженні III фази E2108 первинним хворим із IV стадією РГЗ спочатку упродовж 4-8 міс проводили стандартну системну терапію, а після досягнення принаймні стабілізації захворювання пацієнтів розподіляли на дві групи: у 1-й продовжували системну терапію, у 2-й призначали місцеву (практично по 50% операцій й опромінення), після чого продовжували системну терапію. З'ясувалося, що загальна виживаність (ЗВ) при проведенні місцевої терапії не поліпшувалася, а при потрібному негативному (ПН) РГЗ навіть погіршувалася. Дослідники дійшли важливого для рутинної практики висновку, що місцеву терапію не слід призначати пацієнтам з уперше виявленим метастатичним РГЗ, розраховуючи на позитивний вплив на виживаність. Замість цього її можна застосовувати для контролю прогресування в місці первинної локалізації на тлі добре контрольованого системного захворювання (Khan та співавт. Abstr LBA2).

Упродовж останніх 2 років доведено позитивний вплив комбінації хіміотерапії (ХТ) з імунотерапією, зокрема наб-паклітакселу з атезолізумабом, у першій лінії при метастатичному ПНРГЗ на виживаність без прогресування (ВБП) і навіть на ЗВ (вона у пацієнток з PD-L1-позитивним статусом перевищила умовну 2-річну межу). У рандомізованому подвійному сліпому дослідженні KEYNOTE-355 (323 хворих, серед учасників – 16 українських клінік) в аналогічній групі пацієнток доведено, що комбінація пембролізумабу з ХТ значно покращила ВБП порівняно з ХТ при метастатичному ПНРГЗ з експресією PD-L1 (комбінований показник позитивності – CPS ≥ 10): медіана ВБП склала 9,7 проти 5,6 міс, а 1-річна ВБП – 39,1 проти 23,0% (рис. 1). Вважають, що додавання пембролізумабу до стандартної ХТ може стати одним зі стандартів першої лінії лікування занедбаного ПНРГЗ (Cortes та співавт. Abstr 1000).

У лікуванні метастатичного гормонозалежного РГЗ оптимальний ефект досягається при комбінуванні ендокринної терапії з інгібіторами CDK4/6. У дослідженні PARSIFAL (486 хворих) порівнювали ефективність комбінації палбоциклібу з фулвестрантом або летрозолом. Статистично достовірної різниці

не виявлено: медіана ВБП становила 27,9 проти 32,8 міс відповідно (Lombart-Cussac та співавт. Abstr 1007). У дослідженні PADA-1 (1007 хворих) виходили з того, що несприятливою ознакою гормонорезистентності є мутація *ESR1*. При застосуванні паліативної гормонотерапії летрозолом в комбінації з палбоциклібом медіана ВБП склала 26,7 міс при «дикому» типі і 11,0 міс при наявності вказаної мутації вже на початку лікування. Під час лікування у хворих повторно визначали (методом рідинної біопсії) наявність мутації. Виявилось, що її зникнення сприяє істотному поліпшенню результатів лікування. Однак поява мутації може бути першою (ще доклінічною) ознакою гормонорезистентності, що потребує заміни летрозола на фулвестрант (Bidard та співавт. Abstr 1010).

Кілька повідомлень стосувалися активно обговорюваної останнім часом теми – ескалації/деескалації (нео)ад'ювантної терапії (НХТ/АХТ) при ранньому РГЗ. У дослідженні KAITLIN (1658 хворих, серед учасників – 2 українських центри) не підтверджено переваги комбінації трастузумабу емтанзину (T-DM1) з пертузумабом над комбінацією ХТ таксанами з подвійною блокадою трастузумабом і пертузумабом (Harbeck та співавт. Abstr 500). Натомість у дослідженні SYSUCS (434 пацієнтки) продемонстровано, що при ПНРГЗ, при якому не вдалося досягнути повного морфологічного регресування (pCR) пухлини шляхом застосування НХТ, підтримувальна метронормна терапія капєцитабіном (625 мг/м² площі поверхні тіла щодня постійно упродовж 1 року) поліпшила показники 5-річної безрецидивної виживаності – 83 проти 73% (відносний ризик – ВР – 0,63; р=0,027), але різниця ЗВ у цей період (86 проти 81%) не була статистично значущою (Wang та співавт. Abstr 507).

У дослідженні TRAIN-2 аналізувалася можливість деескалації НХТ при HER2-позитивному РГЗ за рахунок заміни антрациклінів на карбоплатин (усім хворим, крім того, призначали подвійну блокаду трастузумабом з пертузумабом). Усі найважливіші показники ефективності не відрізнялися, зокрема pCR склала 68 проти 67% (Voort та співавт. Abstr 501).

Упродовж останніх років важливим засобом оцінювання показань до деескалації ад'ювантної терапії є молекулярно-генетичні дослідження (Oncotype DX, MammaPrint та ін.). Повідомлено результати тривалого (майже 9 років) спостереження у рамках дослідження MINDACT. Воно доволі складне за дизайном, але суть зводиться до порівняння ролі

терапевтичних рішень за клінічними та молекулярно-генетичними факторами ризику. Проаналізовано дані групи (n=1551) з високим клінічним ризиком (розмір пухлини >2 см, ураження 1-3 лімфатичних вузлів, G3 – C-high), але низьким молекулярно-генетичним ризиком за результатами тесту MammaPrint (G-low). Пацієнток рандомізували на 2 підгрупи: з ХТ і без неї. Тривале спостереження не дало змоги виявити різницю кількості випадків прогресування і рецидивів (зокрема за рахунок віддалених метастазів) у хворих у постменопаузі. У пацієнток молодшого віку різниця була настільки малою (в абсолютному вимірі 5,0±2,8%), що дослідники не впевнені у доцільності ХТ з позицій співвідношення користі та шкоди. Крім того, у цьому випадку пропонують дослідити роль пригнічення функції яєчників, яке може поліпшити результати (Cardoso та співавт. Abstr 506).

Неоад'ювантна терапія відіграє дуже важливу роль при HER2-позитивному і потрібному негативному РГЗ. Особливо важливим є досягнення pCR, яке дає можливість очікувати поліпшення ЗВ. Проте відомо, що гормоночутливий РГЗ погано піддається НХТ. Врешті і при застосуванні гормонотерапії в неоад'ювантному режимі частота pCR незначна (приблизно 1%). Тому для оцінювання ефективності передопераційної гормонотерапії вивчають інші критерії. Таким є передопераційний ендокринний прогностичний індекс (PEPI), який включає кілька показників (pT1/T2, pN0, ER+, Ki-67 $\leq 2,7\%$), зафіксованих після гормонотерапії й операції. У дослідженні ALTERNATE (1299 хворих) порівнювали неоад'ювантну гормонотерапію у 3 групах (анастрозол, фулвестрант, анастрозол + фулвестрант – усі упродовж 24 тижнів) за показниками mPEPI (на відміну від PEPI не враховували ER). В усіх групах pCR становило менше 1%, а mPEPI – приблизно 20%. Таким чином, немає потреби в ескалації неоад'ювантної гормонотерапії за рахунок призначення фулвестранту чи його комбінації з анастрозолом. Достатнім є застосування лише анастрозолу (Ma та співавт. Abstr 504).

Рак яєчника

Роль повторного циторедуктивного хірургічного втручання при рецидивуючому раку яєчника остаточно не визначена, зокрема до недавня не було даних проспективних



Я.В. Шпарик

рандомізованих досліджень. Цю проблему вивчали у дослідженні DESKTOP III, у яке включали пацієнток з платиночутливим раком яєчника та позитивною оцінкою за шкалою німецьких онкогінекологів (AGO Score; хороший загальний стан – 0 балів за ECOG на момент рецидиву, повна резекція під час першої лінії терапії або I-II стадія, мінімальний асцит <500 мл). У половини хворих у дослідженні DESKTOP III (включено 407 пацієнток) першочергово намагалися провести повну циторедукцію (це вдалося зробити у 141 випадку з 206), в інших одразу розпочинали другу лінію ХТ. З'ясовано, що вторинне циторедуктивне втручання має значний позитивний клінічний вплив у пацієнток, яким вдалося провести повну циторедукцію. Медіана ЗВ у цій групі склала 61,9 міс порівняно з 28,8 міс у групі з неповною повторною циторедукцією і 46,0 міс у групі без планованої циторедукції. Дослідники рекомендують ще перед початком повторної терапії проводити скринінг на відповідність вимогам до циторедуктивного хірургічного втручання і виконувати його лише при високій імовірності повної циторедукції (Du Bois та співавт. Abstr 6000).

Дослідження SOLO2 присвячене іншому аспекту лікування рецидивуючого раку яєчника. Відомо, що час до настання рецидиву скорочується з кожним наступним терапевтичним втручанням. Тому метою лікування є відтермінування прогресування, що може позитивно вплинути на подовження ЗВ. У дослідженні III фази SOLO2 (ENGOT-ov21) оцінювали підтримувальну терапію інгібітором PARP олапарибом при рецидивуючому чутливому до препаратів платини раку яєчника за наявності мутації генів *BRCA*. Раніше повідомлялося, що підтримувальна терапія олапарибом забезпечувала значне покращення медіани ВБП – на 13,6 міс порівняно з плацебо (ВР 0,30; р<0,0001). Але нерідко такі результати не трансформуються у поліпшення ЗВ. І от у дослідженні SOLO2 (Poveda та співавт. Abstr 6002) було доведено, що підтримувальна терапія олапарибом підвищила медіану ЗВ на 12,9 міс порівняно з плацебо (ВР 0,74; р=0,0537; рис. 2).

Рак легень

Ще десять років тому медіана ЗВ при нелікованому метастатичному недрібноклітинному раку легень (НДРЛ) складала менше 6 міс, а при застосуванні паліативної ХТ

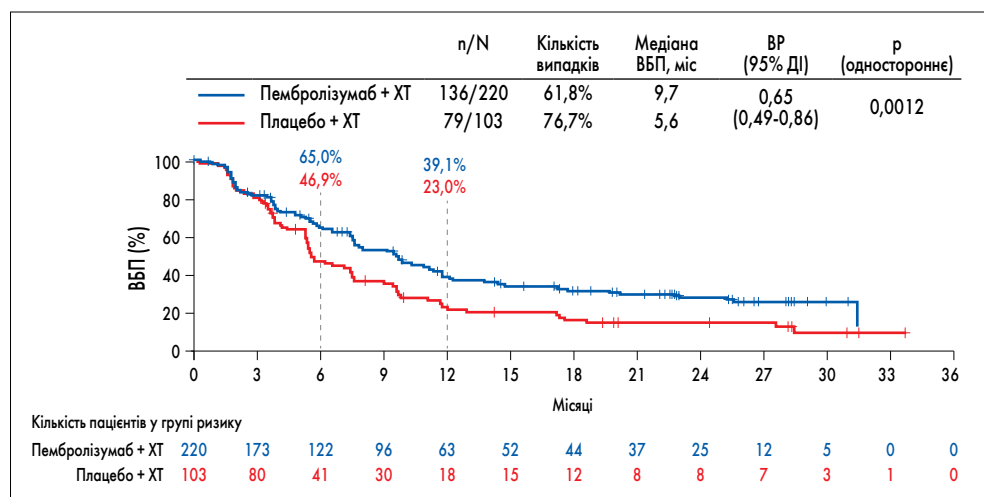


Рис. 1. KEYNOTE-355: ВБП у популяції хворих на РГЗ з експресією PD-L1 CPS ≥ 10 (Cortes та співавт. Abstr 1000)

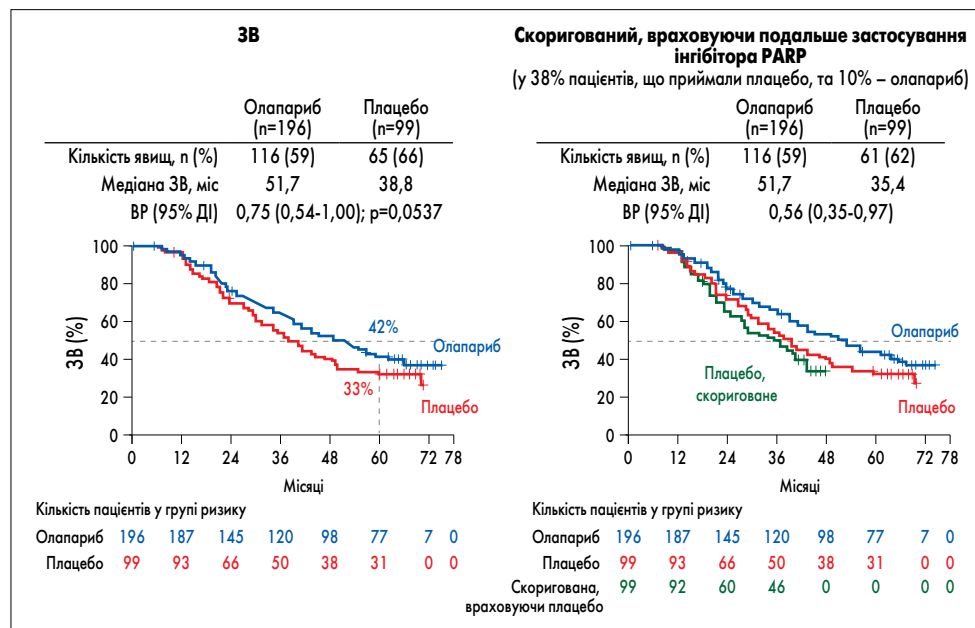


Рис. 2. SOLO2: остаточний аналіз ЗВ (Poveda та співавт. Abstr 6002)

збільшувалася лише до 9-10 міс. Із запровадженням таргетної терапії при певних підтипах НДРЛ результати лікування істотно покращилися. На цьогорічному конгресі ASCO, зокрема, повідомили, що за результатами дослідження ALEX (303 хворих, серед учасників — 4 українських клініки) при *ALK*-позитивному метастатичному НДРЛ застосування інгібітора тирозинкінази третього покоління алектинібу дало можливість досягнути 5-річної ЗВ 62,5% (Peters та співавт. Abstr 9518). Це безпрецедентний, за словами одного з експертів ASCO, показник при метастатичному НДРЛ. Можна констатувати, що ми наближаємося до ери перетворення цього захворювання у хронічне з тривалими термінами виживаності.

Внаслідок пізнього виявлення лише у 25% пацієнтів із НДРЛ можна виконати лікувальне хірургічне втручання. Але і після повної резекції та застосування ад'ювантної платиномісної ХТ 5-річна ЗВ при II-III стадії захворювання становить від 35 до 45%. У рандомізованому дослідженні III фази ADJUVANT-CTONG 1104 у хворих на НДРЛ II-III стадії (N1-N2) з мутацією *EGFR* порівнювали ефективність ад'ювантної терапії гефітінібом (тривалістю до 2 років) та ХТ комбінацією вінорелбіну з цисплатином. Попередній аналіз показав значне покращення медіани ВБП — 28,7 проти 18,0 міс — на користь гефітінібу (BP 0,60; $p=0,0054$). Проте при продовженні спостереження (воно сягало 80 міс) з'ясувалося, що це не трансформувалося у поліпшення, наприклад, 5-річної ЗВ, яка сягала в обох групах 51-53%. Водночас очікувано підтверджено, що хворі, які отримували гефітініб після операції, а у разі прогресування ще й осимертиніб, мали істотно кращі показники тривалої виживаності (Wu та співавт. Abstr 9005). Аналізуючи ці результати, можна констатувати, що ад'ювантна терапія гефітінібом не стільки сприяє вилікуванню пацієнта з *EGFR*-позитивним НДРЛ після радикальної операції (а саме ерадикація мінімальної залишкової хвороби є її завданням), як просто продовжує (приблизно на 1 рік) період без рецидиву.

Одним із найважливіших, на думку експертів ASCO, повідомлень на цьогорічному конгресі було оприлюднення результатів незапланованого проміжного аналізу ад'ювантної терапії осимертинібом при *EGFR*-позитивному НДРЛ ІВ/II/III стадії. Раніше цей препарат забезпечував значне покращення ЗВ при метастатичних процесах (медіана склала 38,6 проти 31,8 міс при стандартній терапії

гефітінібом або ерлотинібом). У рандомізованому дослідженні ADAURA (682 хворих, серед учасників — 6 українських онкологічних центрів) уже попередні результати засвідчили про зниження ризику рецидиву або смерті на 83% при застосуванні осимертинібу при II/III стадії (первинна кінцева точка; BP 0,17; $p=0,0001$; рис. 3), а також на 79% зниження ризику рецидиву або смерті при застосуванні осимертинібу в загальній популяції (BP 0,21; $p=0,0001$; Herbst та співавт. Abstr LBA5).

Кілька повідомлень стосувалося застосування імунотерапії при дрібноклітинному раку легень (ДКРЛ). Основою медикаментозного лікування першої лінії упродовж кількох десятиліть є ХТ комбінацією етопозид + препарати платини. Недавно доведено поліпшення ефективності лікування (зокрема ЗВ) при комбінуванні ХТ з анти-PD-L1-препаратами (атезолізумабом або дурвалумабом). У дослідженні KEYNOTE-604 (453 пацієнти) вивчали вплив пембролізумабу в комбінації з ХТ. З'ясувалося, що додавання пембролізумабу до ХТ етопозидом і препаратами платини значно покращило ВБП у раніше не лікованих пацієнтів із запущеними стадіями ДКРЛ (BP 0,75; $p=0,0023$). Дворічна ЗВ склала 22,5 проти 11,5%, однак різниця не досягла статистичної значущості (BP 0,80; $p=0,0164$; Rudin та співавт. Abstr 9001).

Рак сечового міхура

Результати застосування ХТ при занедбаному раку сечового міхура незадовільні. Відносного поліпшення вдалося досягти за рахунок імунотерапії. Серед можливостей підвищення ефективності останньої вивчають комбінацію імунотерапії з таргетною. У невеликому проспективному дослідженні Ів фази COSMIC-021 (30 хворих) виявлено відносно частий і тривалий ефект комбінації атезолізумабу з кабозантинібом при рецидивуючому після застосування цисплатину раку сечового міхура (Agarwal та співавт. Abstr 5564). Проте при уротеліальному раку з інвазією в м'язову оболонку очікування від імунотерапії в ад'ювантному режимі поки що не справджуються. У дослідженні IMvigor010 (809 хворих; серед учасників — 3 українських клініки) атезолізумабу не поліпшував ВБП і ЗВ порівняно з групою спостереження (Hussan та співавт. Abstr 5000).

Рак нирки

Вже перший проміжний аналіз даних дослідження KEYNOTE-426 (861 пацієнт, серед учасників — 6 українських клінік) після 7 міс мінімального періоду спостереження продемонстрував значне покращення ефективності комбінації пембролізумабу з акситинібом проти сунітинібу в раніше не лікованих пацієнтів із поширеним нирковоклітинним раком щодо ЗВ (BP 0,53; $p<0,0001$) і ВБП (BP 0,69; $p<0,001$). Ці результати стали підставою для затвердження такого методу лікування як оптимального при метастатичному нирковоклітинному раку. На конгресі ASCO повідомили оновлені дані спостереження упродовж 23 міс, які повністю підтвердили попередні висновки. Дворічна ЗВ склала, наприклад, 74% у групі комбінованої терапії проти 66% при застосуванні сунітинібу (рис. 4). Водночас з'ясовано, що пацієнти зі сприятливим ризиком за критеріями Міжнародного консорціуму з лікування метастатичного раку нирки (IMDC) не мали користі щодо ЗВ від застосування комбінації таргетної терапії з імунотерапією (Plimack та співавт. Abstr 5001).

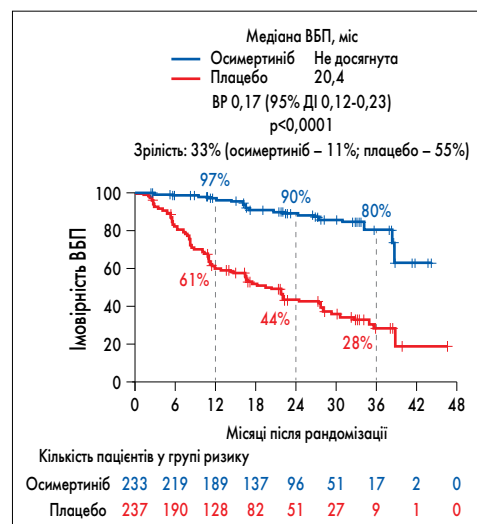


Рис. 3. ADAURA: ВБП у пацієнтів із НДРЛ II/III стадії (Herbst та співавт. Abstr LBA5)

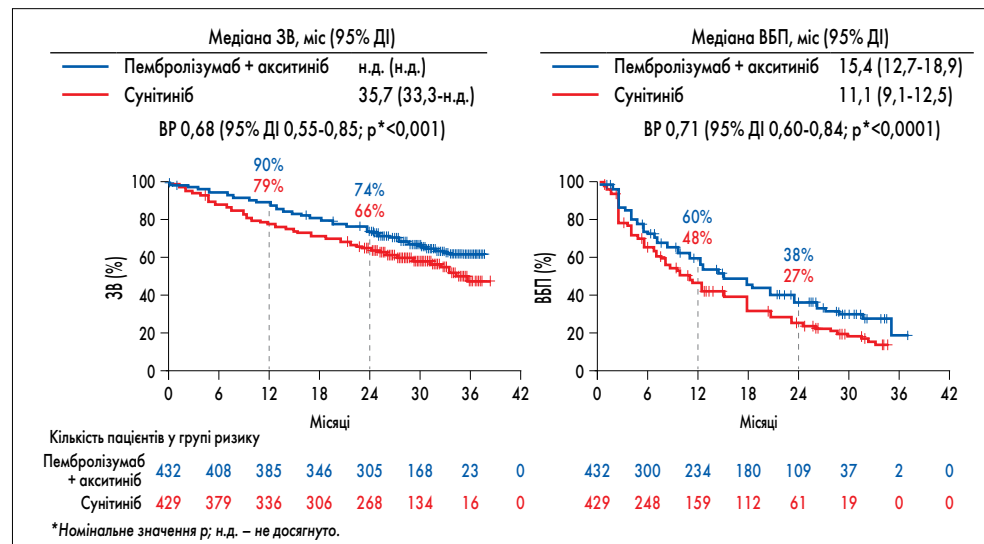


Рис. 4. KEYNOTE-426: оновлені дані про ЗВ і ВБП (Plimack та співавт. Abstr 5001)

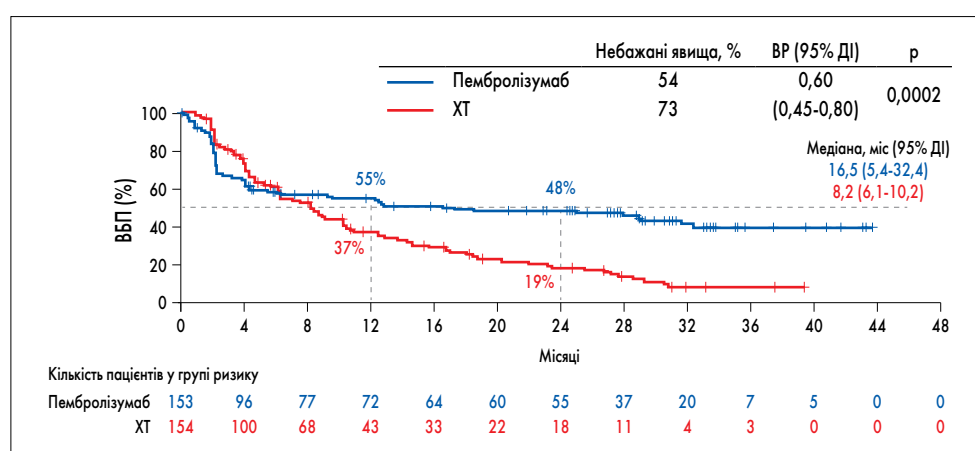


Рис. 5. KEYNOTE-177: ВБП (Andre та співавт. Abstr LBA4)

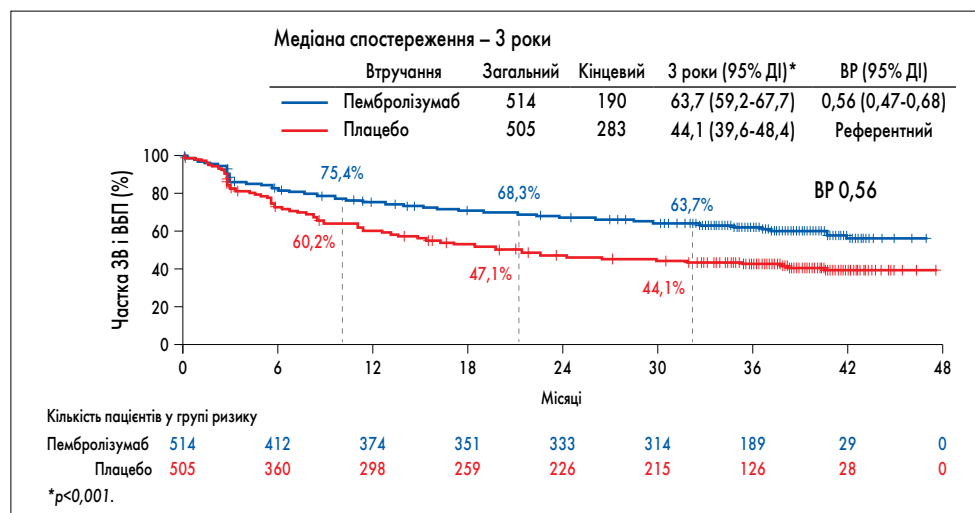


Рис. 6. EORTC1325/KEYNOTE-54: нові дані щодо безрецидивної виживаності (Eggermont та співавт. Abstr 10001)

Рак органів шлунково-кишкового тракту

Уже кілька років хворі з пухлинами різних локалізацій з мікросателітарною нестабільністю (MSI-H) мають підтверджені показання до застосування імунотерапії, якщо попередня ХТ була неуспішною. MSI-H характерна для близько 5% пацієнтів із метастатичним коло ректальним раком (мКРР). Цей тип захворювання зазвичай характеризується слабкою відповіддю на ХТ. Одним із найважливіших на цьогорічному конгресі експерти ASCO визнали дослідження III фази KEYNOTE-177 (307 хворих), у якому порівнювали ефективність і безпеку пембролізумабу як першої лінії терапії та стандартної терапії (комбінована ХТ ± таргетна терапія) у пацієнтів із мКРР та MSI-H. Пембролізумаб сприяв значущому та клінічно важливому покращенню порівняно зі стандартною терапією першої лінії при мКРР з MSI-H: медіана ВБП дорівнювала 16,5 проти 8,2 міс (BP 0,60; $p=0,0002$; рис. 5), об'єктивна відповідь — 43,8 проти 33,1% ($p=0,0275$). До того ж, пембролізумаб має сприятливіший профіль безпеки порівняно з ХТ — частота пов'язаних із лікуванням небажаних явищ ≥ 3 ступеня склала 22 проти 66%. Дослідники дійшли висновку, що монотерапія пембролізумабом має стати новим стандартом першої лінії терапії для пацієнтів із мКРР та MSI-H (Andre та співавт. Abstr LBA4).

Неочікуваними були результати дослідження японських онкологів JCOG0603 (300 хворих), у якому аналізували роль ад'ювантної ХТ режимом mFOLFOX6 у хворих на КРР з метастатичним ураженням лише печінки. З'ясувалося, що ад'ювантна ХТ поліпшувала безрецидивну виживаність — наприклад, 5-річна виживаність у групі ХТ становила 49,8%, а у групі післяопераційного спостереження — 38,7%. Однак ЗВ через 5 років після гепатектомії була більшою у групі післяопераційного спостереження (і застосування ХТ лише при прогресуванні) — 83,1 проти 71,2%. Автори дослідження пояснюють цей парадокс такими факторами: 1) переоцінка показників безрецидивної виживаності через складність інтерпретації печінкових змін після ад'ювантної ХТ; 2) побічні ефекти ХТ можуть негативно впливати на ЗВ; 3) значний дисбаланс у режимах ХТ після виникнення рецидиву (зокрема в групі ХТ у такому випадку рідше застосовували оксаліплатин) тощо (Kanemitsu та співавт. Abstr 4005).

Комбінація FLOT (5-флуорурацил + лейковорин + оксаліплатин + доцетаксел) добре зарекомендувала себе в періопераційному режимі при раку шлунка (істотно збільшилася кількість випадків pCR після НХТ, а також ЗВ після завершення лікування). У дослідженні PETRARCA (включено 81 хворого) вивчали роль подвійної блокади (трастузумаб +

пертузумаб) додатково до FLOT при HER2-позитивному раку шлунка та шлунково-стравохідного з'єднання. З'ясувалося, що частота pCR істотно підвищувалася за рахунок подвійної блокади (35 проти 12%), медіана безрецидивної виживаності не була досягнута, а у групі FLOT без анти-HER2-терапії вона склала 26 міс (Hofheinz та співавт. Abstr 4502). У дослідженні RTOG 1010 (203 хворих із HER2-позитивною аденокарциномою стравоходу) додавання трастузумабу не вплинуло на результати неоад'ювантної хіміопроменевої терапії — частота pCR склала 27 проти 29%, а медіана ЗВ — 38,5 проти 38,9 міс (Safran та співавт. Abstr 4500).

Меланома

Два дуже важливих для повсякденної практики повідомлення стосувалися ад'ювантної терапії меланоми III стадії. У пацієнтів з *BRAF* V600-позитивною меланомою (подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження COMBI-AD, 870 хворих) 5-річна безрецидивна виживаність склала 52% у групі, яка отримувала ад'ювантну терапію комбінацією дабрафенібу з траметинібом упродовж 12 міс, проти 36% у групі плацебо (Hauschild та співавт. Abstr 10001).

У подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні EORTC1325/KEYNOTE-54 (1019 хворих на меланому III стадії незалежно від наявності мутації *BRAF* V600 і експресії PD-L1) застосування ад'ювантної терапії пембролізумабом (200 мг через кожні 3 тижні упродовж 1 року) істотно поліпшувало ВБП. Зокрема, 3-річна безрецидивна виживаність у групі пацієнтів з PD-L1-позитивним статусом склала 65,3%, у групі плацебо — 52,2%, у хворих із PD-L1-негативним статусом — 56,9 проти 33,3%, при наявності мутації *BRAF* V600 — 62,0 проти 37,1%, при її відсутності — 61,8 проти 46,5% (рис. 6; Eggermont та співавт. Abstr 10001). Відзначимо, що при наявності мутації *BRAF* це поліпшення корелювало з даними аналогічного періоду, які спостерігались у дослідженні COMBI-AD — 58 проти 39%. Тобто при меланомі III стадії ад'ювантну імунотерапію пембролізумабом можна призначати незалежно від статусу мутації *BRAF* V600.

Отже, ще один рік напруженої роботи онкологічної громади позаду, зроблено ще кілька кроків уперед у подоланні смертельного ворога людства — раку. Останні місяці нашої боротьби ускладнені пандемією коронавірусної інфекції, яка може сповільнити прогрес. Проте віримо, що на конгресі ASCO-2021 буде повідомлено про здобуття нових висот у лікуванні злоякісних пухлин.



Для імунокомпрометованих пацієнтів
вибір протигрибкового препарату є дуже важливим

Допоможіть пацієнтам у боротьбі за життя!

МСД допомагає у боротьбі з інвазивними грибовими інфекціями



НОКСАФІЛ®**
посаконазол, МСД



Кансидаз®*
каспофунгін, МСД

КАНСИДАЗ®¹. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату. **Особливості застосування.** Під час введення каспофунгіну повідомлялося про випадки анафілаксії, висипання, набряк обличчя, ангіоневротичний набряк, свербіж, відчуття тепла або бронхоспазм. Каспофунгін можна вводити пацієнтам, які приймають циклоспорин, якщо потенційна користь переважає над потенційним ризиком. Слід контролювати показники активності ферментів печінки, якщо каспофунгін та циклоспорин застосовують одночасно. Рекомендовано зменшувати добову дозу до 35 мг при призначенні препарату дорослим пацієнтам із помірними порушеннями функції печінки. Призначати з обережністю пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки та дітям із будь-якими порушеннями функції печінки. Пацієнтам із непереносимістю фруктози або недостатністю сахарази-ізомальтази не слід застосовувати цей препарат. Спостерігалися випадки синдрому Стівенса – Джонсона та токсичного епідермального некролізу. Каспофунгін слід призначати з обережністю пацієнтам з алергічними реакціями з боку шкіри в анамнезі. **Вагітність.** Не слід призначати протягом періоду вагітності, якщо немає безумовної необхідності. **Годування груддю.** Жінкам, які застосовують каспофунгін, не можна годувати груддю. **Побічні реакції: Дорослі.** Часто: зниження рівня гемоглобіну, зменшення гематокриту, зменшення кількості лейкоцитів, гіпокаліємія, головний біль, флебіт, задишка, нудота, діарея, блювання, підвищення рівнів АЛТ, АСТ, лужної фосфатази крові, зв'язаного білірубину, білірубину крові, висипання, свербіж, еритема, гіпергідроз, артралгія, підвищення температури тіла, озноб, свербіж у місці інфузії, зниження рівня калію у крові, зниження рівня альбуміну в крові. **Діти.** Дуже часто: гарячка. Часто: збільшення кількості еозинофілів, тахікардія, припливи крові до обличчя, артеріальна гіпотензія, підвищення рівнів АЛТ, АСТ, свербіж, озноб, біль у місці введення катетера, зниження рівня калію, гіпомагніємія, підвищення рівня глюкози, головний біль, висипання, зниження рівня фосфору, підвищення рівня фосфору.

НОКСАФІЛ®². Протипоказання. Підвищена чутливість до посаконазолу або будь-якого іншого компонента препарату; одночасне застосування з: субстратами CYP3A4 терфенадином, астемізіолом, цизапридом, пімозидом, галофантрином або хінідином, оскільки підвищені плазмові концентрації цих лікарських засобів можуть спричинити подовження інтервалу QT і дуже рідко – розвиток шлуночкової тахікардії torsades de pointes; алкалоїдами ріжків (у зв'язку з ризиком підвищення концентрації алкалоїдів ріжків у плазмі крові та розвитку ерготизму); інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази симвастатином, ловастатином та аторвастатином. **Особливості застосування.** Слід бути обережними при застосуванні посаконазолу пацієнтам із гіперчутливістю до інших азолів та пацієнтам з печінковою недостатністю. Пацієнти, у яких виявляють відхилення функціональних печінкових проб під час лікування препаратом Ноксафил®, потребують регулярного моніторингу. Пацієнти із синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не повинні застосовувати цей лікарський засіб. **Вагітність.** Не слід застосовувати під час вагітності, якщо користь для вагітної не перевищує ризику для плода. **Годування груддю.** З початком лікування посаконазолом годування груддю слід припинити. Слід бути обережними при керуванні транспортними засобами, оскільки іноді застосування препарату може спричинити запаморочення та сонливість. **Побічні реакції:** Часто: нейтропенія, дисбаланс електролітів, анорексія, зниження апетиту, гіпокаліємія, гіпомагніємія, парестезії, запаморочення, сонливість, головний біль, дисгевзія, артеріальна гіпертензія, блювання, нудота, біль у животі, діарея, диспепсія, підвищення температури тіла (лихоманка), слабкість, втома, сухість у роті, метеоризм, запор, аноректальний дискомфорт, підвищення рівнів АЛТ, АСТ, білірубину, лужної фосфатази, ГГТ, висипання, свербіж.

*зареєстрована торгова марка Merck Sharp & Dohme Corp. ** зареєстрована торгова марка МСД Інтернешенал Холдінгс ГмбХ. 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу КАНСИДАЗ® (РП UA/2841/01/01, РП UA/2841/01/02). 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу НОКСАФІЛ® (РП UA/9269/01/01).

ТОВ «МСД Україна» | Бізнес-центр «Горизонт Парк», вул. Амосова, 12, 3 пов., корп. 1, м. Київ, Україна, 03038, тел./факс: +38 044 393 74 80, www.msd.ua
Перед застосуванням будь-якого лікарського засобу, згаданого в даному матеріалі, будь ласка, ознайомтеся з повним текстом діючої Інструкції для медичного застосування. Компанія МСД не рекомендує застосування лікарських засобів інакше, ніж це затверджено в діючій Інструкції для медичного застосування. Матеріал призначений виключно для фахівців охорони здоров'я. Для розміщення в спеціалізованих медичних виданнях. Для повідомлення про небажані явища при застосуванні лікарських засобів компанії МСД зателефонуйте нам +38 044 393 74 80 або напишіть pharmacovigilance.ukraine@merck.com. Якщо у Вас виникли питання з медичної інформації про продукти компанії МСД, напишіть нам: medinfo@merck.com. Матеріал затверджено до розповсюдження: червень 2020. Матеріал придатний до: червень 2022. UA-ESH-00007. © [2020] ТОВ «МСД Україна». Всі права захищено.

Профілактика інвазивних грибкових захворювань у дітей з онкогематологічною патологією

Діти зі злоякісними гематологічними захворюваннями, а також ті, котрі перенесли трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК), належать до групи високого ризику інфікування широким спектром збудників через їх імуноскомпрометований статус. Зокрема, тяжка нейтропенія чи ураження Т-клітин крові є предикторами активації умовно-патогенної флори та розвитку інвазивних грибкових захворювань (ІГЗ). Останніми десятиліттями основними збудниками ІГЗ були дріжджові гриби, такі як *Candida* spp., а також *Aspergillus* spp. та представники родини *Mucorales* (Zaoutis et al., 2005; Steinbach et al., 2012; Wattier et al., 2015; Papa et al., 2017). ІГЗ пов'язані з високим рівнем захворюваності та смертності. Разом зі значним прогресом у лікуванні раку, підтримувальній терапії дітей після хіміотерапії чи ТГСК істотно збільшилася кількість пацієнтів, які мають високий ризик розвитку ІГЗ (Hale et al., 2010).

Збудники ІГЗ мають здатність до гематогенної дисемінації та формування віддалених вогнищ інфекції. Пацієнтів із тяжким імунodefіцитом і дисемінованим ІГЗ лікувати вкрай складно. Тому своєчасне виявлення та лікування ІГЗ мають велике значення для зниження захворюваності та покращення виживаності таких пацієнтів.

Епідеміологія ІГЗ

Незважаючи на низьку частоту виявлення ІГЗ у хворих на гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ), грибкові збудники мають неабияке значення у смертності дітей, пов'язаній з інфекцією: за деякими даними вона сягає 20% (O'Connor et al., 2014). Частота ІГЗ у пацієнтів з гострим мієлоїдним лейкозом (ГМЛ) є вищою і становить приблизно 12-20% (Sung et al., 2007a; Johnston et al., 2013), а частка ІГЗ у структурі смертності, пов'язаної з інфекцією, сягає 60% (Sung et al., 2007a).

У більшості досліджень щодо алогенної ТГСК виявлено, що частота ІГЗ у таких хворих коливається в межах 12-16% (Hovi et al., 2000; Dvorak et al., 2005; Hol et al., 2014; Simms-Waldrup et al., 2015; Gomez et al., 2018). Більшість випадків ІГЗ (42-54%) фіксують протягом перших 30 днів після ТГСК. Інші епізоди ІГЗ виявляють через >100 днів після ТГСК, коли у пацієнта розвивається хвороба трансплантат проти хазяїна з дисфункцією Т-клітин (Hovi et al., 2000; Castagnola et al., 2006; Cesaro et al., 2017; Hazar et al., 2019).

Клінічні прояви ІГЗ

ІГЗ слід запідозрити у будь-якої імуноскомпрометованої дитини з тривалою лихоманкою (Musial et al., 1988; Mor et al., 2011). Для пацієнтів з ІГЗ характерна персистуюча лихоманка, незважаючи на застосування антибактеріальних препаратів широкого спектра дії. Клінічна картина ІГЗ є поліморфною та залежить як від особливостей організму, так і від способу інфікування (рис.).

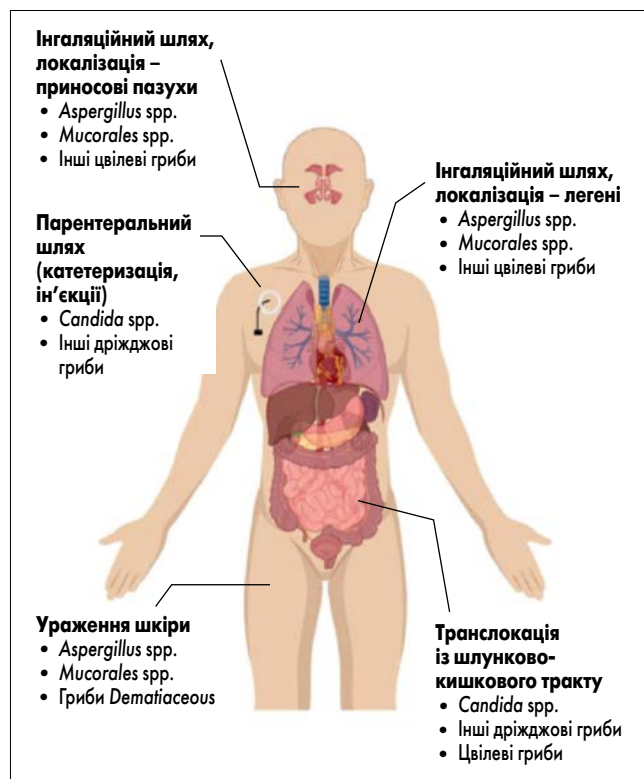


Рис. Шляхи інфікування найпоширенішими збудниками ІГЗ

Інвазивний кандидоз

Інвазивний кандидоз слід розглядати як можливий діагноз у всіх імуноскомпрометованих дітей

з лихоманкою чи підозрою на наявність сепсису (King et al., 2017). Як правило, під інвазивним кандидозом розуміють три патологічних стани: кандидемія, фунгемія з дисемінацією та гепатолієнальний кандидоз. Найчастіше інвазивний кандидоз виявляють шляхом посіву крові (Steinbach et al., 2012). У хворих із нейтропенією гриби потрапляють у кровоносне русло через дисфункцію слизового бар'єра шлунково-кишкового тракту (ШКТ; Nucci, Anaissie, 2001). Також можливе інфікування через центральний венозний катетер. На відміну від цвілевих грибів, для *Candida* spp. не характерний інгаляційний шлях зараження з ураженням дихальних шляхів. Проте можлива колонізація верхніх дихальних шляхів *Candida* spp., тому їх часто виявляють у мокротинні та у нижніх дихальних шляхах. При дисемінації грибкової інфекції можливе ураження будь-якого органу (головного мозку, очей, легень, печінки, селезінки, нирок). При поширенні *Candida* spp. можливий розвиток менінгіту, менінгоенцефаліту, формування абсцесів у головному мозку. Ураження центральної нервової системи може проявлятися головним болем, психічними розладами, судомами (McCarthy et al., 2017). Кандидоз очей супроводжується розвитком хоріоретиніту або ендодфальміту, що може призвести до втрати зору (Fierro et al., 2013). Згідно з останніми рекомендаціями Інституту інфекційних захворювань США (IDSA), усім пацієнтам з кандидемією слід проводити обстеження очей. Імуноскомпрометовані хворі мають вищий ризик дисемінації грибкової інфекції, тому вони мають проходити обстеження на наявність віддалених вогнищ інфекції. Пацієнти з дисемінованим кандидозом потребують більш тривалого лікування, ніж з кандидемією (Pappas et al., 2016). Гепатолієнальний кандидоз (хронічний дисемінований кандидоз) характеризується вогнищевим ураженням печінки та селезінки, проявляється тривалою лихоманкою навіть після нормалізації рівня нейтрофілів крові (Rammaert et al., 2012). Часто у культурі крові таких пацієнтів не виявляють жодних патологічних змін та інших проявів гострого захворювання, а діагноз встановлюють на основі висновку рентгенографічного дослідження.

Інвазивний аспергілез

Найпоширенішим шляхом зараження аспергілами є інгаляційний, відповідно, основна локалізація грибкової інфекції — дихальні шляхи (Musial et al., 1988). При інвазивному аспергілезі (ІА) можуть уражатися як верхні, так і нижні дихальні шляхи. Ураження легень може супроводжуватися такими неспецифічними симптомами, як кашель, задишка, біль у грудях, або ж мати безсимптомний перебіг. В останньому випадку захворювання може бути виявлено випадково при використанні візуалізаційних методів (Burgos et al., 2008; King et al., 2017). Риносинусит при ІА може проявлятися болем у ділянці обличчя, онімінням, набряком, болем очей (нагадує періорбітальний целюліт).

Ще однією поширеною локалізацією первинної інфекції при ІА є шкіра. Часто в анамнезі таких пацієнтів виявляють травму чи наявність оклюзійної пов'язки на місці інфікування (Smith et al., 2018). Зазвичай шкірний аспергілез проявляється поодинокими геморагічними або некротичними виразками, хоча можливі й інші клінічні ознаки інфекції. Особливістю *Aspergillus* spp. є ангіоінвазія, яка згодом призводить до дисемінації патологічного процесу. У дітей з порушенням імунітету можливе поширення інфекції у головний мозок і розвиток абсцесів, менінгоенцефаліту, васкуліту. При дисемінованому ІА можуть уражатися очі, ШКТ, клапани серця, печінка, нирки та кістки. Дифузне ураження шкіри також може свідчити про дисемінацію інфекції (Muller et al., 2002).

Мукормікоз

Клінічна картина мукормікозу дуже схожа до такої аспергілезу, тому на практиці їх рідко розрізняють (Groll et al., 2014). Найчастіше захворювання проявляється ураженням легень, розвитком риносинуситу, хоча зустрічаються і шкірні прояви. Мукормікоз ШКТ проявляється збільшенням розмірів органів черевної порожнини. При дисемінованому процесі клінічна картина варіює залежно від залучених органів.

Діти, які належать до групи ризику ІГЗ

Діти, які отримують протипухлинне лікування або перенесли ТГСК, належать до групи високого ризику розвитку ІГЗ. Підвищена чутливість до грибкової інфекції зумовлена порушенням природних захисних бар'єрів, розладом клітинного імунітету внаслідок глибокої та стійкої нейтропенії (табл. 1) [29, 30]. Дітям, які мають ризик розвитку ІГЗ >10% (табл. 2), рекомендована профілактика ІГЗ [29, 31, 32]. При виборі стратегії профілактики враховують такі фактори: локальна епідеміологія, наявність супутнього захворювання чи проведення специфічного лікування. З появою нових методів лікування раку, таких як застосування інгібіторів тирозинкінази, імунотерапія, кількість пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку ІГЗ збільшилася [34].

Таблиця 1. Фактори ризику ІГЗ

Група	Фактор
Клінічні	- Тяжка персистуюча нейтропенія - Лімфопенія - Порушення слизового бар'єра - Наявність центрального венозного катетера - Попередня колонізація грибами - ХТПХ після ТГСК - Цитомегаловірусна інфекція після ТГСК
Фармакологічні	- Високі дози глюкокортикостероїдів - Інгібітори фактора некрозу пухлини - Алемтузумаб - Нуклеозидні аналоги - CAR Т-клітинна терапія

Таблиця 2. Стратифікація ризику ІГЗ

Рівень ризику	Захворювання
Високий (≥10%)	- ГМЛ - Рецидив або ГЛЛ високого ризику - Алогенна ТГСК - Тяжка апластична анемія
Низький (≤5%)	- ГЛЛ звичайного ризику - Аутологічна ТГСК - Неходжкінська лімфома
Спорадичний	- Солідні пухлини - Пухлини головного мозку - Лімфома Ходжкіна

Гострий лейкоз

Діти з гострим лейкозом високого ризику зазнають глибокої та тривалої імуносупресії, особливо мієлосупресії, що зумовлює високий ризик розвитку інфекції, спричиненої умовно-патогенною флорою (Castagnola et al., 2006; Sung et al., 2009). Так, тяжка нейтропенія перед початком хіміотерапії асоційована з ІГЗ (Fisher et al., 2018). У ході багатоцентрового ретроспективного дослідження виявлено, що діти з ГМЛ та абсолютною кількістю нейтрофілів ≤500 клітин/мкл перед початком хіміотерапії мають у 3 рази вищий ризик виникнення ІГЗ. Тривала нейтропенія також пов'язана з вищим ризиком розвитку ІГЗ (Johnston et al., 2013).

Алогенна ТГСК

У реципієнтів гемопоетичних стовбурових клітин спостерігають кілька етапів дисфункції імунної системи, які пов'язані з ризиком розвитку ІГЗ: до приживлення субстрату, після приживлення субстрату та хвороба трансплантата проти хазяїна (ХТПХ). На ризик розвитку ІГЗ також впливають фактори, пов'язані з реципієнтом, та застосування лікарських засобів під час проведення ТГСК.

Продовження на стор. 24.

Профілактика інвазивних грибкових захворювань у дітей з онкогематологічною патологією

Продовження. Початок на стор. 23.

- **Етап до приживлення субстрату.** Основним фактором ризику виникнення ІГЗ на цьому етапі є тривала та глибока нейтропенія. Очікувана тривалість нейтропенії після проведення кондиціонування залежить від ряду факторів, включаючи джерело та дозу стовбурових клітин.
- **Етап після приживлення субстрату.** Ризик розвитку ІГЗ пов'язаний із дисфункцією Т-клітинної ланки імунітету, що спостерігається протягом кількох місяців після ТГСК. Такі пацієнти часто отримують імуносупресивну терапію (з метою профілактики ХТПХ) або зазнають виснаження алотрансплантатів, що у свою чергу можуть пролонгувати Т-клітинну дисфункцію.
- **ХТПХ.** Ризик виникнення ІГЗ пов'язаний з Т-клітинною дисфункцією та потребою проведення імуносупресивної терапії (Barnes, Marr, 2007).

До факторів ризику розвитку ІГЗ також належать застосування високих доз глюкокортикостероїдів (Novi et al., 2000; Dvorak et al., 2005; Kobayashi et al., 2007; Hol et al., 2014) та тривала (понад 10 днів) гормональна терапія (Dvorak et al., 2005).

Аутологічна ТГСК

Аутологічна ТГСК застосовується у дітей, хворих на рак, зокрема з нейробластою, іншими пухлинами нервової системи та лімфомаю. Вона дає можливість проводити високодозову хіміотерапію, забезпечуючи посилене проникнення лікарських засобів усередину пухлини. У пацієнтів, які перенесли аутологічну ТГСК, спостерігається глибока нейтропенія. На відміну від алогенної ТГСК, при аутологічній ТГСК процес приживлення відбувається швидше (як правило, менше ніж за 14 днів) та відсутній ризик розвитку ХТПХ, тому ризик ІГЗ є нижчим.

Діагностика

Для ефективного лікування та контролю ІГЗ в імунокомпрометованих осіб важливо своєчасно розпізнати симптоми та діагностувати хворобу. Складність діагностики ІГЗ пов'язана з тим, що у пацієнта можуть бути симптоми, характерні для іншого супутнього захворювання. Діагностика ІГЗ базується на результатах гістопатологічного та культурального дослідження. Також використовують візуалізаційні методи дослідження, офтальмологічне обстеження та визначають біомаркери сироватки крові. Посів крові може бути корисним для ідентифікації дріжджових грибів, таких як *Candida spp.* та *Trichosporon spp.*, проте цей метод є малоінформативним для виявлення інвазивних цвілевих грибів, за винятком *Fusarium spp.* (Campigotto et al., 2016).

Профілактика ІГЗ

У навколишньому середовищі (як на відкритому повітрі, так і в приміщенні лікарень) спори грибів, рослин можуть перебувати у вигляді аерозольних часток, що пов'язано з поширенням і розвитком ІГЗ (Pagano et al., 2017). У цьому аспекті створення безпечного середовища за допомогою високоефективної фільтрації твердих часток (НЕРА) чи ламінарного повітряного потоку зменшує вплив спор грибів на організм людини (Hahn et al., 2002). Так, при будівництві та реконструкції медичних закладів повітря забруднюється пилом і спорами грибів. З метою профілактики інфекції потрібно спрямувати зусилля на зменшення кількості спор грибів у повітрі та забезпечити належний епідагляд за ІГЗ, пов'язаними із будівельними роботами (Kapamori et al., 2015).

Первинна профілактика ІГЗ

У таблиці 3 представлені узагальнені рекомендації щодо профілактики ІГЗ залежно від групи ризику.

У таблиці 4 представлені протигрибкові засоби, які застосовують для профілактики ІГЗ. Найефективнішими агентами для профілактики грибкової інфекції є азолі, які проявляють активність проти цвілевих грибів у пацієнтів групи високого ризику: ітраконазол, посаконазол (для дітей віком від 13 років) та вориконазол (для дітей віком від 2 років). У разі непереносимості чи наявності протипоказань до їх застосування використовують альтернативні терапевтичні опції, до яких належать ліпосомальний амфотерицин В, мікафунгін і препарати з меншою силою доказів — аерозольний ліпосомальний амфотерицин В і каспофунгін. У разі відсутності ХТПХ профілактику ІГЗ можна проводити після приживлення субстрату до припинення імуносупресії та наявності ознак відновлення імунітету. При наявності ХТПХ, що потребує проведення потужної імуносупресивної терапії, рекомендована профілактика ІА та інших імовірних ІГЗ [31, 34, 35].

Вторинна профілактика ІГЗ

ІГЗ, спричинені цвілевими грибами, характеризуються високим ризиком рецидиву (30-50%). Незважаючи на дефіцит даних серед педіатричних пацієнтів, дітям, які перенесли ІГЗ, рекомендована вторинна профілактика ІГЗ або продовження протигрибкового лікування після епізоду ІГЗ (A.H. Groll et al., 2014). Препарат вибору має бути активним проти збудника попереднього грибкового захворювання. Вторинну профілактику ІГЗ слід проводити доти, доки у дитини присутня нейтропенія чи імуносупресія (рання фаза алогенної ТГСК, хіміотерапія, яка призводить до тяжкої нейтропенії, гостра ХТПХ 2 ступеня, екстенсивна хронічна ХТПХ, терапія, яка супроводжується пригніченням Т-клітинного імунітету, включаючи лікування стероїдами). Сьогодні недостатньо доказів щодо мінімальної тривалості терапії до продовження протипухлинного лікування за режимом кондиціонування алогенної ТГСК (A.H. Groll et al., 2014; A.J. Ullmann et al., 2018).

Моніторинг біомаркерів грибкової інфекції

Визначення рівня сироваткового галактоманану не проводиться у новонароджених та дітей з низьким ризиком розвитку ІА, як скринінгове дослідження у пацієнтів без симптомів, яким проводилася профілактика ІГЗ. У низці досліджень продемонстровано, що цей тест має низьке прогностичне значення. Визначення рівня сироваткового галактоманану може бути корисним за наявності клінічної підозри ІГЗ під час профілактики захворювання.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала Ілона Цюпа

Таблиця 3. Профілактика ІГЗ у дітей, хворих на рак, залежно від групи ризику		
Рекомендації щодо профілактики	Препарат	Примітка
Діти після алогенної ТГСК при відсутності ХТПХ		
Профілактика ІГЗ рекомендована під час нейтропенічної фази до приживлення субстрату	• Флуконазол (AI)	Активний лише проти дріжджових грибів
Профілактика ІГЗ рекомендована після приживлення субстрату до припинення імуносупресії та наявності ознак відновлення імунітету	• Ітраконазол (BI) • Вориконазол (BI) • Мікафунгін (CI) • Ліпосомальний амфотерицин В (CII) • Посаконазол (в/о)	Рекомендований ТМП Рекомендований ТМП
		Рекомендований ТМП Для дітей від 13 років
Діти після алогенної ТГСК при наявності ХТПХ (гострий перебіг 2-4 ступеня або хронічний екстенсивний), які отримують посилену імуносупресивну терапію		
Рекомендована профілактика інвазії дріжджових та цвілевих грибів під час імуносупресивної терапії	• Посаконазол (BI) • Ітраконазол (CII) • Вориконазол (BI) • Ліпосомальний амфотерицин В (в/о) • Мікафунгін (в/о)	Рекомендований ТМП Для дітей від 13 років Рекомендований ТМП Рекомендований ТМП
Лейкоз de novo або рецидив захворювання		
Профілактику ІГЗ слід розглядати в осіб групи високого ризику	• Ітраконазол (BI)	Рекомендований ТМП
Відсутні рекомендації, засновані на доказах, щодо тривалості лікування у пацієнтів із персистуючою нейтропенією	• Посаконазол (BI) • Ліпосомальний амфотерицин В (BII) • Флуконазол (CI)	Рекомендований ТМП Для дітей від 13 років Активний лише проти дріжджових грибів
ТМП – терапевтичний моніторинг препарату; в/о – відсутність оцінювання.		

Таблиця 4. Дозування протигрибкових засобів для профілактики ІГЗ у дітей з онкогематологічною патологією або після перенесеної ТГСК			
Препарат	Дозування	Спектр дії	Примітки
Флуконазол	6-12 мг/кг маси тіла на добу в/в або перорально 1 р/добу (максимум 400 мг/добу)	Тільки дріжджові гриби	
Ітраконазол	5 мг/кг на добу перорально 2 р/добу (старше 2 років)	Дріжджові та цвілеві гриби	Не схвалено у пацієнтів молодших 18 років Необхідний ТМП
Вориконазол	Дітям від 2 до 12 років або 12-14 років при масі тіла <50 кг – 16 мг/кг на добу в/в або перорально 2 р/добу (1-й день: 18 мг/кг на добу в/в або перорально 2 р/добу) Дітям віком старше 15 років або 12-14 років та з масою тіла >50 кг 8 мг/кг на добу в/в або перорально 2 р/добу (1-й день: 12 мг/кг на добу в/в 2 р/добу; 400 мг/добу перорально 2 р/добу)	Дріжджові та цвілеві гриби (окрім <i>Zygomycetes</i>)	Не схвалено у пацієнтів молодших 2 років Необхідний ТМП Підвищений ризик фототоксичності
Посаконазол	600 мг/добу перорально (суспензія) 3 р/добу у дітей від 13 років (M. Doring et al., 2017)	Дріжджові та цвілеві гриби	Обмежені дані про фармакокінетику засобу у дітей молодших 13 років Необхідний ТМП Дієвий щодо більшості грибів, включаючи <i>Zygomycetes</i> Приймається під час їди
Ліпосомальний амфотерицин В	1 мг/кг в/в через день або 2,5 мг/кг в/в 2 рази на тиждень	Дріжджові та цвілеві гриби	Досі не затверджений для профілактики ІГЗ у дітей [32, 42] Невідома оптимальна доза препарату Застосовується як альтернативний засіб за наявності протипоказань або непереносимості азолів
Каспофунгін	50 мг/м ² площі поверхні тіла на добу в/в 1 р/добу (1-й день: 70 мг/м ² на добу в/в 1 р/добу, максимум 70 мг/добу)	Дріжджові та цвілеві гриби	Серед показань до використання засобу немає пункту «для профілактики грибкової інфекції» [43]
Мікафунгін	1 мг/кг на добу (при масі тіла >50 кг – 50 мг) в/в 1 р/добу	Дріжджові та цвілеві гриби	Дозволений для профілактики ІГЗ (<i>Candida spp.</i>) у дітей з гранулоцитопенією Нижчий рівень лікарської взаємодії порівняно з азоломи Значно вищий кліренс у дітей від 4 місяців до 5 років порівняно зі старшими дітьми

Пембролізумаб у лікуванні недрібноклітинного раку легені

Рак легені посідає одне з перших місць у структурі онкологічної захворюваності та смертності не лише в Україні, а й у світі. Протягом останніх десятиліть активно проводились дослідження, присвячені таргетній терапії та імунотерапії при недрібноклітинному раку легені (НДРЛ), за результатами яких вдалось істотно покращити результати лікування хворих із цієї онкологічною патологією.

Зазвичай імунна система розпізнає пухлинні клітини та знищує їх, проте ухилення від імунної відповіді не дозволяє організму надати ефективну протипухлинну відповідь. Експресія молекул, які є інгібіторами імунної відповіді, відіграє ключову роль в імунному ухиленні при НДРЛ.

Ліганд програмованої клітинної смерті 1 (programmed cell death-1 ligand 1 – PD-L1) та рецептор програмованої клітинної смерті (PD-1) широко досліджувались при НДРЛ. Відомо, що зв'язування PD-1 та PD-L1 пригнічує протипухлинну цитотоксичну відповідь Т-лімфоцитів, це дає змогу пухлинній клітині залишитись поза увагою імунної системи. Блокада PD-1 та/або PD-L1, навпаки, дозволяє зробити пухлину «видимою» для власних імунних клітин і досягти вираженого протипухлинного ефекту.

Пембролізумаб (Кітруда®, МК3475) – гуманізоване IgG4 моноклональне антитіло з високою афінністю селективно до PD-1, що дозволяє йому блокувати шлях PD-1/PD-L1. За результатами серії клінічних досліджень KEYNOTE, пембролізумаб показав виражену протипухлинну активність у пацієнтів з НДРЛ та прийнятний профіль токсичності (як у режимі монотерапії, так і в комбінації з хіміотерапією).

Монотерапія. Вивчення пембролізумабу як монотерапії при НДРЛ проводилось в рамках трьох досліджень III фази: KEYNOTE-010, KEYNOTE-024 та KEYNOTE-042 (табл.). Дослідження III фази KEYNOTE-010 дозволило затвердити пембролізумаб (2 мг/кг) як терапевтичну опцію для пацієнтів з поширеним НДРЛ, які вже

отримували протипухлинне лікування. Загальна виживаність (ЗВ) була достовірно вищою при терапії пембролізумабом у дозі 2 мг/кг, ніж доцетакселом (відношення ризиків – ВР – 0,71; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,58-0,88; $p=0,0008$), та при збільшенні дозування пембролізумабу до 10 мг/кг порівняно з доцетакселом (ВР 0,61; 95% ДІ 0,49-0,75; $p<0,0001$).

Зважаючи на істотну відмінність ефективності лікування пембролізумабом серед пацієнтів з експресією PD-L1 $\geq 50\%$, було проведено дослідження саме за участю цієї категорії хворих на НДРЛ – KEYNOTE-024. Відмінність від попередніх досліджень полягала у призначенні пембролізумабу у монотерапії у першій лінії, яку порівнювали зі стандартним режимом хіміотерапії. Медіана виживаності без прогресування (ВБП) була достовірно вищою у групі пембролізумабу порівняно з групою хіміотерапії (ВР 0,50; 95% ДІ 0,37-0,68; $p<0,001$). Перевага поширювалась у тому числі і на ЗВ як при первинному аналізі даних (ВР 0,60; 95% ДІ 0,41-0,89; $p=0,005$), так і при його перегляді після більш тривалого спостереження (ВР 0,63; 95% ДІ 0,47-0,86; $p=0,002$). Отриманий позитивний результат слугував підґрунтям для затвердження пембролізумабу (200 мг) як першої лінії терапії хворих на поширений НДРЛ при експресії PD-L1 $\geq 50\%$. Результати дослідження KEYNOTE-024 було підтверджено у дослідженні KEYNOTE-042.

Хіміотерапія у комбінації з пембролізумабом. За відсутності специфічних мутацій, що можуть бути використані для призначення таргетної терапії, платиновмісні

режими хіміотерапії є стандартом першої лінії лікування при НДРЛ. Зважаючи на те що пембролізумаб має прийнятний профіль токсичності, не вищий за токсичність стандартних режимів системної протипухлинної терапії, їх комбінація у першій лінії лікування може бути цілком обґрунтованою. Хіміотерапія чинить не лише прямий цитотоксичний вплив на пухлинні клітини, а й на імунну регуляцію шляхом дії на Т-клітини та індукуює експресію PD-L1. Це дає підстави припускати наявність синергічної протипухлинної дії хіміотерапії у комбінації з пембролізумабом.

KEYNOTE-189 – дослідження III фази, яке включало пацієнтів з неплоскоклітинним метастатичним НДРЛ. Хворі, які додатково до хіміотерапії отримували пембролізумаб, мали достовірно кращі показники ВБП (ВР 0,52; 95% ДІ 0,43-0,64; $p<0,001$) та 12-місячної виживаності (ВР 0,49; 95% ДІ 0,38-0,64; $p<0,001$). Позитивний вплив пембролізумабу на ЗВ був продемонстрований незалежно від рівня експресії PD-L1 (хоча певні переваги у хворих з експресією PD-L1 $\geq 50\%$ були зареєстровані). Це означає, що будь-які пацієнти з неплоскоклітинним НДРЛ можуть отримувати в першій лінії системну протипухлинну терапію в комбінації з пембролізумабом.

Терапевтичний ефект пембролізумабу у поєднанні з хіміотерапією у першій лінії у пацієнтів з плоскоклітинним метастатичним НДРЛ вивчали у дослідженні III фази KEYNOTE-407. Як і у KEYNOTE-189, подовження ВБП (ВР 0,56; 95% ДІ 0,45-0,70; $p<0,001$) та ЗВ (ВР 0,64; 95% ДІ 0,49-0,85; $p<0,001$) відмічалось

незалежно від рівня експресії PD-L1.

Зважаючи на отримані результати, пембролізумаб у комбінації зі стандартними режимами хіміотерапії є схемою першої лінії лікування, якій має надаватись перевага у пацієнтів з метастатичним НДРЛ при рівні експресії PD-L1 $< 50\%$. Для хворих із рівнем експресії PD-L1 $\geq 50\%$ поєднання хіміотерапії з пембролізумабом або монотерапія пембролізумабом є більш ефективними, ніж лише хіміотерапія. Наразі відсутні результати досліджень, у яких безпосередньо порівнювали б ці два варіанти лікування, тому вибір між ними має бути персоналізованим, здійснюватися з урахуванням потенційних ризиків і переваг для кожного конкретного пацієнта.

Метастатичне ураження головного мозку є характерним проявом поширеного НДРЛ, який розвивається у 25-40% хворих. Цей прояв НДРЛ зазвичай є протипоказанням для включення до більшості клінічних досліджень (у тому числі KEYNOTE). У одноцентровому дослідженні II фази вивчали роль пембролізумабу у лікуванні хворих з метастатичним НДРЛ, які мали вторинне ураження головного мозку. Включені пацієнти мали експресію PD-L1, не мали неврологічної симптоматики або не потребували терапії кортикостероїдами. З 18 хворих у групі НДРЛ у 4 було досягнуто повної ремісії, у 2 – часткової тривалої ремісії. Отримані дані є недостатніми для поширення такого терапевтичного підходу у клінічній практиці, тому роль пембролізумабу при НДРЛ з метастатичним ураженням головного мозку потребує подальших досліджень.

Пацієнти похилого віку. K. Nosaki та співавт. (2019) висвітлюють це питання на основі узагальненого аналізу результатів досліджень KEYNOTE-010, KEYNOTE-024 та KEYNOTE-042. Загалом

результат був аналогічним отриманим даним у більш молодих пацієнтів. Пембролізумаб не тільки покращує ЗВ хворих віком старше 75 років з поширеним НДРЛ порівняно з хіміотерапією, а також є більш безпечним. Вищу ефективність пембролізумабу у пацієнтів похилого віку отримано у разі експресії PD-L1 $\geq 50\%$.

Побічні явища. У більшості випадків побічні явища (ПЯ), пов'язані з застосуванням пембролізумабу, були нетяжкими. До них належали підвищена втомлюваність, зниження апетиту, висип, діарея, нудота. ПЯ 3-4 ступеня тяжкості спостерігали у 9,5-26,6% хворих, які отримували пембролізумаб у монотерапії. Аналогічний показник при застосуванні хіміотерапії становив 35,0-53,3%. Для пембролізумабу характерні специфічні ПЯ, які пов'язані з впливом на PD-1/PD-L1 та імунотерапією. Найбільш частими з них є гіпотиреоїдизм, пневмоніт, коліт, панкреатит, шкірні та інфузійні реакції. Імуноасоційовані ПЯ 3-4 ступеня тяжкості трапляються у менш ніж 2% хворих, летальні випадки – менше ніж у 1% (переважно внаслідок пневмоніту).

Пневмоніт – фокальне або дифузне запалення легеневої паренхіми без інфекційної складової. Приблизно у третини хворих немає жодних симптомів на момент діагностики пневмоніту (від 9 днів до 19 міс від початку лікування пембролізумабом), пацієнти можуть скаржитися на кашель та задишку.

Висновки. Застосування пембролізумабу дозволяє істотно покращити результати лікування пацієнтів з поширеним НДРЛ. Це особливо важливо для хворих, які не мають мутацій, що можуть піддаватись таргетній терапії. Предметом подальших досліджень залишаються питання доцільності застосування пембролізумабу з метою консолідації після хіміопроменевого лікування пацієнтів з III стадією НДРЛ, а також неоад'ювантного та ад'ювантного лікування при I-III стадії у пацієнтів, які є кандидатами на хірургічне втручання. Загалом пембролізумаб має прийнятний профіль токсичності, наявність специфічних ПЯ (у тому числі пневмоніту) слід враховувати при проведенні імунотерапії. Похилий вік не є протипоказанням до проведення імунотерапії. При виборі оптимальної схеми протипухлинного лікування слід враховувати низку особливостей (у тому числі супутню патологію, характеристики онкологічного процесу та вік).

Підготувала **Олена Поступаленко**

Таблиця. Пембролізумаб у режимі монотерапії при НДРЛ											
Дослідження (фаза)	n, осіб	Попередня терапія	Групи	Загальна частка відповіді на терапію, % (95% довірчий інтервал)		Медіана виживаності без прогресування, міс (95% довірчий інтервал)		Медіана загальної виживаності, міс (95% довірчий інтервал)		Медіана тривалості відповіді на терапію, міс	
				Разом	PD-L1 $\geq 50\%$	Разом	PD-L1 $\geq 50\%$	Разом	PD-L1 $\geq 50\%$	Разом	PD-L1 $\geq 50\%$
KEYNOTE-010 (III)	1034	Так	Пем 2 мг/кг маси тіла Пем 10 мг/кг Доцетаксел	18,0% (14,1-22,5) 18,5% (14,5-23,0) 9,3% (6,5-12,9)	30,2% (22,7-38,6) 29,1% (22,0-37,1) 7,9% (4,1-13,4)	3,9 (3,1-4,1) 4,0 (2,7-4,3) 4,0 (3,1-4,2)	5,0 (4,0-6,5) 5,2 (4,1-8,1) 4,1 (3,6-4,3)	10,4 (9,4-11,9) 12,7 (10,0-17,3) 8,5 (7,5-9,8)	14,9 (10,4-ДВ) 17,3 (11,8-ДВ) 8,2 (6,4-10,7)	ДВ ДВ 6	ДВ ДВ 8
KEYNOTE-024 (III)	305	Ні	Пем 200 мг Хіміотерапія	–	44,8% (36,8-53,0) 27,8 (20,8-35,7)	–	10,3 (6,7-ДВ) 6,0 (4,2-6,2)	–	30,0 (18,3-ДВ) 14,2 (9,8-19,0)	–	ДВ 6,3
KEYNOTE-042 (III)	1274	Ні	Пем 200 мг Хіміотерапія	5,4 (4,3-6,2) 6,5 (6,3-7,0)	7,1 (5,9-9,0) 6,4 (6,1-6,9)	ДВ	ДВ	16,7 (13,9-19,7) 2,1 (1,3-13,3)	20,0 (15,4-24,9) 12,2 (10,4-14,2)	ДВ	ДВ

Пем – пембролізумаб; ДВ – дані відсутні.

Профіль пацієнта: HER2-позитивний поширений рак молочної залози після прогресування на тлі терапії, яка містила трастузумаб*

Тайверб®
лапатиніб

Без продовження анти-HER2 блокади
ваші пацієнти мають підвищений ризик
прогресування захворювання¹

Затримка прогресування та досягнення максимальних результатів при комбінованому лікуванні з препаратом Тайверб®^{2,4}

Показання: лікування дорослих жінок із раком молочної залози з гіперекспресією HER2 (ErbB-2):

- у складі комбінованої терапії з капецитабіном для пацієнтів із розповсюдженим або метастатичним раком, який прогресує на фоні попередньої терапії трастузумабом у комбінації з антрациклінами та таксанами у зв'язку з метастатичною хворобою;
- у складі комбінованої терапії з трастузумабом у пацієнтів із метастатичним гормононегативним раком, що прогресує після трастузумабовмісної хіміотерапії;
- у складі комбінованої терапії з інгібітором ароматази для жінок у постменопаузальному періоді з метастатичним гормононегативним раком, яким не призначена хіміотерапія (пацієнти в реєстраційному дослідженні не були попередньо ліковані трастузумабом або інгібіторами ароматази**).

*Схеми лікування, які містять трастузумаб: трастазумаб + комбінована терапія, пертузумаб або адо-трастузумаб емтанзин.

** Немає даних щодо ефективності цієї комбінації в порівнянні з трастузумабом у комбінації з інгібітором ароматази у вказаній групі пацієнтів.

ТАЙВЕРБ® (TYVERB®). **Склад:** діюча речовина: лапатиніб; 1 таблетка містить лапатинібу 250 мг у формі лапатинібу дитосилату моногідрату. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні та імуномодуючі засоби. Антинеопластичні засоби. Інші антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Лапатиніб. Код АТХ L01X E07.

Клінічні характеристики. Показання. Лікування дорослих з раком молочної залози з гіперекспресією HER2 (ErbB2): у складі комбінованої терапії з капецитабіном для пацієток з розповсюдженим або метастатичним раком, який прогресує на тлі попередньої терапії трастузумабом у комбінації з антрациклінами та таксанами у зв'язку з метастатичною хворобою; у складі комбінованої терапії з трастузумабом у пацієток з метастатичним гормононегативним раком, що прогресує після трастузумабовмісної хіміотерапії; у складі комбінованої терапії з інгібітором ароматази для жінок у постменопаузальному періоді з метастатичним гормонопозитивним раком, яким не призначена хіміотерапія. **Протипоказання.** Гіперчутливість до будь-якого компонента препарату. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** При застосуванні препарату Тайверб з іншими лікарськими засобами слід дотримуватись обережності і ретельно спостерігати за клінічним станом хворого та можливими побічними реакціями. **Особливості застосування.** Кардіотоксичність. Застосовувати лапатиніб для лікування хворих з порушеннями функції лівого шлуночка слід з обережністю (включаючи одночасне застосування з потенційно кардіотоксичними лікарськими засобами). Інтерстиціальні захворювання легень та пневмонії. Застосування лапатинібу асоціюється з розвитком легеневої токсичності, включаючи інтерстиціальні захворювання легень та пневмонії. Гелатотоксичність. Повідомлялось про явища гелатотоксичності, які в рідкісних випадках можуть призвести до летальних наслідків. Функцію печінки (рівень трансаминаз, білірубину та лужної фосфатази) слід перевіряти перед початком лікування, щомісячно під час лікування та відповідно до клінічного стану. Діарея. Можливий розвиток діареї, включаючи тяжку. Діарея може бути потенційно життєво небезпечною, якщо супроводжується дегідратацією, нирковою недостатністю, нейтропенією та/або дисбалансом електролітів. Тяжкі шкірні реакції. Є повідомлення про тяжкі шкірні реакції при застосуванні препарату Тайверб. Одночасне застосування з інгібіторами та індукторами CYP3A4. Одночасне застосування лапатинібу з інгібіторами та індукторами CYP3A4 слід проводити з обережністю через збільшення або зменшення концентрації лапатинібу відповідно. Слід уникати застосування грейпфрутового соку та одночасного застосування препарату Тайверб з іншими лікарськими засобами з вузьким терапевтичним індексом, що є субстратами для CYP3A4 та/або CYP2C8. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Жінок репродуктивного віку слід попередити про необхідність використовувати відповідні заходи контрацепції та уникати вагітності під час лікування та протягом щонайменше 5 днів після застосування останньої дози. Дані щодо застосування препарату вагітними відсутні. Безпеку застосування Тайверб під час годування груддю не встановлено. **Спосіб застосування та дози.** Курс лікування призначає лише лікар, який має досвід застосування протипухлинних препаратів. Статус гіперекспресії HER2 (ErbB2) має бути встановлений за наявності IHC3+ чи IHC2+ з ампліфікацією генів або за ампліфікацією генів окремо. Статус HER2 має бути визначений за допомогою точних і валідованих методів. Препарат Тайверб призначений для перорального застосування. Добову дозу препарату Тайверб не слід ділити. Пропущені дози препарату не слід приймати додатково. При одночасному застосуванні з іншими препаратами необхідно ознайомитись з інструкціями для медичного застосування цих препаратів. Тайверб у комбінації з капецитабіном. Рекомендована доза препарату Тайверб становить 1250 мг (5 таблеток) 1 раз на добу щодня; доза капецитабіну – 2000 мг/м² на добу за 2 прийоми (через кожні 12 годин) щодня з 1-го по 14-й день 21-добового циклу лікування. Тайверб у комбінації з трастузумабом. Рекомендована доза – 1000 мг (4 таблетки) 1 раз на добу щодня; доза трастузумабу – 4 мг/кг маси тіла як внутрішньовенна навантажувальна доза, потім 2 мг/кг маси тіла внутрішньовенно 1 раз на тиждень. Тайверб у комбінації з інгібітором ароматази. Рекомендована доза Тайверб становить 1500 мг (6 таблеток) 1 раз на добу щодня. **Хворі літнього віку.** Дані щодо застосування комбінації Тайверб з капецитабіном та комбінації Тайверб з трастузумабом у пацієнтів віком від 65 років обмежені. **Діти.** Безпека та ефективність застосування препарату Тайверб у дітей (віком до 18 років) не встановлені. Дані відсутні. **Побічні реакції.** Безпека застосування препарату Тайверб вивчалась як при монотерапії, так і при одночасному застосуванні з іншими хіміотерапевтичними препаратами для лікування різних типів раку. Найпоширенішими побічними реакціями (>25%) під час лікування лапатинібом були явища з боку шлунково-кишкового тракту (діарея, нудота та блювання) та висип. При застосуванні лапатинібу в комбінації з капецитабіном також часто (>25%) спостерігалась долонно-підшоловна еритродизестезія (ППЕ). Частота ППЕ була подібною до такої в групах застосування лапатинібу з капецитабіном та капецитабіну як монотерапії. Діарея була найбільш поширеною небажаною реакцією, яка призводила до припинення лікування, при застосуванні лапатинібу в комбінації з капецитабіном чи з летрозолом. При застосуванні лапатинібу в комбінації з трастузумабом не було зареєстровано додаткових небажаних реакцій. Була відзначена підвищена частота серцевої токсичності, але ці явища за характером та тяжкістю були аналогічними тим, що спостерігались у програмі клінічних досліджень лапатинібу. Повідомлення про підозрювані небажані реакції. Повідомлення про підозрювані небажані реакції після реєстрації лікарського засобу забезпечує постійний моніторинг співвідношення користь/ризик застосування лікарського засобу. Спеціалістів сфери охорони здоров'я просять звітувати про будь-які підозрювані небажані реакції через державну систему звітування. **Термін придатності.** 2 роки. **Упаковка.** Блістери по 10 таблеток, 7 блістерів, розміщених у картонну упаковку, або блістери по 12 таблеток, 7 блістерів, розміщених у картонну упаковку. Або по 70 таблеток у флаконі, розміщеному у картонну упаковку, або по 84 таблетки у флаконі, розміщеному у картонну упаковку. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Важливо.** Перед призначенням лікарського засобу слід ознайомитись із повною інструкцією для медичного застосування препарату ТАЙВЕРБ®. **Реєстраційне посвідчення** № UA/8847/01/01. Наказ МОЗ України № 1860 від 21.08.2019, зміни внесено наказом МОЗ України № 1394 від 15.06.2020. Інформація представлена в скороченому вигляді, повний обсяг міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Тайверб®. Перед призначенням лікарського засобу обов'язково ознайомитесь з повним обсягом інструкції для медичного застосування.

1. Piccart M. Circumventing de novo and acquired resistance to trastuzumab: new hope for the care of ErbB2-positive breast cancer. Clin Breast Cancer. 2008; 8(suppl 3): S100-S113. 2. Wang Y.C. et al. Different mechanisms for resistance to trastuzumab versus lapatinib in HER2-positive breast cancers – role of estrogen receptor and HER2 reactivation. Breast Cancer Res. 2011; 13(6): R121. 3. Gori S. et al. Retreatment with trastuzumab-based therapy after disease progression following lapatinib in HER2-positive metastatic breast cancer. Ann Oncol. 2012; 23(6): 1436-1441. 4. Marty M. et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. J Clin Oncol. 2005; 23(19): 4265-4274.

Ця інформація призначена лише для використання медичними та фармацевтичними працівниками. Інформація підлягає розповсюдженню на медичних чи фармацевтичних виставках, семінарах, конференціях та інших заходах чи прямій передачі медичним і фармацевтичним працівникам. Розповсюдження інформації будь-яким іншим чином, який відкриває доступ до неї невизначеного кола осіб, заборонене. Матеріал підготовлено відповідно до вимог локального законодавства, а також внутрішньої політики та процедур групи компаній «Новартис».

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

Лапатиніб та терапія після лапатинібу у пацієнтів, які отримували лікування з приводу HER2-позитивного метастатичного раку молочної залози

Результати багатоцентрового ретроспективного дослідження

Лапатиніб застосовується у лікуванні HER2-позитивного метастатичного раку молочної залози (МРМЗ). Ампліфікація експресії HER2 відбувається у 20-25% хворих на рак молочної залози та асоційована з поганим прогнозом [1]. Комбінація трастузумабу з лапатинібом (HL) характеризується вираженим синергічним впливом препаратів [2, 3], що дозволяє досягти кращого клінічного ефекту, ніж при монотерапії лапатинібом [4]. Результатами досліджень було встановлено, що продовження терапії трастузумабом після прогресування захворювання супроводжувалося вищою ефективністю лікування. Цей ефект пояснювався антитілозалежною клітинно-опосередкованою цитотоксичністю трастузумабу [5, 6]. Лапатиніб має інший механізм дії, для нього не характерна антитілозалежна клітинно-опосередкована цитотоксичність. Виникає запитання: чи буде ефективним продовження лікування лапатинібом? Доказова база щодо терапії лапатинібом після прогресування захворювання все ще відсутня.

Метою дослідження було визначити ефективність та безпеку комбінації лапатинібу з капецитабіном (LX) та HL з хіміотерапією (HLC) у хворих, які раніше отримували лікування трастузумабом і таксанами, а також окреслити план лікування пацієнтів з прогресуванням захворювання після терапії лапатинібом у клінічній практиці.

Матеріали та методи. Ретроспективно проаналізовано дані пацієнтів з HER2-позитивним МРМЗ, які отримували лікування у п'яти лікарнях Китаю протягом 2015-2019 рр. Попереднє лікування включало таксани та трастузумаб. Хворі отримували лапатиніб (1250 мг/добу) з капецитабіном (2000 мг/м² площі поверхні тіла) або лапатиніб (750-1250 мг/добу) з трастузумабом (6 мг/кг після навантажувальної дози 8 мг/кг) та з одним із режимів хіміотерапії (капецитабін, препарати платини тощо). Основним критерієм оцінювання результату була виживаність без прогресування. Оцінювали також загальну виживаність, безпеку, ефективність лікування після прогресування захворювання.

Результати. Загалом у дослідженні включено дані 242 хворих. Терапія за схемою LX проведена у 164 (68%) пацієнтів, HLC – у 78 (32%). Більшість хворих отримували хірургічне лікування; встановлена *de novo* IV стадія була у 15% випадків. Гістологічно у 85% пацієнтів була протокова карцинома, у 10% – часточкова карцинома, у 5% – інший гістотип пухлини. Вісцеральне метастатичне ураження спостерігалось у 72% хворих групи LX та 73% групи HLC. Рефрактерність до трастузумабу була більш характерною, ніж резистентність. Загалом групи LX та HLC істотно не відрізнялися за базовими характеристиками хворих (вік, тривалість безрецидивного періоду, статус естрогенових рецепторів, наявність вісцерального метастатичного ураження, резистентність до трастузумабу).

Ефективність лікування. Медіана спостереження становила 21 міс. Комбінація HLC забезпечувала статистично значуще покращення виживаності без прогресування порівняно з LX (відносний ризик – ВР – 0,44; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,33-0,59; $p < 0,000001$; рис. 1). Медіана виживаності без прогресування становила 5 міс у групі LX та 8,8 міс у групі HLC. Медіана загальної виживаності на момент аналізу не була досягнута.

За наявності резистентності до трастузумабу медіана виживаності без прогресування становила 4 міс у групі LX та 11 міс у групі HLC (ВР 0,26; 95% ДІ 0,12-0,54; $p = 0,00032$). Аналогічні показники у хворих із рефрактерністю до трастузумабу становили 5 і 8 міс відповідно (ВР 0,51; 95% ДІ 0,36-0,71; $p = 0,000056$; рис. 2).

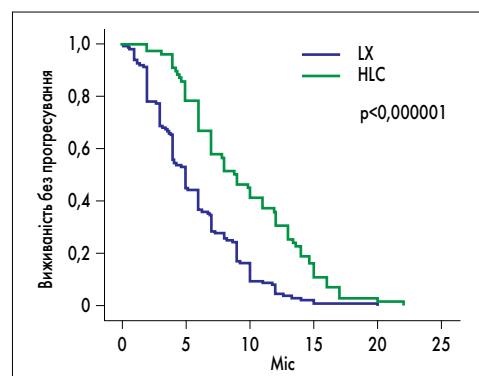


Рис. 1. Вживаність без прогресування при лікуванні HLC та LX

При аналізі даних підгруп було виявлено, що перевага схеми HLC над LX спостерігалась майже у всіх випадках, за винятком групи пацієнтів віком старше 60 років, у яких ефективність обох схем лікування була майже однаковою. Відповідні показники медіани виживаності без прогресування становили 6 і 7 міс ($p = 0,11$).

За результатами однофакторного аналізу, терапія HLC (ВР 0,44; 95% ДІ 0,33-0,59; $p < 0,0000001$) та попередня кількість ліній терапії МРМЗ < 3 (ВР 0,65; 95% ДІ 0,49-0,89; $p = 0,005$) були предикторами більш тривалого безрецидивного періоду. Багатофакторний аналіз дав змогу виявити, що ці самі позиції (ВР 0,42; 95% ДІ 0,31-0,57; $p < 0,0000001$; ВР 0,6; 95% ДІ 0,44-0,81; $p = 0,001$) є незалежними прогностичними факторами зниження ризику прогресування захворювання.

Безпека. Загалом як схема терапії HLC, так і LX добре переносилися пацієнтами. Частота побічних явищ 3 і 4 ступенів тяжкості становила 16,5% у групі LX та 21,8% у групі HLC ($p = 0,57$). При лікуванні за схемою LX виникали такі небажані явища, як діарея (5,5%), нейтропенія (6,7%), лейкопенія (6,1%), пальмарно-плантарний синдром еритроцитозезі (3%). Відповідні дані у групі HLC

були такими: нейтропенія (11,5%), лейкопенія (11,5%), діарея (7,7%), блювання (3,8%). Жодного летального випадку внаслідок ускладнень не зафіксовано.

Терапія після прогресування захворювання. Аналіз даних проведено за 175 випадками прогресування після лікування із включенням лапатинібу. 34,8% ($n = 61$) пацієнтів отримували терапію трастузумабом, 19,4% ($n = 27$) – піротинібом, 12% ($n = 21$) – лапатинібом, 8% ($n = 14$) – трастузумабом і лапатинібом, 24% ($n = 42$) – не продовжували анти-HER2 терапію. Продовження лікування із застосуванням лапатинібу забезпечило кращу медіану виживаності без прогресування порівняно з відсутністю анти-HER2 терапії (4 та 2 міс відповідно; ВР 0,59; 95% ДІ 0,37-0,94; $p = 0,01$) та аналогічну ефективність при зміні на інше анти-HER2 лікування (4 міс; ВР 0,97; 95% ДІ 0,70-1,36; $p = 0,88$). Продовження анти-HER2 терапії було більш ефективним, ніж припинення (4 та 2 міс відповідно; ВР 0,58; 95% ДІ 0,41-0,83; $p = 0,001$). Відповідні криві виживаності наведені на рис. 3.

Обговорення. За результатами проведеного дослідження в клінічній практиці для лікування HER2-позитивного МРМЗ частіше застосовувалась комбінація LX (68%). Причиною

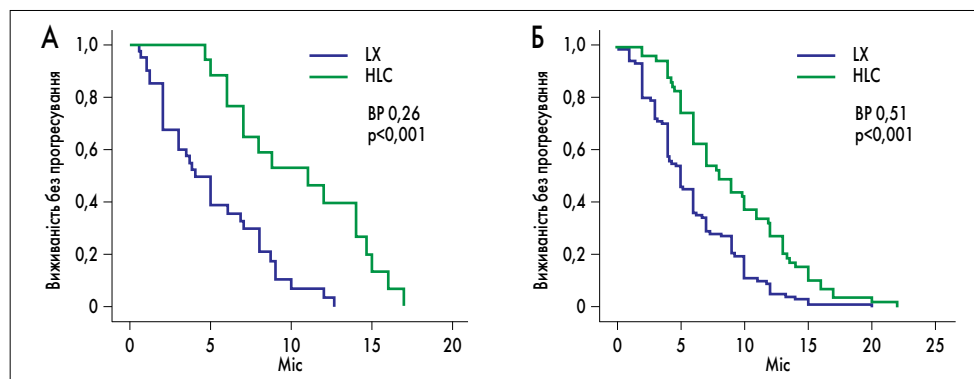


Рис. 2. Вживаність без прогресування при лікуванні HLC та LX хворих із резистентністю до трастузумабу (А) та рефрактерністю до трастузумабу (Б)

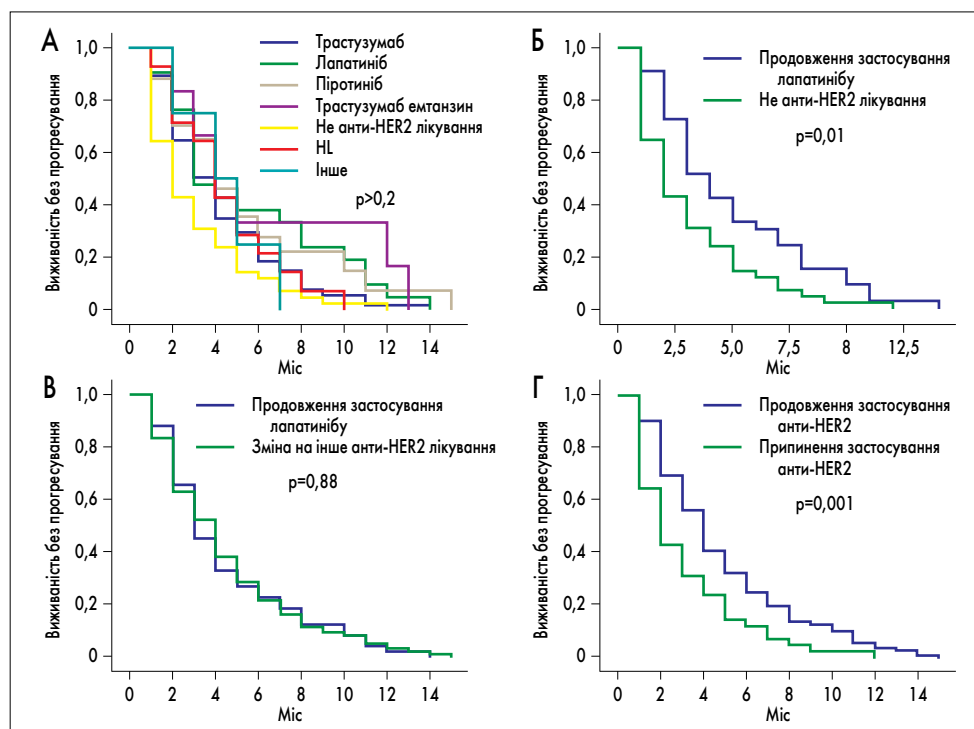


Рис. 3. Вживаність без прогресування у пацієнтів з рецидивом після терапії лапатинібом: А – всі види лікування; Б – продовження терапії лапатинібом у порівнянні з припиненням анти-HER2 терапії; В – продовження терапії лапатинібом у порівнянні зі зміною на іншу анти-HER2 терапію; Г – продовження анти-HER2 терапії у порівнянні з припиненням анти-HER2 терапії

цього могла бути вища вартість лікування з використанням HLC та менша доказова база щодо доцільності для не першої, а наступних ліній системного протипухлинного лікування.

За даними дослідження, виконаного у Німеччині з залученням 451 пацієнтки з HER2-позитивним МРМЗ, у 53% випадків для лікування був призначений трастузумаб, у 52% – трастузумаб з пертузумабом, у 19% – лапатиніб, у 28% – трастузумаб емтанзин (Т-DM1) [7]. Проте це дослідження стосувалося першої лінії терапії. У світовій літературі відсутні дані щодо особливостей призначення та ефективності наступних ліній анти-HER2 терапії.

Результати рандомізованого дослідження EGF100151 із включенням 399 хворих з HER2-позитивним МРМЗ показали, що комбінація лапатинібу з капецитабіном є більш ефективною, ніж монотерапія капецитабіном. Це виражалось більш тривалим безрецидивним періодом, хоча статистично достовірних відмінностей щодо загальної виживаності між групами не було [8]. Саме результати дослідження EGF100151 стали підґрунтям для рекомендації схеми LX до застосування у клінічній практиці.

У трайлі CEREBEL порівнювали комбінацію LX та трастузумабу з капецитабіном при HER2-позитивному МРМЗ. Автори дійшли висновку, що обидва режими системного протипухлинного лікування мають зівставну ефективність [9].

У рандомізованому дослідженні EMILIA, що включало 991 хвору, яка отримувала лікування з приводу HER2-позитивного МРМЗ, порівнювали ефективність LX та Т-DM1. Виживаність без прогресування була вищою при терапії Т-DM1 (9,6 проти 6,4 міс; $p < 0,01$). Слід зазначити, що частина пацієнтів з цього дослідження отримувала першу лінію терапії, що може впливати на отриманий результат [10].

Комбінація лапатинібу з трастузумабом за результатами доклінічних досліджень характеризується вищою ефективністю. У дослідженні ІІІ фази EGF104900 було продемонстровано, що призначення трастузумабу з лапатинібом порівняно з монотерапією лапатинібом характеризується більш тривалим безрецидивним періодом, хоч і не впливає на загальну виживаність пацієнтів з HER2-позитивним МРМЗ, які отримали численні лінії системного протипухлинного лікування [4].

У рандомізованому дослідженні ALTERNATIVE ($n = 355$; HER2-позитивний гормоночутливий МРМЗ) було показано, що комбінація трастузумабу з лапатинібом та інгібіторами ароматази є більш ефективною, ніж терапія трастузумабом з інгібіторами ароматази. Медіана виживаності без прогресування становила 11,0 та 5,7 міс відповідно ($p = 0,0064$). У цьому дослідженні встановлено ефективність та безпеку подвійної анти-HER2 терапії у комбінації з ендокринною терапією [11].

Висновки. Лікування за схемою HLC (порівняно з LX) дозволяє подовжити тривалість безрецидивного періоду з прийнятним рівнем побічних явищ у хворих з HER2-позитивним МРМЗ. Продовження лікування з використанням лапатинібу чи іншого анти-HER2 препарату супроводжується вищою виживаністю без прогресування, якщо порівнювати з відмовою від анти-HER2 терапії.

Список літератури знаходиться в редакції.

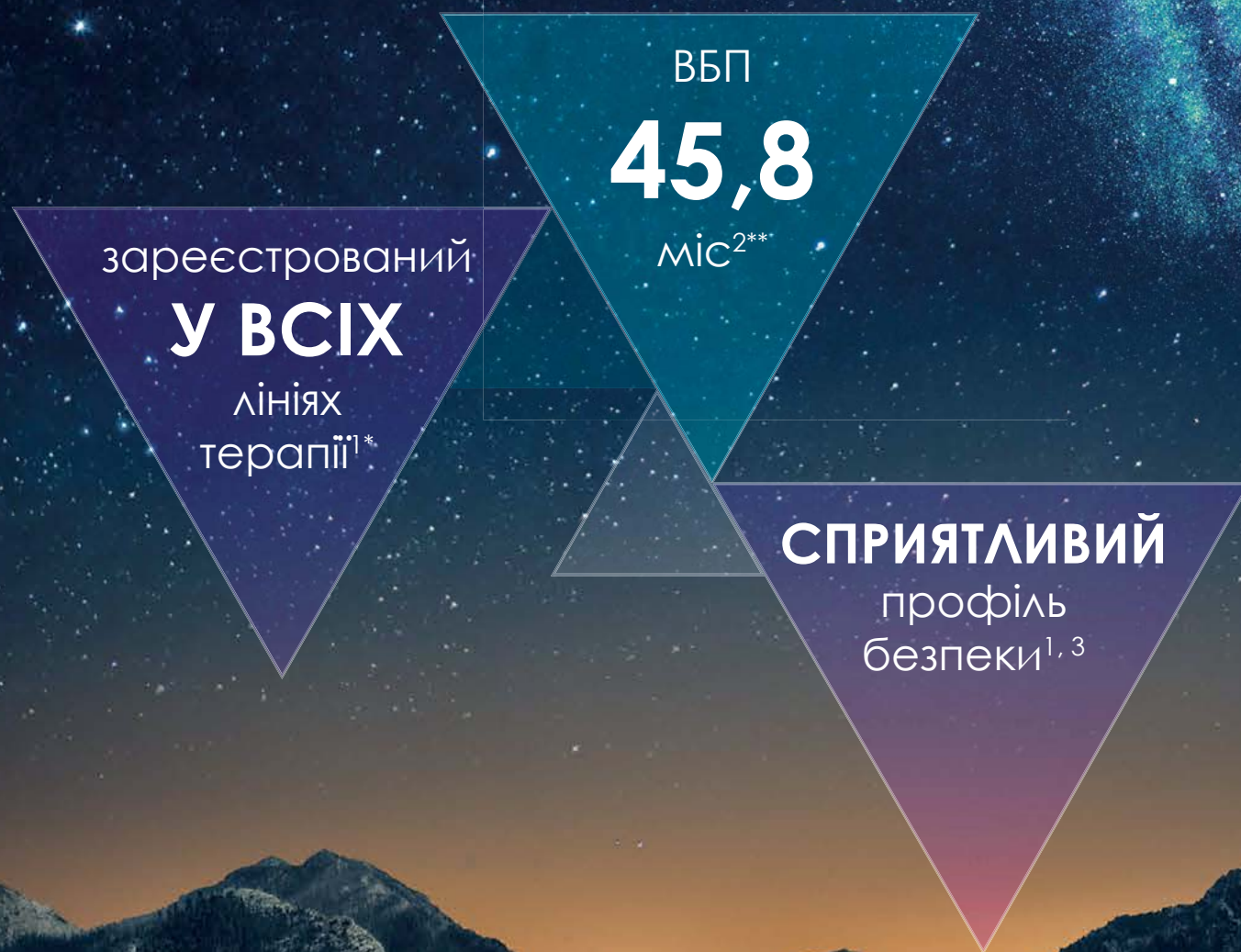
Xie Y. et al. Real-world data of lapatinib and treatment after lapatinib in patients with previously treated HER2- positive metastatic breast cancer: A multicenter, retrospective study. Cancer Med. 2020; 9: 2981-2988.
<https://doi.org/10.1002/cam4.2943>.

Реферативний переклад з англ.
Олени Поступаленко

Більше матеріалів тут:



НОВИЙ ВИМІР ЕФЕКТИВНОСТІ У ТЕРАПІЇ МНОЖИННОЇ МІЕЛОМИ



Коротка інструкція для медичного застосування препарату ДАРЗАЛЕКС® (DARZALEX®)

Склад: діюча речовина: даратумумаб; 1 мл концентрату містить 20 мг даратумумабу; допоміжні речовини: кислота оцтова льодяна; маніт (Е 421); полісорбат 20; натрію ацетат, тригідрат; натрію хлорид; вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій. **Основні фізико-хімічні властивості:** розчин від безбарвного до жовтого кольору.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Інші антинеопластичні засоби. Моноклональні антитіла. Даратумумаб. Код АТХ L01X C24.

Клінічні характеристики. Показання. Дарзалекс® призначають: у комбінації з бортезомібом, мелфаланом та преднізоном для лікування дорослих пацієнтів із вперше діагностованою множинною мієломою, які не є кандидатами для аутологічної трансплантації стовбурових клітин; як монотерапію для лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючою і рефрактерною множинною мієломою, попередня терапія яких включала інгібітор протеасом та імуномодуючий засіб та у яких було прогресування захворювання під час останньої терапії; у складі комбінованої терапії з леналідомідом та дексаметазоном або бортезомібом і дексаметазоном для лікування

дорослих пацієнтів з множинною мієломою, які отримали щонайменше одну лінію терапії.

Протипоказання. Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин.

Спосіб застосування та дози.

Дарзалекс® має вводити лікар в умовах доступу до засобів реанімації.

Інформацію про дози та схему застосування лікарських засобів, що вводяться із препаратом Дарзалекс®, див. у розділі «Фармакодинаміка» та у відповідних інструкціях для медичного застосування лікарських засобів.

Побічні реакції. Найчастішими небажаними реакціями (≥20 %) були інфузійні реакції, втому, нудота, діарея, спазми м'язів, пірексія, кашель, нейтропенія, тромбоцитопенія, анемія, периферична сенсорна нейропатія та інфекція верхніх дихальних шляхів. Серйозні побічні реакції включали пневмонію, інфекції верхніх дихальних шляхів, набряк легень, грип, пірексію, діарею та фібриляцію передсердь.

Термін придатності. 2 роки. З огляду на можливе мікробіологічне забруднення, якщо тільки метод відкриття та розведення не виключає ризику мікробного забруднення, лікарський засіб слід застосувати негайно.

Категорія відпуску. За рецептом.

Список літератури: 1. Інструкція з медичного застосування лікарського препарату Дарзалекс, РП № UA/18025/01/01 від 09.04.2020. 2. Kaufman J.L. et al. ASH 2019. Poster Presentation. Abstract 1866. 3. Usmani S. et al. Blood. 2016; 128(1): 37-44.

ВБП – виживаність без прогресування. *DVMP, DRd: 1 лінія. DRd, DVd: 2+ лінія. Dara-mono: 3+ лінія. **vs 17,5 міс на Rd при медіані follow-up 48,0 міс.

Сучасні погляди на діагностику та лікування множинної мієломи

Частка множинної мієломи складає приблизно 10% у структурі гематологічної захворюваності [1]. На противагу іншим злоякісним новоутворенням, що метастазують у кістки, остеолітичні ураження при множинній мієломі супроводжуються пригніченням чи повним виключенням активності остеобластів [2]. Ураження кісток найкращим чином діагностується з використанням низькодозової комп'ютерної томографії всього тіла, позитронно-емісійної томографії з комп'ютерною томографією або магнітно-резонансної томографії [3]. Клінічно множинна мієлома часто характеризується анемією, гіперкальціємією, нирковою недостатністю та підвищеним ризиком розвитку інфекційних ускладнень. Екстрамедулярні прояви захворювання на момент діагностики мають приблизно 1-2% хворих, надалі цей показник зростає до 8% [4].

Діагностика множинної мієломи проводиться відповідно до критеріїв, затверджених Міжнародною робочою групою з мієломи [1]. Окрім наявності у кістковому мозку $\geq 10\%$ клональних плазмочитів чи підтвердженої за результатами біопсії плазмочитоми, для встановлення діагнозу необхідна наявність одного або більше з наступних критеріїв:

- ураження органів-мішеней, так звані критерії CRAB:
 - hyperCalcemia – гіперкальціємія: концентрація кальцію у сироватці крові більш ніж на 0,25 ммоль/л (>1 мг/дл) перевищує верхню межу норми, або $>2,75$ ммоль/л (>11 мг/дл);
 - Renal insufficiency – ниркова недостатність: кліренс креатиніну становить <40 мл/хв або концентрація креатиніну у сироватці крові >177 мкмоль/л (>2 мг/дл);
 - Anemia – анемія: рівень гемоглобіну більше ніж на 2 г/дл нижчий за нижню межу норми або концентрація гемоглобіну <10 г/дл;
 - Bone lesions – ураження кісток: одне або більше остеолітичне вогнище ураження за даними радіографічного дослідження скелета, комп'ютерної або позитронно-емісійної томографії з комп'ютерною томографією;
- наявність у кістковому мозку $\geq 60\%$ клональних плазмочитів;
- співвідношення зв'язаних і вільних сироваткових легких ланцюгів ≥ 100 (при цьому зв'язані вільні легкі ланцюги мають бути ≥ 100 мг/л);
- більше 1 вогнища ураження кісток розміром ≥ 5 мм (за даними магнітно-резонансної томографії).

Якщо наявна підозра на множинну мієлому, пацієнту необхідно виконати тест на М-протеїн за допомогою таких методів, як електрофорез білків сироватки крові, сироваткова імунофіксація та визначення у сироватці крові вільних легких ланцюгів. Приблизно 2% пацієнтів з множинною мієломою не мають М-протеїну за результатами всіх вищезазначених досліджень. Визначення М-протеїну проводиться щомісяця під час лікування та через кожні 3-6 місяців після його закінчення [5-9]. Дослідження кісткового мозку на момент первинної діагностики має включати флуоресцентну гібридизацію *in situ* (а саме: транслокації t(11;14), t(4;14), t(14;16), t(6;14), t(14;20), трисомія i del(17p)). Додаткову прогностичну інформацію може надати генетичне профілювання [10-11].

Групи ризику та прогноз. Застосування сучасних схем лікування при множинній

мієломі дозволяє досягти медіани виживаності близько 6 років [12]. У підгрупі хворих, які підходять для аутологічної трансплантації стовбурових клітин, 4-річна виживаність становить понад 80%, а медіана загальної виживаності – приблизно 8 років [13-14]. Серед пацієнтів віком старше 75 років медіана загальної виживаності менша (близько 5 років) [12]. Протягом останніх 3-5 років були впроваджені моноклональні антитіла й інші лікарські засоби, що дозволило покращити результати лікування множинної мієломи.

Більш точне прогнозування потребує урахування таких факторів, як поширеність пухлинного процесу (стадія), біологічні особливості пухлини (цитогенетичні зміни) та відповідь на терапію [15-16]. За Міжнародною системою стадіювання для мієломи виділяють три стадії [17]:

- **I стадія** передбачає наявність у пацієнта всіх характеристик із переліку: концентрація сироваткового альбуміну $\geq 3,5$ г/дл, концентрація сироваткового $\beta 2$ -мікроглобуліну $<3,5$ мг/л, відсутність цитогенетичних варіантів високого ризику та нормальний рівень сироваткової лактатдегідрогенази;
- **II стадія** включає характеристики, що не підходять ні для I, ні для III стадій;
- **III стадія** встановлюється за наявності двох характеристик: концентрація сироваткового $\beta 2$ -мікроглобуліну $>5,5$ мг/л та наявність цитогенетичного варіанту групи високого ризику (t(4;14), t(14;16), або del(17p)) або підвищення рівня сироваткової лактатдегідрогенази.

Лікування. Застосування у хворих із множинною мієломою талідоміду, бортезомібу та леналідоміду дозволило значно покращити результати лікування. Протягом останнього десятиріччя були впроваджені карфілзоміб, помалідомід, панобіностаб, іксазоміб, елотузумаб, даратумумаб, ізатуксимаб та селінексор [18-21]. Основні режими системної терапії при множинній мієломі наведені в таблиці 1. Вибір тактики лікування через стратифікацію на групи ризику для пацієнтів з уперше виявленою симптомною множинною мієломою представлений на рисунку 1. Результати лікування із застосуванням новітніх препаратів наведені в таблиці 2.

Наразі стандартом лікування вперше діагнованої мієломи у хворих, які можуть бути кандидатами на трансплантацію стовбурових клітин, є режим VRd. За даними B.G.M. Durie та співавт. (2017), частота відповіді на проведене лікування,

Продовження на стор. 30.

Таблиця 1. Основні режими системної терапії при множинній мієломі [22-44]	
Режим	Дозування
Талідомід + дексаметазон (Td)	Талідомід 200 мг перорально у 1-28-й дні Дексаметазон 40 мг перорально у 1, 8, 15, 22-й дні Повторювати через кожні 4 тижні
Леналідомід + дексаметазон (Rd)	Леналідомід 25 мг перорально у 1-21-й дні Дексаметазон 40 мг перорально у 1, 8, 15, 22-й дні Повторювати через кожні 4 тижні
Помалідомід + дексаметазон (Pom/Dex)	Помалідомід 4 мг перорально у 1-21-й дні Дексаметазон 40 мг перорально у 1, 8, 15, 22-й дні Повторювати через кожні 4 тижні
Бортезоміб + мелфалан + преднізолон (VMР)	Бортезоміб 1,3 мг/м ² площі поверхні тіла підшкірно у 1, 8, 15, 22-й дні Мелфалан 9 мг/м ² перорально у 1-4-й дні Преднізолон 60 мг/м ² перорально у 1-4-й дні Повторювати через кожні 35 днів
Бортезоміб + талідомід + дексаметазон (VTd)	Бортезоміб 1,3 мг/м ² підшкірно у 1, 8, 15, 22-й дні Талідомід 100-200 мг перорально у 1-21-й дні Дексаметазон 20 мг перорально у день введення бортезомібу та наступний день (або 40 мг у 1, 8, 15, 22-й дні) Повторювати через кожні 4 тижні 4 цикли як індукційну терапію перед трансплантацією
Бортезоміб + циклофосамід + дексаметазон (VCd)	Циклофосамід 300 мг/м ² перорально у 1, 8, 15, 22-й дні Бортезоміб 1,3 мг/м ² підшкірно у 1, 8, 15, 22-й дні Дексаметазон 40 мг перорально у 1, 8, 15, 22-й дні Повторювати через кожні 4 тижні
Бортезоміб + леналідомід + дексаметазон (VRd)	Бортезоміб 1,3 мг/м ² підшкірно у 1, 8, 15-й дні Леналідомід 25 мг перорально у 1-14-й дні Дексаметазон 20 мг перорально у день введення бортезомібу та наступний день (або 40 мг у 1, 8, 15-й дні) Повторювати через кожні 3 тижні
Карфілзоміб + циклофосамід + дексаметазон (KCd)	Карфілзоміб 20 мг/м ² (у 1-й і 2-й день першого циклу) та 27 мг/м ² (надалі) в/в у 1, 2, 8, 9, 15, 16-й дні Циклофосамід 300 мг/м ² перорально у 1, 8, 15-й дні Дексаметазон 40 мг перорально у 1, 8, 15, 22-й дні Повторювати через кожні 4 тижні
Карфілзоміб + леналідомід + дексаметазон (KRd)	Карфілзоміб 20 мг/м ² (у 1-й і 2-й день першого циклу) та 27 мг/м ² (надалі) в/в у 1, 2, 8, 9, 15, 16-й дні Леналідомід 25 мг перорально у 1-21-й дні Дексаметазон 40 мг перорально у 1, 8, 15, 22-й дні Повторювати через кожні 4 тижні
Карфілзоміб + помалідомід + дексаметазон (KPD)	Карфілзоміб 20 мг/м ² (у 1-й і 2-й день першого циклу) та 27 мг/м ² (надалі) в/в у 1, 2, 8, 9, 15, 16-й дні Помалідомід 4 мг перорально у 1-21-й дні Дексаметазон 40 мг перорально у 1, 8, 15, 22-й дні Повторювати через кожні 4 тижні
Даратумумаб + леналідомід + дексаметазон (DRd)	Даратумумаб 16 мг/кг маси тіла в/в щотижня протягом 8 тижнів, потім через кожні 2 тижні упродовж 4 міс, далі 1 р/міс Леналідомід 25 мг перорально у 1-21-й дні Дексаметазон 40 мг в/в у 1, 8, 15, 22-й дні (перорально за відсутності введення даратумумабу) Введення леналідоміду та дексаметазону повторювати через кожні 4 тижні
Даратумумаб + бортезоміб + дексаметазон (DVD)	Даратумумаб 16 мг/кг в/в щотижня протягом 8 тижнів, потім через кожні 2 тижні упродовж 4 міс, далі 1 р/міс Бортезоміб 1,3 мг/м ² підшкірно у 1, 8, 15, 22-й дні Дексаметазон 40 мг в/в у 1, 8, 15, 22-й дні (перорально за відсутності введення даратумумабу) Введення бортезомібу + дексаметазону повторювати через кожні 4 тижні
Даратумумаб + помалідомід + дексаметазон (DPd)	Даратумумаб 16 мг/кг в/в щотижня протягом 8 тижнів, потім через кожні 2 тижні упродовж 4 міс, далі 1 р/міс Помалідомід 4 мг перорально у 1-21-й дні Дексаметазон 40 мг в/в у 1, 8, 15, 22-й дні (перорально за відсутності введення даратумумабу) Повторювати через кожні 4 тижні
Елотузумаб + леналідомід + дексаметазон (ERd)	Елотузумаб 10 мг/кг в/в щотижня протягом 8 тижнів, потім через кожні 2 тижні упродовж 4 міс, далі 1 р/міс Леналідомід 25 мг перорально у 1-21-й дні Дексаметазон 40 мг перорально у 1, 8, 15, 22-й дні Введення леналідоміду + дексаметазону повторювати через кожні 4 тижні
Іксазоміб + леналідомід + дексаметазон (IRd)	Іксазоміб 4 мг перорально у 1, 8, 15-й дні Леналідомід 25 мг перорально у 1-21-й дні Дексаметазон 40 мг перорально у 1, 8, 15, 22-й дні Повторювати через кожні 4 тижні
Панобіностаб + бортезоміб	Панобіностаб 20 мг перорально 3 р/тиждень протягом 2 тижнів Бортезоміб 1,3 мг/м ² підшкірно у 1, 8, 15-й дні Повторювати через кожні 3 тижні
Елотузумаб + помалідомід + дексаметазон (EPd)	Елотузумаб 10 мг/кг в/в щотижня протягом 8 тижнів, потім 20 мг/кг через кожні 4 тижні Помалідомід 4 мг перорально у 1-21-й дні Дексаметазон 40 мг перорально у 1, 8, 15, 22-й дні Введення помалідоміду + дексаметазону повторювати через кожні 4 тижні
Ізатуксимаб + помалідомід + дексаметазон (Isa-Pd)	Ізатуксимаб 10 мг/кг в/в щотижня протягом 4 тижнів, потім через кожні 2 тижні Помалідомід 4 мг перорально у 1-21-й дні Дексаметазон 40 мг перорально у 1, 8, 15, 22-й дні Введення помалідоміду + дексаметазону повторювати через кожні 4 тижні
Селінексор + дексаметазон	Селінексор 100 мг/кг перорально 1 р/тиждень Дексаметазон 20 мг перорально 2 р/тиждень

Сучасні погляди на діагностику та лікування множинної мієломи

Продовження. Початок на стор. 29.

безрецидивна та загальна виживаність були значно кращими при використанні VRd у порівнянні з Rd [45]. Всі пацієнти, які отримують леналідомід, потребують медикаментозної профілактики тромбозу. Якщо режим VRd недоступний, можливе призначення VTd або Vcd. Додатковою альтернативою для пацієнтів, які не є кандидатами на трансплантацію стовбурових клітин, є режим із використанням даратумумабу (DRd). Перспективною зарекомендувала себе комбінація Dara-VTd, проте остаточні результати впливу на загальну та безрецидивну виживаність наразі ще очікуються [48].

Основні опції для хворих, які не є кандидатами на трансплантацію стовбурових клітин, — це режими VRd та DRd. Застосування мелфалановмісних режимів не рекомендоване через ризик розвитку мієлодиспластичного синдрому та лейкозу.

Підтримувальна терапія показана після аутологічної трансплантації стовбурових клітин. Зазвичай з цією метою використовується леналідомід, що дозволяє істотно покращити безрецидивну та загальну виживаність, проте підвищує в 2-3 рази ризик розвитку злоякісних новоутворень інших локалізацій [47-53]. Іншою опцією є бортезоміб, вплив якого на загальну виживаність особливо виражений у пацієнтів із del(17p) [50].

Практично у всіх пацієнтів із множинною мієломою з часом виникає рецидив. До впровадження даратумумабу медіана безрецидивної та загальної виживаності при рефрактерності до леналідоміду та бортезомібу була низькою [54]. Загальні принципи вибору тактики лікування наведені на рисунку 2, а результати ключових досліджень зведені в таблиці 3. Впровадження новітніх препаратів (у тому

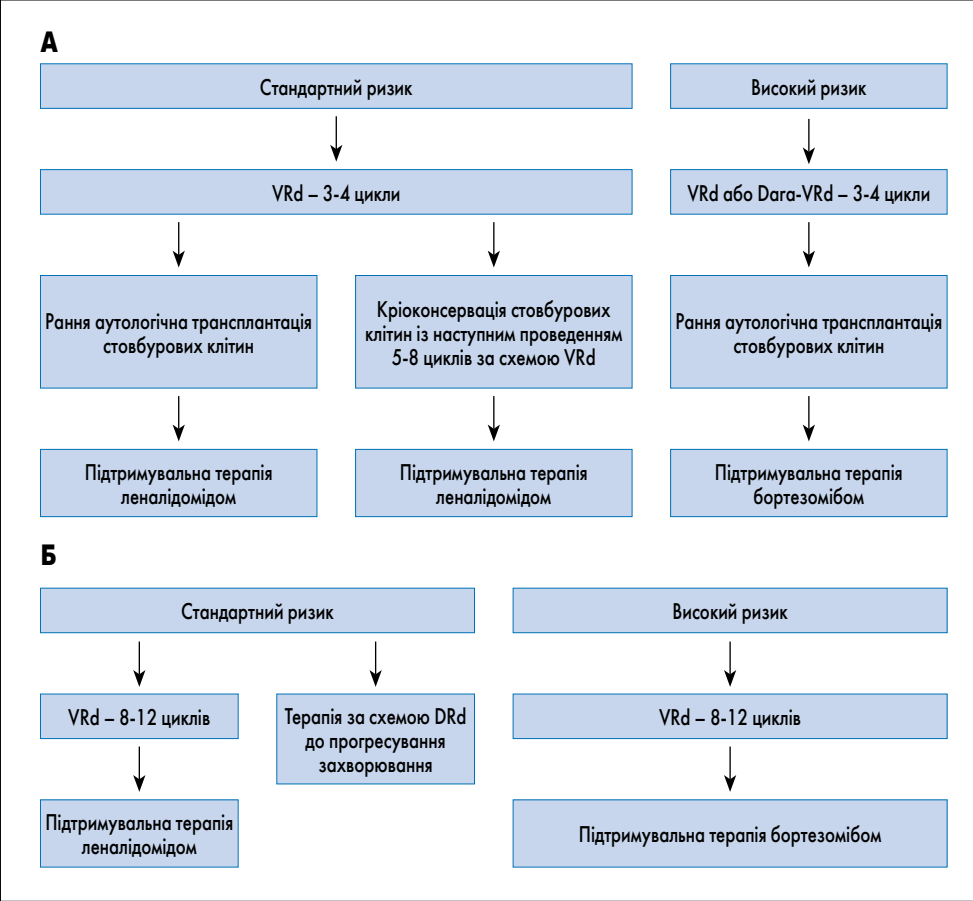


Рис. 1. Тактика лікування пацієнтів з уперше виявленою множинною мієломою. А – кандидати для аутологічної трансплантації стовбурових клітин. Б – не кандидати для аутологічної трансплантації стовбурових клітин

Таблиця 2. Результати первинного лікування (за даними рандомізованих досліджень) із застосуванням сучасних препаратів

Автор, рік	Режим	п, осіб	Повна відповідь + часткова відповідь	Безрецидивна виживаність, міс (медіана)	р	Загальна виживаність, міс (медіана)	р
Durie B.G.M. et al., 2017 [45]	Rd	229	32	31	0,002	64	0,025
	VRd	242	43	43		75	
Attal M. et al., 2017 [46]	VRd	350	77	36	<0,001	Не досягнута; 82% (4 роки)	0,87
	VRd-ASCT	350	88	50		Не досягнута; 81% (4 роки)	
Facon T. et al., 2019 [47]	Rd	369	53	32	<0,001	Не досягнута	Не досягнута
	DRd	368	79	Не досягнута; 71% (30 міс)		Не досягнута	
Moreau P. et al., 2019 [48]	VTd	542	78	Не досягнута; 85% (18 міс)	<0,001	Не досягнута; 90% (30 міс)	<0,05
	Dara-VTd	543	83	Не досягнута; 93% (18 міс)		Не досягнута; 96% (30 міс)	

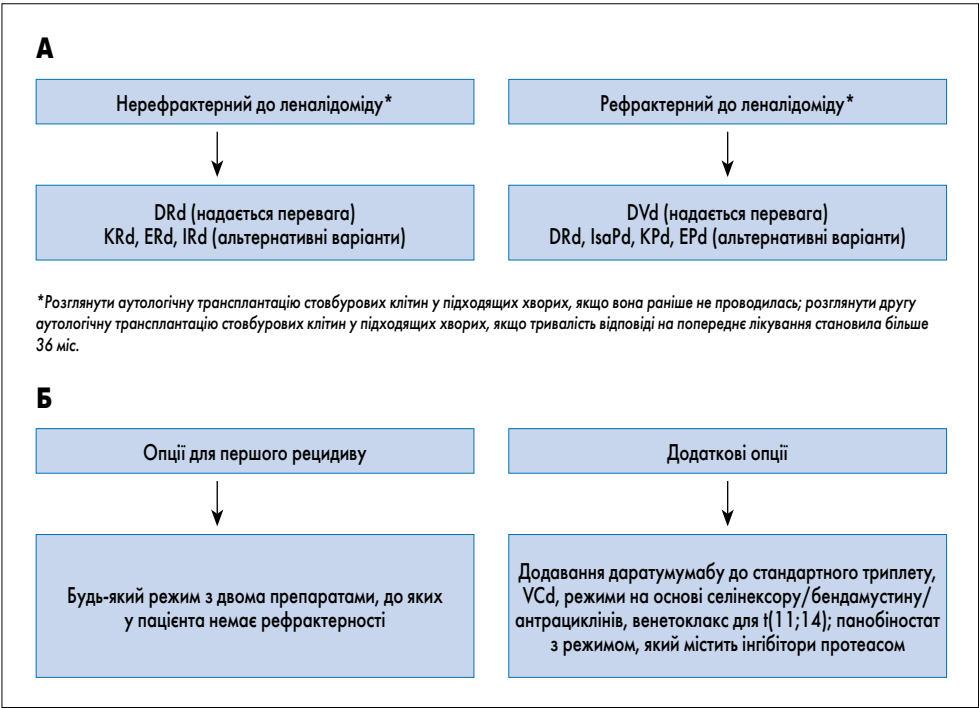


Рис. 2. Тактика лікування пацієнтів із рецидивом множинної мієломи. А – перший рецидив. Б – другий та наступні рецидиви

Таблиця 3. Результати лікування рецидиву мієломи (за даними рандомізованих досліджень) із застосуванням сучасних препаратів

Автор, рік	Режим	п, осіб	Повна відповідь + часткова відповідь	Безрецидивна виживаність, міс (медіана)	р	Загальна виживаність, міс (медіана)	р
Stewart A.K. et al., 2015 [55, 56]	Rd	396	14	18	<0,0001	40	0,04
	KRd	396	32	26		48	
Dimopoulos M.A. et al., 2016 [57]	Rd	283	44	18,4	<0,001	Не досягнута; 87% (1 рік)	Не досягнута
	DRd	286	76	Не досягнута		Не досягнута; 92% (1 рік)	
Palumbo A. et al., 2016 [58]	Vd	247	29	7,2	<0,001	Не досягнута; 70% (1 рік)	0,3
	DVd	251	59	Не досягнута		Не досягнута; 80% (1 рік)	
Lonial S. et al., 2015 [59]	Rd	325	28	15	<0,001	40	0,03
	Elo-Rd	321	33	19		44	
Moreau P. et al., 2016 [60]	Rd	362	7	15	0,012	Не досягнута	Не досягнута
	IRd	360	12	21		Не досягнута	
San Miguel M.D. et al., 2014 [61]	Vd	381	6	8,1	<0,0001	36	0,54
	Pano-Vd	387	11	12		40	
Attal M. et al., 2019 [62]	Pd	153	9	6,5	<0,001	Не досягнута; 63% (1 рік)	0,06
	Isa-Pd	154	32	11,5		Не досягнута; 72% (1 рік)	
Dimopoulos M.A. et al., 2016, 2017 [63, 64]	Vd	465	6	9	<0,0001	40	0,01
	Kd	464	13	19		48	

числі даратумумабу, карфілзомібу, ізатуксимабу, елотузумабу, панобіноостату) дозволило істотно покращити як показники загальної відповіді на терапію, так і подовжити безрецидивну виживаність хворих з рецидивом мієломи.

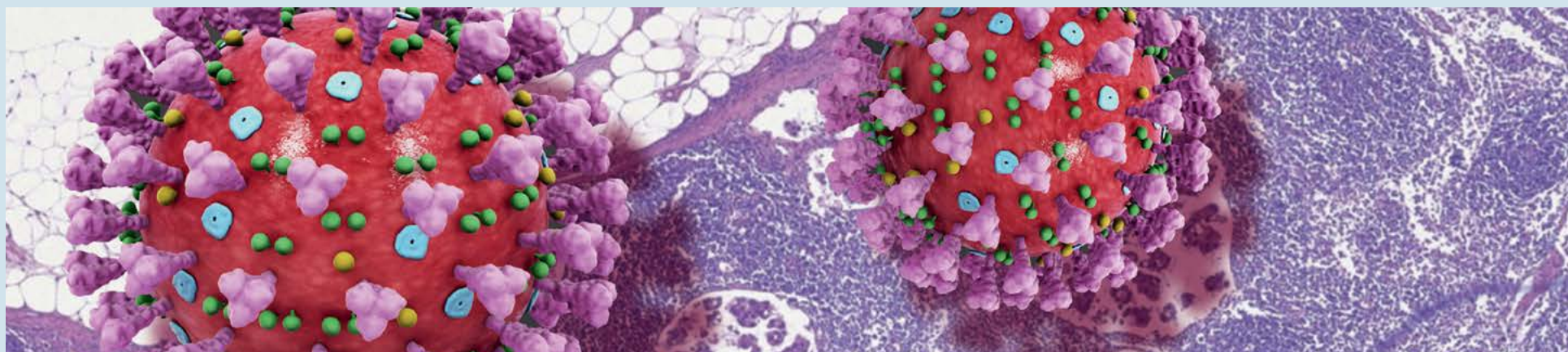
Висновки. Підсумовуючи вищезазначене, слід відмітити, що впровадження сучасних підходів до діагностики та стратифікації на групи ризику та лікування множинної мієломи (не лише первинної, а й рецидиву захворювання) дозволило значно поліпшити виживаність пацієнтів. Аутологічна трансплантація стовбурових клітин має застосовуватись у відповідній категорії хворих після індукційної терапії. Тривають дослідження, які потенційно можуть розширити показання до застосування новітніх лікарських засобів, у тому числі таргетної терапії.

Література

1. Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A., Palumbo A. et al. International Myeloma Working Group Updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014; 15: e538-e548.
2. Roodman G.D. Pathogenesis of myeloma bone disease. *Leukemia.* 2009; 23: 435-441.
3. Hillengass J., Usmani S., Rajkumar S.V. et al. International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. *Lancet Oncol.* 2019; 20: e302-e312.
4. Short K.D., Rajkumar S.V., Larson D. et al. Incidence of extramedullary disease in patients with multiple myeloma in the era of novel therapy, and the activity of pomalidomide on extramedullary myeloma. *Leukemia.* 2011; 25: 906-908.
5. Kyle R.A., Gertz M.A., Witzig T.E. et al. Review of 1,027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clinic Proc.* 2003; 78: 21-33.
64. Dimopoulos M.A., Goldschmidt H., Niesvizky R. et al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18: 1327-1337.

Підготувала **Олена Поступаленко**
CP-163394

ОНКОДАЙДЖЕСТ



Клінічні характеристики й фактори ризику тяжкого перебігу та летального результату COVID-19 в онкологічних хворих Уханя та Хубей

При дослідженні тяжкості перебігу COVID-19 в онкологічних хворих (Ухань, Китай) отримані клінічні та лабораторні дані щодо додаткових факторів ризику для цієї категорії населення, окрім уже відомих (літній вік, підвищення рівня інтерлейкіну-6, прокальцитоніну, D-димеру та зменшення кількості лімфоцитів). До них належать підвищення рівня фактора некрозу пухлини, NT-proBN, зменшення кількості CD4+ Т-клітин та альбумін-глобулінового співвідношення. Ці лабораторні критерії можуть бути корисними для ранньої ідентифікації прогресування хвороби. У другому звіті (Хубей, Китай) представлені клінічні характеристики, прогноз і фактори ризику смерті в онкохворих із COVID-19. Зокрема, у цьому звіті йшлося про високий рівень летальності серед госпіталізованих із COVID-19 пацієнтів, хворих на рак. Факторами ризику високої летальності на ранніх стадіях хвороби є проведення хіміотерапії за 4 тижні до появи симптомів COVID-19 та чоловіча стать пацієнта. Результати обох досліджень опубліковані у журналі The Lancet Oncology 29 травня (J. Tian et al., 2020; K. Yang et al., 2020).

Перше багатоцентрове ретроспективне когортне дослідження включало дорослих пацієнтів з усіма типами солідних пухлин і злоякісними онкогематологічними захворюваннями з лабораторно підтвердженим діагнозом COVID-19, які були госпіталізовані в одну з 9 лікарень Уханя з 13 січня по 18 березня 2020 р. Всього за цей період було госпіталізовано 13 077 хворих на COVID-19. У дослідження було включено 232 онкологічних пацієнтів з COVID-19 та 519 осіб, які не хворіли на рак (група порівняння). Медіана спостереження становила 29 днів в онкологічних хворих та 27 днів у тих, хто не хворів на рак. Результати дослідження показали, що онкологічні хворі частіше мали тяжкий перебіг COVID-19, ніж пацієнти без раку (64 та 32% відповідно, відношення шансів – ВШ – 3,61; 95% довірчий інтервал – ДІ – 2,59-5,04; $p < 0,0001$).

Вплив на перебіг інфекційного захворювання факторів ризику, про які раніше повідомлялося у пацієнтів без онкологічних захворювань, такі як старший вік, підвищений рівень інтерлейкіну-6, прокальцитоніну, D-димеру та зменшена кількість лімфоцитів, був підтверджений у пацієнтів із раком.

Команда дослідників також визначила додаткові фактори ризику, які сприяють тяжкому перебігу COVID-19 в онкологічних хворих: пізня стадія пухлини (ВШ 2,60; 95% ДІ 1,05-6,43; $p=0,039$), підвищення рівня фактора некрозу пухлини (ВШ 1,22; 95% ДІ 1,01-1,47; $p=0,037$) та NT-proBNP (ВШ 1,65; 95% ДІ 1,03-2,78; $p=0,032$), зменшення кількості CD4+ Т-клітин (ВШ 0,84; 95% ДІ 0,71-0,98; $p=0,031$) та зменшення альбумін-глобулінового співвідношення (ВШ 0,12; 95% ДІ 0,02-0,77; $p=0,024$).

Автори дійшли висновку, що ці показники є корисними для оцінювання ступеня тяжкості захворювання та їх слід ретельно контролювати під час лікування COVID-19 у разі несприятливого статусу. Більшу увагу слід приділяти хворим на рак із COVID-19, оскільки результати дослідження свідчать про те, що перебіг COVID-19 у них, найімовірніше, буде тяжчим, ніж в осіб без раку.

У другому багатоцентровому ретроспективному когортному дослідженні взяли участь 205 онкологічних хворих з лабораторно підтвердженим діагнозом COVID-19 з тяжким перебігом, які були госпіталізовані у 9 лікарень Хубей з 13 січня по 18 березня 2020 р. Станом на 20 квітня 2020 р. усі пацієнти були виписані або померли. У цьому дослідженні порівнювали клінічні та лабораторні характеристики, історію хвороби раку у пацієнтів, які вижили та померли.

Середній вік хворих становив 63 роки (від 14 до 96 років); 109 (53%) пацієнтів – жінки. Загалом 183 (89%) пацієнти мали солідні пухлини, 22 (11%) – гематологічні злоякісні захворювання. Найбільш поширеними солідними пухлинами були рак молочної залози (20%), колоректальний рак (14%) і рак легені (12%). Середня тривалість спостереження становила 68 днів. Загалом 54 (30%) пацієнти зі 182 отримували протиопухлинну терапію протягом 4 тижнів до появи симптомів інфекційного захворювання. 30 (15%) пацієнтів з 205 були переведені до відділення інтенсивної терапії, а 40 (20%) померли під час стаціонарного лікування.

Пацієнти з гематологічними злоякісними захворюваннями мали гірший прогноз, ніж із солідними пухлинами. Зокрема, 9 (41%) пацієнтів із 22 із гематологічними злоякісними захворюваннями померли, що значно більше, ніж пацієнтів з солідними пухлинами – 31 (17%) із 183.

Тяжка пневмонія розвинулася у 52 (25%) пацієнтів, а летальність у госпіталізованих онкологічних хворих з COVID-19 становила 20%, що набагато вище, ніж летальність від COVID-19 у загальній популяції населення Китаю (1%). Багатовимірний регресійний аналіз показав, що проведення хіміотерапії протягом 4 тижнів до появи симптомів (ВШ 3,51; 95% ДІ 1,16-10,59; $p=0,026$) та чоловіча стать (ВШ 3,86; 95% ДІ 1,57-9,50; $p=0,0033$) є факторами ризику смерті під час стаціонарного лікування.

Повна версія за посиланнями:

DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30309-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30309-0).

DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30310-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30310-7).

Тяжкість перебігу COVID-19 у хворих на рак легені

У дослідженні J. Luo і співавт. (2020), проведеному за участю 102 пацієнтів із раком легені та COVID-19 у Меморіальному центрі онкологічних захворювань Sloan Kettering (MSKCC) у Нью-Йорку, США, вивчали перебіг захворювання, вплив протипухлинного лікування та інших детермінант на тяжкість COVID-19 та одужання хворих. Результати дослідження були опубліковані 16 червня у журналі Annals of Oncology.

Автори визначили кілька важливих нюансів. Пацієнти з раком легені мали тяжкий перебіг COVID-19: 62% хворих були госпіталізовані, 25% – померли. Примітно, що детермінанти тяжкості захворювання були більше пов'язані з пацієнтом (куріння, наявність хронічного обструктивного захворювання легень – ХОЗЛ), а не з характеристиками самої пухлини чи особливостями протипухлинного лікування. Слід зазначити, що під час пандемії серед смертельних випадків від раку легені у MSKCC COVID-19 мав значення лише в 11% хворих.

Поясненням таких результатів є те, що онкологічні пацієнти, особливо хворі на рак легені, мають тяжкий перебіг COVID-19, ніж у загальній популяції. Однак досі не відомо, чи рак легені є незалежним фактором виникнення тяжких симптомів коронавірусної хвороби, чи цьому також сприяють вік, куріння, патологія серцево-судинної та дихальної систем та/або протипухлинне лікування. Раніше дослідницька група вивчала вплив анти-PD-1-терапії на ступінь тяжкості COVID-19 і не виявила клінічно значущого зв'язку.

Середній вік хворих, включених у дослідження, становив 68 років (від 31 до 91 років). Більшість пацієнтів мали метастатичний або активний рак легені (72%). У середньому пацієнти купили 23,5 пачки цигарок за рік (від 0 до 120 пачок). Поширені хронічні стани включали гіпертонічну хворобу (56%) та ХОЗЛ (24%).

Пацієнти, які померли від COVID-19 протягом періоду спостереження, становили 11% від усіх померлих із раком легені у MSKCC. Пік летальних випадків, пов'язаних із COVID-19, становив приблизно 20% у квітні 2020 р. Більшість смертей сталися протягом тижня після встановлення діагнозу COVID-19.

Найчастішими симптомами COVID-19 були кашель (70%) та лихоманка (59%), проте клінічна картина інфекційного захворювання була досить варіабельною. 62% хворих потребували стаціонарного лікування, з них 21% були переведені до відділення інтенсивної терапії.

Детермінантами тяжкого перебігу COVID-19 були фактори, пов'язані з пацієнтом (куріння та ХОЗЛ). Іншими клінічними ознаками, які асоціювалися з підвищеним ризиком тяжкого перебігу COVID-19, були вік, гіпертонічна хвороба та застійна серцева недостатність. Натомість не виявлено впливу на тяжкість перебігу COVID-19 факторів, пов'язаних із пухлиною (активний/метастатичний рак легені, перенесене променеве або хірургічне лікування). Гістологія пухлини, наявність онкогенів або експресія PD-L1 також не впливали на ступінь тяжкості коронавірусної хвороби у цих пацієнтів.

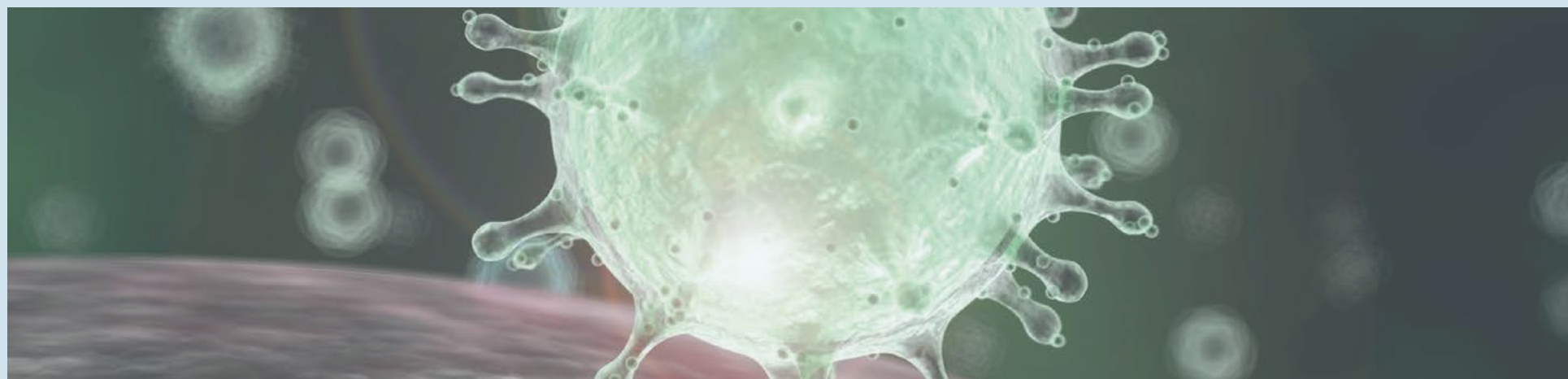
Нещодавнє лікування анти-PD-1-препаратами з хіміотерапією або без неї не асоціювалося з підвищенням ризику тяжкого перебігу COVID-19. Автори не спостерігали впливу нещодавно проведеної хіміотерапії або лікування інгібіторами тирозинкінази на тяжкість перебігу COVID-19.

Більшість пацієнтів одужали від COVID-19, у тому числі 25% пацієнтів, які потребували проведення інтубації на початку захворювання. У госпіталізованих з COVID-19 пацієнтів введення гідроксихлорохіну не сприяло покращенню стану.

Незважаючи на певні обмеження цього дослідження (малий розмір вибірки), результати демонструють уразливість пацієнтів з раком легені в період пандемії.

Повна версія за посиланням:

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jannonc.2020.06.007>.



Рак і вагітність

Рак у період вагітності хоча і є рідкісним випадком, та, як показали деякі епідеміологічні дослідження, його частота в останні роки зростає. Зокрема у данському реєстрі зафіксовано збільшення частки раку, пов'язаного з вагітністю, з 5,4 (n=572) до 8,3% (n=1052) протягом 30 років. Найпоширенішими пухлинами є меланома, рак шийки матки та грудної залози [1]. Підвищення захворюваності на рак у період вагітності не можна пояснити лише збільшенням материнського віку. За даними австралійського дослідження, присвяченого раку, пов'язаного з вагітністю, протягом 14 років повідомлено про 1798 випадків пухлин, 499 – під час вагітності та 1299 – у післяпологовий період, що дає змогу встановити частоту захворюваності на рак приблизно 137,3 на 100 тис. вагітностей [2]. За цей період спостерігалось статистично значуще зростання частки злоякісних захворювань, пов'язаних із вагітністю, і збільшення кількості матерів віком старше 35 років з 13,2 до 23,6%. Однак віком можна пояснити збільшення захворюваності лише на 14%. Дані про післяпологовий період (до 12 міс після пологів) були включені у це дослідження з огляду на затримку діагностики під час вагітності.

В італійському популяційному дослідженні, присвяченому раку, пов'язаному з вагітністю, встановлено, що найпоширенішою пухлиною був рак грудної залози (32%, n=479), а ризик розвитку раку, пов'язаного з вагітністю, значно підвищується з віком – з 60 випадків на 100 тис. у жінок молодших 30 років до 265 на 100 тис. у жінок старших 40 років [3]. Меланому, рак грудної та щитоподібної залози частіше виявляли серед населення Австралії, ніж інших країн, а частота раку шийки матки та яєчника у цій популяції була нижчою [2]. У міжнародному аналізі когорти 1170 жінок, у яких діагностовано рак у період вагітності, визначено, що найпоширенішими інвазивними пухлинами у них були рак грудної залози (39%, n=462), рак шийки матки (13%, n=147), лімфома (10%, n=113), рак яєчника (7%, n=88) та лейкоз (6%, n=68) [4]. За даними популяційного дослідження, проведеного у Швеції, найпоширенішою пухлиною у період вагітності була меланома (25%, n=232), далі – пухлини грудної залози (15%, n=139), шийки матки (15%, n=139) та яєчника (6%, n=54) [5].

Зміни у лікуванні вагітних, хворих на рак, та, відповідно, результати такого лікування відображені в міжнародному когортному дослідженні [3]. За кожні п'ять років дослідження (1996–2016 рр.) частота лікування збільшувалася на 10% (95% довірчий інтервал 5–15), а застосування хіміотерапії – на 31% (95% довірчий інтервал 20–43). Частота народжуваності зростала, а передчасних пологів – зменшувалися. Вживаність матерів була зіставна з такою у невагітних, що лікувалися від раку, покращувався розвиток плода, новонароджених і дітей раннього віку. Таким чином, лікування з приводу онкологічного захворювання у період вагітності можливе, часто – без істотної загрози безпеці матері чи плода.

Діагностика

Діагностика онкологічних захворювань життєво важлива для успішного лікування незалежно від наявності вагітності. Діагностика раку у період вагітності, на жаль, часто затримується; частково тому, що багато симптомів подібні до симптомів вагітності, включаючи нудоту/блювання, зміни грудей, біль у животі, анемію та втому. Зміни грудної залози та вагітна матка можуть ускладнити фізикальний огляд. Крім того, клініцист може бути більш нерішучим при призначенні відповідних досліджень через побоювання, що результати лабораторних тестів можуть бути неточними а радіологічне обстеження – шкідливим. Через рідкісне виникнення рак може не враховуватися в диференційній діагностиці. Ця затримка діагностики може призвести до запізненого виявлення хвороби, призначення комплексного лікування та поганого прогнозу [6].

Лабораторне тестування

Пухлинні маркери слід застосовувати з обережністю через їх підвищення під час вагітності. Чутливість і специфічність пухлинних маркерів у період вагітності можуть бути нижчими [7]. Фізіологічні зміни та супутні зміни часто використовуваних лабораторних показників можуть ускладнити встановлення діагнозу онкологічного захворювання у період вагітності. Рівень гемоглобіну та гематокриту зазвичай нижчі, тоді як вміст лужної фосфатази та лактатдегідрогенази, як правило, у період вагітності вищі. Рівень СА 15-3 (маркер раку грудної залози), СА 125 (маркер раку епітелію яєчника) й альфа-фетопротеїну (маркер герміногенних пухлин) під час вагітності фізіологічно підвищується [8, 9].

Візуалізаційні обстеження

Візуалізаційні дослідження для діагностики та стадіювання раку можуть створити конфлікт між користю для матері та ризиком для плода. Тому під час вибору

відповідної методики візуалізації потрібно враховувати такі аспекти:

- 1) безпека плода;
- 2) ризик метастазування;
- 3) життєздатність плода.

Радіоактивне опромінення вище 100 мГр асоціюється з вадами розвитку плода та пухлинами у дітей [10]. Якщо необхідне рентгенологічне дослідження, слід забезпечити належне екранування живота. Мамограму складно інтерпретувати через фізіологічну гіперсудинність і щільність тканини грудної залози [11]. Комп'ютерну томографію не рекомендується проводити у період вагітності через неприйнятні кумулятивні дози опромінення та контрастності [12]. Використання позитронно-емісійної томографії у період вагітності є дискусійним через ризик радіоактивного опромінення плода [13].

Ультразвукове дослідження як інструмент для діагностики та стадіювання використовується у всьому світі. Це неінвазивний метод діагностики, який допомагає виконувати прицільну біопсію грудної залози та лімфатичних вузлів.

Магнітно-резонансна томографія безпечна у всіх триместрах вагітності. Це візуалізаційне обстеження вибору для діагностики та стадіювання [14].

Гістопатологічне дослідження тканин забезпечує встановлення остаточного діагнозу та стадіювання пухлини. Патоморфолога завжди слід інформувати про вагітність пацієнтки, щоб уникнути неправильного оцінювання змін тканин, пов'язаних із вагітністю [15]. Окрім змін у тілі матки та яєчниках, вагітність по-різному впливає на доброякісні стани, які можуть імітувати злоякісні пухлини.

Окремі пухлини

Рак шийки матки

Рак шийки матки найкраще діагностується за допомогою цитологічного дослідження на ранніх термінах вагітності. Він може проявлятися аномальними кровотечами, виділеннями з піхви та болем у животі. У вагітних рак шийки матки І стадії виявляють втричі частіше, ніж у невагітних із таким захворюванням [17].

Лікування преінвазивної хвороби (від CIN1 до CIN3) може бути відкладено до 6–8 тижнів після пологів. Однак рекомендується проводити кольпоскопію в кожному триместрі для оцінювання розміру ураження та прогресування захворювання. Виконання кольпоскопії у період вагітності може бути складним через посилення васкуляризації та збільшення генітального набряку [18].

Негайно розпочати лікування вагітних, незалежно від гестаційного віку плода, з інвазивним раком потрібно за наступних показань [19]:

- задокументовані метастази в лімфатичних вузлах;
- прогресування захворювання під час вагітності;
- вибір пацієнткою припинення вагітності.

При раку шийки матки ІА1 стадії можна застосовувати конізацію, яку найкраще проводити між 12-м та 20-м тижнями вагітності [19]. Термін «біопсія монети» (coin biopsy) іноді використовують щоб підкреслити, що розріз не повинен бути глибоким для уникнення ушкодження плодних оболонок. Це найкраще проводити в операційній при адекватному наркозі. Профілактичний цервікальний серкляж (cerclage) може бути варіантом як запобігання передчасним пологам, так і лікування інтраопераційної кровотечі.

На стадіях ІА2–ІВ1 (менше 2 см) раку шийки матки може проводитися конізація або проста трахелектомія, оскільки поширення пухлини в параметрії спостерігається менш ніж в 1% жінок. Проста трахелектомія є менш складною процедурою і визначається як висічення шийки матки на 1 см вище від межі пухлини [20]. Однак

необхідно оцінити стан лімфатичних вузлів за допомогою лапароскопічної лімфаденектомії таза перед консервативним хірургічним втручанням. У разі позитивного статусу лімфатичних вузлів пацієнтці слід рекомендувати негайне лікування. Лапароскопічну лімфаденектомію найкраще проводити до 20-го тижня вагітності [17, 19]. У других настановах рекомендується проводити це лікування до 22–25-го тижнів вагітності [19].

Абдомінальну та вагінальну радикальну трахелектомію також виконували під час вагітності з різними результатами вагітності. Абдомінальна радикальна трахелектомія є технічно складнішою і пов'язана зі значною втратою крові та тривалими операціями (3,5–7,5 години, медіана 5,3 години) [21]. Акушерський результат поганий, а отже – радикальна трахелектомія у період вагітності не рекомендується [19].

При пухлинах шийки матки ІВ1 стадії розміром понад 2 см можна призначати неоад'ювантну хіміотерапію з тазовою лімфаденектомією або без неї. Хіміотерапія є відносно безпечною у другому триместрі, хоча існує вищий ризик передчасних пологів, передчасного розриву плодних оболонок та обмеження росту плода. Неоад'ювантна хіміотерапія сприяє стабілізації пухлини до досягнення зрілості плода, завдяки чому можна виконати кесарів розтин і радикальну гістеректомію. У жінок із великим терміном вагітності (більше 22–25 тижнів) тазова лімфаденектомія неможлива, а у тих, хто має хворобу ІА1–ІВ1 стадії, можна відкласти остаточне лікування до досягнення зрілості плода без погіршення виживаності. Неоад'ювантну хіміотерапію також можна призначити при поширеному раку шийки матки та великому терміні вагітності для її збереження до досягнення оптимального терміну (35–36 тижнів). Розродження шляхом кесаревого розтину з подальшим радикальним хірургічним втручанням або хіміо-/променевою терапією забезпечувало хороший акушерський та онкологічний результат [22].

Пологи шляхом кесаревого розтину є кращим вибором розродження при наявності об'ємних пухлин. Вагінальне розродження супроводжується значним ризиком катастрофічних кровотеч та імплантаційного метастазування у місці піхвових розривів або епізіотомічного рубця. При місцево-поширених пухлинах слід уникати поперечного кесаревого розтину нижнього сегмента через ризик розрізання або розриву тканини пухлини. Класичний розріз дозволить мінімізувати втрату крові та уникнути ушкодження великих пухлинних судин.

У разі небажаного збереження вагітності або запущеної пухлини рекомендується переривання вагітності та традиційне лікування. На початку гестації (менше 12 тижнів) мимовільний аборт відбувається після опромінення тазової ділянки. У другому триместрі гістеротомія з подальшою хіміотерапією є бажаною тактикою лікування, оскільки виникає менша кількість акушерських ускладнень.

Рак грудної залози

Рак грудної залози є найпоширенішим злоякісним захворюванням, яке виявляють під час вагітності та у післяпологовий період. Труднощі діагностики можуть бути пов'язані зі змінами грудної залози у період вагітності та ускладненим виявленням пухлини протягом першого року після пологів. Рак грудної залози під час вагітності, як правило, має такі характеристики: більший розмір новоутворення, позитивний статус лімфатичних вузлів, II або III стадія, високодиференційований інвазивний протоковий рак, переважно ER/PR/HER2/neu-негативний [23, 24]. Прогноз визначається характеристиками пухлини та затримкою початку лікування, а не тільки вагітністю.

При підозрі на рак грудної залози під час вагітності не слід допускати затримку діагностики. Мамографія та ультразвукове дослідження грудних залоз – найкращі методи візуалізації; мамографія має чутливість понад 80%, незважаючи на пов'язані з вагітністю зміни [25]. Ультразвукове дослідження можна використовувати для оцінювання ступеня захворювання грудних залоз і лімфатичних вузлів та для проведення біопсії [26]. Трепанобіопсія є бажаною процедурою. Досвід застосування магнітно-резонансної томографії у період вагітності обмежений, а введення контрастної речовини, посилене гадолінієм, протипоказане у першому триместрі, оскільки вона проникає через плаценту. У нещодавно

проведеному дослідженні показано 98% чутливість магнітно-резонансної томографії грудної залози в діагностиці раку грудної залози, пов'язаного з вагітністю, що дало змогу змінити режим лікування у 28% жінок [27]. Необхідні комплексні поетапні дослідження, оскільки рак грудної залози у період вагітності може бути виявлений у запущеній стадії. Рентгенографія грудної клітки з екрануванням живота для оцінювання легень та ультразвукове дослідження печінки є безпечними. Сканування кісток можна проводити після пологів, але за наявності симптомів, безпечним методом є безконтрастна магнітно-резонансна томографія скелета [25].

Модифікована радикальна мастектомія з аксілярним стадіюванням — це лікування вибору в першому триместрі. Ад'ювантну хіміотерапію можна розпочати у другому триместрі та провести променеви терапію після пологів [28, 29]. Органозбережні операції можна безпечно виконати у другому та третьому триместрах. Досвід використання біопсії сторожових лімфатичних вузлів у період вагітності обмежений. Синій барвник протипоказаний, але технецій-99м застосовувати безпечно. Ад'ювантну хіміотерапію за режимами на основі антрацикліну (наприклад, різними комбінаціями циклофосфаміду, доксорубіцину та флуорурацилу) можна розпочати у другому та третьому триместрі. Недостатньо даних, щоб рекомендувати таксани, але паклітаксел можна використовувати після першого триместру, якщо є відповідні показання. Трастузумаб протипоказаний, оскільки повідомлялося про олігогідрамніон/ангідрамніон на фоні такого лікування. Гормонотерапія, включаючи тамоксифен, інгібітори ароматази та аналоги лютеїнізуючого гормону, протипоказана у період вагітності через високий ризик формування вроджених вад. Якщо пацієнтка завагітніла під час лікування тамоксифеном, слід рекомендувати переривання вагітності [28, 29].

Рак яєчника

Пухлини яєчників не є рідкістю у період вагітності і фіксуються приблизно від 1 на 600 до 1 на 1500 вагітностей. Більшість із них є доброякісними і лише 1-3% можуть бути злоякісними. Найбільш частими злоякісними пухлинами яєчників є герміногенні пухлини, за якими ідуть стромальні пухлини статевого канатика, пограничні пухлини та інвазивні епітеліальні пухлини [30]. Найпоширенішим симптомом є біль у животі або тазовій ділянці. Одна третина випадків раку яєчника діагностується випадково. Більшість пухлин виявляють на I стадії, середній вік хворих — 25,8 року, при герміногенних пухлинах та інвазивному епітеліальному раку — 31,6 року, середній розмір пухлини — 18 та 12 см відповідно [31, 32].

Трансвагінальне та ультразвукове дослідження живота мають високу чутливість та специфічність у діагностиці пухлин яєчників, однак найкращу діагностичну точність має магнітно-резонансна томографія [33]. Магнітно-резонансна томографія (без контрастування) та дифузно-зважена візуалізація корисні при оцінюванні ступеня перитонеального поширення хвороби та метастазів у лімфатичних вузлах. Визначення пухлинних маркерів не доцільне, оскільки рівень СА 125, альфа-фетопротейну та бета-хоріонічного гонадотропіну у період вагітності підвищений. Вміст інгібіну В, антимюллерового гормону, HE4, СА 19-9 та лактатдегідрогенази не підвищується, і їх можна використовувати для діагностики пухлин при вагітності.

Рак яєчника на ранній стадії у другому та третьому триместрах вагітності можна лікувати хірургічно — хірургічне стадіювання, сальпінговаріоектомія, оменектомія, перитонеальна біопсія та оцінювання підозрілих лімфатичних вузлів. Як лапароскопія, так і лапаротомія є прийнятими процедурами. Слід уникати розриву яєчника та витікання його вмісту. Хіміотерапію на основі паклітакселу/карбоплатину безпечно призначати у другому та третьому триместрі при епітеліальному раку яєчника, однак її потрібно припинити до 37-го тижня, щоб уникнути міелосупресії у новонародженого. Бевацизумаб не рекомендується застосовувати. Вагінальне розродження є оптимальним варіантом при раку яєчника на ранній стадії, який лікується хірургічним шляхом. При герміногенних пухлинах яєчників режим ВЕР вважається занадто токсичним через значне обмеження росту плода та високу частоту неонатальних ускладнень. Паклітаксел і цисплатин слід вводити щотижня відповідно до рекомендацій ESMO [29]. Поширені пухлини (III та IV стадій), виявлені в першому та на початку другого триместру, потребують хірургічного лікування та проведення ад'ювантної хіміотерапії. У кінці другого та третього триместрів призначають неoad'ювантну хіміотерапію до досягнення зрілості плода. Можливим є кесарів розтин із подальшим повним

циторедуктивним хірургічним втручанням. Хоча результати вагітності хороші, недоношеність, втрата плода через хірургічні ускладнення й обмеження росту плода все ж трапляються. Онкологічні результати відповідають таким у невагітних [34].

Лікування раку у період вагітності
Променева терапія

Променева терапія у вагітної пацієнтки повинна ретельно плануватися. Радіолог і фізик повинні мінімізувати прямі та непрямі джерела радіації для плода. Доза плода не має перевищувати 50-100 мГр [35]. Ризики для плода в різні періоди розвитку узагальнені в таблиці.

Таблиця. Ризики променевої терапії для плода (адаптовано за Stovall et al. [36])	
Гестаційний вік (тижнів)	Ризики
Преімплантація (1)	Летальність
Органогенез (2-7)	Летальність, грубі вади розвитку, затримка росту, стерильність, катаракта, інша неврологічна патологія, злоякісне захворювання
Ранній плід (8-15)	Летальність, грубі вади розвитку, затримка росту, розумова відсталість, стерильність, катаракта, злоякісне захворювання
Середній плід (16-25)	Грубі вади розвитку, затримка росту, розумова відсталість, стерильність, катаракта, злоякісне захворювання
Пізній плід (>25)	Затримка росту, стерильність, катаракта, злоякісне захворювання

Розсіювання та просочування променів викликають занепокоєння навіть при належному екрануванні (хоча воно здатне мінімізувати ризик). Захист матки, особливо на пізніх термінах вагітності, може бути утруднений через важкість матеріалів, що використовуються для цього. Деякі акушери рекомендують регулярно проводити клінічне та ультразвукове обстеження, щоб визначити передлежання плода з метою виведення голови плода з потенційного поля променевої терапії.

Хіміотерапія

Після першого триместру вагітності застосування більшості хіміотерапевтичних засобів є відносно безпечним. Трансплацентарне проникнення хіміотерапевтичних препаратів істотно відрізняється: деякі агенти, такі як паклітаксел, мають низький рівень проникнення через плаценту, антрацикліни — проміжний, карбоплатин — високий [8, 9]. Незважаючи на це, введення карбоплатину після 12-14 тижнів вагітності, здається, мало шкодить плоду, що розвивається [37].

Трастузумаб, як правило, протипоказаний при вагітності через наявність HER2-рецепторів на нирках плода, що призводить до оліго- або ангідрамніозу та гіпоплазії легень плода. Антифолати, такі як метотрексат, також протипоказані.

Ризик розвитку вроджених вад безпосередньо пов'язаний із гестаційним віком. До 12-го тижня вагітності існує ризик формування вад очей, вух і системи крові; ризик значно знижується після повного органогенезу.

Хіміотерапія може спричинити значне зниження вироблення материнської крові, що призводить до низького рівня тромбоцитів та ризику значного інфікування. Застосовуючи хіміотерапію, слід ретельно планувати термін пологів. Розродження не повинне плануватися протягом 3 тижнів після хіміотерапії. З цієї причини хіміотерапію не слід проводити після 37-го тижня вагітності, враховуючи ризик спонтанних пологів.

Тривале спостереження за дітьми, народженими від матерів, які отримували хіміотерапію у період вагітності, не свідчить про підвищений ризик вроджених порушень або затримки психічного розвитку. Кількість дітей, яких спостерігають тривалий час, ще невелика, і дані слід трактувати обережно. Потенційні ризики включають порушення серцевої функції у дітей, які зазнають впливу антрациклінів у внутрішньоутробний період. Антрацикліни зазвичай використовують для лікування раку грудної залози, вони чинять безпосередній вплив на серцеву функцію. В одному із досліджень під час спостереження 17 дітей після застосування антрациклінів не було виявлено електро- або ехокардіографічних змін.

Хірургічне лікування

У період вагітності операція з приводу онкологічного захворювання може бути показана для діагностики, лікування та стадіювання. Хірургічне втручання є невідкладним, але не екстремним, його можна відкласти

до досягнення зрілості плода без шкоди для загальних результатів лікування. Як правило, хірургічні процедури найкраще проводити у другому триместрі для запобігання мимовільному перериванню вагітності [38, 39].

Операція у другому триместрі технічно менш складна, ніж у третьому, через розмір матки. Коли операцію проводять після 28-го тижня вагітності, слід вводити токолітики для запобігання передчасним пологам, а кортикостероїди — для підвищення легеневої зрілості. Маніпуляції з маткою слід звести до мінімуму. Однобічна або двобічна оваріоектомія може бути проведена безпечно після першого триместру вагітності. Якщо це можливо, віддають перевагу регіонарній анестезії перед загальною через потенційний ризик аспірації [40].

Бічний нахил під час операції може допомогти запобігти аортокавальному стисненню [41]. Пацієнтка має надати згоду на екстрений кесарів розтин у третьому триместрі, якщо виникне загроза ускладнень у плода. Лікувальне хірургічне втручання можна проводити в будь-якому триместрі вагітності.

Поширення пухлини на плаценту та плід

Метастазування у плаценту і плід зустрічається рідко. Найбільш схильними до метастазування у плаценту є меланома та гематологічні злоякісні захворювання. У всіх випадках, коли можливе поширення пухлини на плаценту, її слід ретельно обстежити під час гістологічного дослідження. Новонародженого слід ретельно оглянути та регулярно обстежувати на предмет ознак метастазування.

Консультації

Рак у період вагітності становить як психологічну, так і біологічну дилему, оскільки лікування має бути спрямоване на порятунок двох життів: матері та плода. Мультидисциплінарний підхід може допомогти зменшити страждання пацієнтки та її родини. Важливо, щоб акушер, онколог, педіатр і психотерапевт взяли на себе провідні ролі. Пацієнтка та її родина мають брати активну участь у процесі прийняття рішень, що сприятиме підвищенню впевненості та підтримці.

Повідомлення поганих новин

Отримати погані новини болісно для будь-якого пацієнта [42]. Консультація завжди має включати інформацію про перебіг вагітності та вплив захворювання на матір і дитину [43]. При цьому слід дотримуватися певних рекомендацій [42]:

- 1) оцінити психічний стан пацієнтки;
- 2) забезпечити конфіденційність;
- 3) виділити достатньо часу для оцінювання ситуації;
- 4) бути чесними;
- 5) надавати точну інформацію;
- 6) проявити співпереживання;
- 7) упорядкувати присутність членів родини;
- 8) представляти обґрунтовані варіанти лікування;
- 9) інформувати про інші підтримуючі послуги;
- 10) чітко вказати, що пацієнтка ухвалює остаточне рішення щодо її лікування;
- 11) коротко пояснити процес, за допомогою якого встановлено діагноз;
- 12) використовувати різноманітні способи передачі інформації, наприклад, друковані та відеоматеріали.

Консультація з приводу прогнозу

Для прийняття рішень щодо лікування пацієнти потребують інформації про прогноз. Більшість пацієнтів хочуть отримати конкретну та чесну інформацію про прогноз:

- специфічну інформацію (середня виживаність);
- загальну інформацію («я думаю, що ваші шанси хороші»);
- статистичну інформацію (середній часові інтервали);
- винятки (виживаність vs шанси).

Реалістичний і чесний підхід має важливе значення для підтримки та впевненості пацієнта. Надання занадто великого обсягу інформації за допомогою медичних термінів, приховування новин, хибне заспокоєння та патерналістичний підхід, ігнорування занепокоєнь пацієнта знижують його впевненість [44]. Основою спільного прийняття рішень є обмін інформацією — чітко, на основі доказів неупередженого характеру, з належним урахуванням цінностей, турбот, переконань і життєвих пріоритетів пацієнта.

Botha M.H., Rajaram S., Karunaratne K. Cancer in pregnancy. Int J Gynecol Obstet. 2018; 143 (suppl. 2): 137-142. DOI: 10.1002/ijgo.12621.

Список літератури знаходиться в редакції.

Переклав з англ. Назар Лукавецький



У ПАЦІЄНТІВ З BRAF+ МЕЛАНОМОЮ IV СТАДІЇ... КОЛИ ВИ ЗНАЄТЕ, З ЧИМ БОРОТИСЯ, ВИ МОЖЕТЕ АТАКУВАТИ



* Усередині ховаються солдати. ТРОЯНСЬКИЙ КІНЬ

ТАФІНЛАР®

Важливо: перед призначенням лікарського засобу слід ознайомитись із Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. **Склад:** діюча речовина: dabrafenib; 1 капсула містить 50 або 75 мг dabrafenibu (у формі dabrafenibu мезилату). **Лікарська форма.** Капсули тверді. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Код АТХ L01X E23. **Фармакологічні властивості.** Дабрафеніб є сильнодіючим селективним АТФ-конкурентним інгібітором кінази родини RAF для ферментів BRAF V600E, BRAF V600K і BRAF V600D відповідно. **Показання.** Дабрафеніб призначається як монотерапія або в комбінації з траметинібом для лікування дорослих пацієнтів з неоперабельною чи метастатичною меланомою, у клітинах якої виявлено мутацію BRAF V600. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до dabrafenibu або до будь-яких складових лікарського засобу. **Спосіб застосування та дози.** Лікування dabrafenibом слід розпочинати та проводити під контролем кваліфікованого лікаря, який має досвід застосування протипухлинних лікарських засобів. Перед початком прийому dabrafenibu необхідно підтвердити наявність мутації BRAF V600 у клітинах пухлини, використовуючи валідований метод дослідження. Ефективність і безпеку dabrafenibu не було встановлено для пацієнтів з диким типом BRAF злоякісної меланоми, відповідно dabrafenib не слід застосовувати пацієнтам з диким типом BRAF злоякісної меланоми. **Дози.** Рекомендована доза dabrafenibu як для використання у вигляді монотерапії, так і в комбінації з траметинібом становить 150 мг (дві капсули по 75 мг) двічі на добу (що відповідає сукупній добовій дозі 300 мг). При використанні в комбінації з dabrafenibом рекомендована доза траметинібу становить 2 мг один раз на добу. **Тривалість лікування.** Терапію рекомендується продовжувати, поки наявна користь від лікування для пацієнта або до появи неприпустимих ознак токсичності. **Побічні реакції.** Дуже часто: папіломи; зниження апетиту; гіпофосфатемія; гіперглікемія; головний біль; нашель; нудота; блювання; діарея; гіперкератоз; алопеція; висип; синдром долонно-підшовної еритродизестезії; артралгія; міалгія; біль у кінцівках; гіпертермія; слабкість; озноб; астения. Часто: плоскоклітинна карцинома шкіри, себореїний кератоз, акрохордон (міякі бородавки), базальноклітинна карцинома; гіпофосфатемія, гіперглікемія; запор. **Упаковка.** Білі непрозорі флакони з поліетилену високої щільності з пропіленовими кришками, що мають захист від відкриття дітьми, по 120 капсул у флаконі. Кожний флакон містить поглинач волги з силікагелю. **Категорія відпуску.** За рецептом. Для отримання повного обсягу інформації слід ознайомитися з Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Тафінлар®. Затверджено наказом МОЗ України № 577 від 27.02.2020. Реєстраційне посвідчення № UA/14420/01/01, UA/14420/01/02. Інформація представлена в скороченому вигляді, повний обсяг в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Тафінлар®.

МЕКІНІСТ

Склад: діюча речовина: trametinib; 1 таблетка по 0,5 мг містить траметинібу диметилсульфоксид. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Траметиніб. Код АТХ L01X E25. **Фармакологічні властивості.** Траметиніб – це зворотний високоселективний алостеричний інгібітор стимуляції активності мітоген-активованих позаклітинних сигнал-регульованих кіназ MEK 1 та 2. Білки MEK є частиною позаклітинного шляху сигнальних кіназ ERK. **Показання.** Меланома. Траметиніб як монотерапію або в комбінації з dabrafenibом призначають для лікування дорослих пацієнтів з неоперабельною або метастатичною меланомою з мутацією гена BRAF V600. Монотерапія траметинібом не продемонструвала клінічної ефективності у пацієнтів, у яких спостерігалось прогресування захворювання при попередній терапії інгібіторами BRAF. **Ад'ювантне лікування меланоми.** Траметиніб в комбінації з dabrafenibом призначений для ад'ювантного лікування дорослих пацієнтів з меланомою III стадії з мутацією BRAF V600 після повної резекції. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до dabrafenibu або до будь-яких складових лікарського засобу. **Дозування.** Рекомендована доза траметинібу як у вигляді монотерапії, так і в комбінації з dabrafenibом становить 2 мг 1 раз на добу. При застосуванні траметинібу в комбінації з dabrafenibом останній слід застосовувати в дозі 150 мг 2 рази на добу. Контроль побічних реакцій може потребувати тимчасового припинення лікування, зниження дози препарату або остаточного припинення лікування. **Спосіб застосування та дози.** Дабрафеніб слід приймати як мінімум за 1 годину до або через 2 години після прийому їжі. Рекомендується приймати dabrafenib в один і той же час доби. При застосуванні траметинібу та dabrafenibu в комбінації щоденну дозу траметинібу потрібно приймати в один і той самий час разом із ранковою або вечірньою дозою dabrafenibu. Необхідно враховувати інформацію, викладену в інструкції для медичного застосування лікарського засобу dabrafenib, щодо способу застосування препарату в комбінації з траметинібом. Перед початком застосування траметинібу у пацієнтів має бути підтверджена наявність мутації BRAF V600 за допомогою валідованого тесту. **Побічні реакції.** Дуже часто: нашель; задишка; діарея; нудота; блювання; закреп; біль у животі; сухість у роті; висип; акнеформний дерматит; сухість шкіри; свербіж; алопеція; периферичний набряк; лихоманка; підвищений рівень аспартатамінотрансферази. **Упаковка.** По 30 таблеток у флаконі, по 1 флакону в картонній коробці. Зберігати у холодильнику (при температурі від 2 до 8 °C). Зберігати в оригінальній упаковці (щільно закритому флаконі) для захисту від дії світла та вологи. **Категорія відпуску.** За рецептом. Для отримання повного обсягу інформації слід ознайомитися з Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Мекініст. Затверджено наказом МОЗ України № 1309 від 13.07.2018, зміни внесено наказом МОЗ № 1128 від 13.05.2020. Реєстраційне посвідчення № UA/16836/01/01, UA/16836/01/02. Інформація представлена в скороченому вигляді, повний обсяг в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Мекініст.

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».

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

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

Застосування інгібіторів BRAF при метастатичній меланомі: PD-L1-статус не є предиктором результату лікування

В останні роки стандарти лікування пацієнтів з метастатичною меланою (ММ) істотно змінилися завдяки появі принципово нових лікарських засобів. В основу їх розробки були покладені визначні досягнення сучасної молекулярної онкобіології. Якщо ще у недалекому минулому можливості лікування пацієнтів з ММ були обмежені променевою терапією та хіміотерапією, то на сьогодні ефективними підходами стали імунотерапія та таргетна терапія. Зокрема, відкриття ролі, яку відіграє у патогенезі цього злоякісного новоутворення ген *BRAF* та його мутації, дозволило створити інноваційний клас таргетних препаратів – низкомолекулярні інгібітори *BRAF*, здатні сповільнювати ріст пухлини. Встановлено, що активуюча мутація у кодоні V600 гена *BRAF*, яка стимулює ріст пухлинних клітин, визначається приблизно у 50% пацієнтів з ММ. Саме ці пацієнти отримують перевагу при лікуванні селективними інгібіторами *BRAF* (такими як вемурафеніб, дабрафеніб або енкорафеніб) як у режимі монотерапії, так і в комбінації з інгібіторами *MEK* (такими як кобіметиніб, траметиніб або бініметиніб). Іншим можливим варіантом ефективного лікування цих пацієнтів також є імунотерапія – застосування інгібіторів контрольних точок імунної відповіді, що блокують програмовану загибель клітин (блокатори PD-1 – ніволумаб чи пембролізумаб), або інгібіторів *CTLA-4* (іпіліумаб).

Через наявність різних варіантів терапії ММ сьогодні вкрай необхідне виявлення біомаркерів, які дозволили б прогнозувати результат лікування з точки зору відповіді на нього та виживаності пацієнтів. Потенційним «кандидатом» на роль такого біомаркера є статус експресії ліганда 1 програмованої загибелі клітин (PD-L1). Показано, що експресія PD-L1 в тканині пухлини, а також у лімфоцитах, які інфільтрують пухлину (ЛІП), асоційована з покращенням відповіді на терапію блокаторами PD-1 та подовженням виживаності без прогресування (ВБП; J.M. Taube et al., 2014). Щодо терапії інгібіторами *BRAF* існують суперечливі дані. Так, нещодавно повідомлялося (D. Massi et al., 2015), що експресія PD-L1 може бути предиктором резистентності до цих препаратів і несприятливого прогнозу у пацієнтів з ММ. Таким чином, PD-L1-статус може враховуватися лікарями під час прийняття рішення щодо вибору імунотерапії інгібіторами PD-1 порівняно із таргетною терапією на основі інгібіторів *BRAF* у пацієнтів з ММ і наявністю мутації V600 гена *BRAF*, але чи дійсно існує стійка кореляція між експресією PD-L1 та клінічною ефективністю терапії на основі інгібіторів *BRAF*, достеменно не з'ясовано.

Для подальшої перевірки цієї гіпотези німецькі вчені (K. Schaper-Gerhardt et al., 2018) нещодавно провели масштабне дослідження з вивчення кореляції між PD-L1-статусом пухлинної тканини пацієнтів з ММ та наслідками терапії інгібіторами *BRAF*. Результати цієї роботи, оприлюднені на сторінках авторитетного спеціалізованого видання *European Journal of Cancer* у 2018 р., безумовно, заслуговують на докладний розгляд та пильну увагу онкологів. У ході цього дослідження були обстежені пацієнти з ММ з 2 незалежних когорт, які мали мутацію V600 гена *BRAF* та отримували терапію на основі інгібіторів *BRAF*. До 1-ї когорти увійшли 83 пацієнти (медіана віку – 57 років), які отримували лікування в 3 спеціалізованих онкологічних центрах Німеччини з 2010 по 2016 р. (їх дані були проаналізовані ретроспективно). Експресія PD-L1 та щільність ЛІП були оцінені в останньому доступному зразку пухлинної тканини до початку терапії інгібіторами *BRAF*. Друга когорта включала 58 пацієнтів (медіана віку – 61 рік) з 15 німецьких центрів, що спеціалізуються на лікуванні раку шкіри. У цих хворих проспективно брали зразки пухлинної тканини й аналізували їх у рамках багатоцентрового трансляційного дослідження TRIM (Tissue Registry in Melanoma). Відповідь на лікування оцінювали згідно з Критеріями оцінки відповіді при солідних пухлинах (E.A. Eisenhauer et al., 2009).

У 1-й когорті експресію PD-L1 оцінювали як відсоток від усіх пухлинних клітин у зразку (діапазон 0-100%). Результат оцінки вважався позитивним при зафарбовуванні після інкубації з моноклональними антитілами до PD-L1 ≥ 1 та 5% пухлинних клітин відповідно (два граничні значення). Ступінь вираженості запалення оцінювали за напівкількісною шкалою від 0 до 3: відсутність запалення (немає – 0), більше пухлинних клітин, ніж ЛІП (легке запалення – 1), однакова кількість пухлинних клітин та ЛІП (помірне запалення – 2), більше ЛІП, ніж пухлинних клітин (виражене запалення – 3). У 2-й когорті експресію PD-L1 оцінювали у зафіксованих формаліном та залитих парафіном зразках з використанням кролячих моноклональних антитіл до PD-L1 (клон 28-8) і аналітично підтверджували методом автоматизованого імуногістохімічного аналізу.

У 1-й когорті 64 (77,1%) пацієнти отримували монотерапію інгібіторами *BRAF* (вемурафеніб, дабрафеніб та енкорафеніб), а решта хворих – комбіноване лікування

інгібіторами *BRAF* та інгібіторами *MEK*. У 2-й когорті 4 (6,9%) пацієнти отримували монотерапію дабрафенібом, 16 (27,6%) – комбінацію вемурафенібу та кобіметинібу, а 38 (65,5%) – комбінацію дабрафенібу та траметинібу.

Експресія PD-L1 та щільність ЛІП у зразках меланоми

У 1-й когорті експресія PD-L1 була проаналізована у 77 зразках, взятих з метастазів, та у 6 зразках первинної меланоми. При застосуванні граничного значення $\geq 1\%$ від загальної кількості пухлинних клітин експресія PD-L1 у зразку пухлинної тканини була зафіксована у 41% пацієнтів; при оцінці експресії PD-L1 в тканині пухлини та/або у ЛІП вона була підтверджена у 53% хворих. При застосуванні граничного значення $\geq 5\%$ від загальної кількості пухлинних клітин PD-L1-позитивними виявилися 18,1% пухлин та 31,3% пухлин та/або ЛІП.

Кількість ЛІП (класифікована як відсутня, незначна, помірна та значна) була оцінена в 52 зразках меланоми. У 19 (36,5%) зразках ЛІП не були виявлені, у той час як у 33 (63,5%) зразках була виявлена їх незначна або помірна кількість. Вираженість запалення позитивно корелювала з експресією PD-L1 як у тканині пухлини, так і у ЛІП. З експресією PD-L1 були достовірно асоційовані рівень лактатдегідрогенази (ЛДГ) у сироватці крові та оцінка загального статусу за шкалою Східної об'єднаної онкологічної групи (ECOG). Не спостерігалось жодної статистично значущої кореляції між експресією PD-L1 та статтю, віком або попереднім лікуванням пацієнтів.

У 2-й когорті експресія PD-L1 була оцінена у 44 зразках із метастазів та у 14 зразках тканини первинної пухлини. Позитивний PD-L1-статус був виявлений у 58,6% (граничне значення $\geq 1\%$) та 39,7% (граничне значення $\geq 5\%$) зразках відповідно.

Кореляція між експресією PD-L1, наявністю ЛІП і результатом лікування інгібіторами BRAF

У 1-й когорті після завершення періоду подальшого спостереження, медіана тривалості якого складала 11,1 міс (діапазон 1,3-68,1 міс), у 60 (72,3%) пацієнтів було констатовано прогресування захворювання, а 54 (65,1%) пацієнти померли. Об'єктивна відповідь на лікування (повна або часткова) відзначалася у 53 (63,9%) пацієнтів. PD-L1-статус пухлинної тканини не асоціювався з відповіддю на терапію на основі інгібіторів *BRAF* – ні при граничному значенні $\geq 1\%$, ні при граничному значенні $\geq 5\%$ від загальної кількості пухлинних клітин.

Не спостерігалось значущої асоціації між експресією PD-L1 та ВБП (граничне значення $\geq 1\%$: відношення ризиків – ВР – 0,72; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,5-1,16; граничне значення $\geq 5\%$: ВР 0,69; 95% ДІ 0,39-1,19) або загальною виживаністю (ЗВ; граничне значення 5%: ВР 0,64; 95% ДІ 0,35-1,7). Однак у пацієнтів з пухлинами, у яких експресію PD-L1 виявляли в $\geq 1\%$ клітин, було продемонстровано тенденцію до подовження ВБП і достовірне покращення ЗВ (ВР 0,57; 95% ДІ 0,33-0,97). Наявність ЛІП також асоціювалася з тенденцією до покращення ЗВ. У свою чергу, підвищений рівень ЛДГ та оцінка загального функціонального стану, що дорівнювала 1 балу, були достовірно асоційовані зі зниженими ВБП і ЗВ.

У 2-й когорті після завершення періоду подальшого спостереження, медіана тривалості якого складала 10,3 міс (діапазон 0,6-36,3 міс), у 21 (36,2%) пацієнта було зафіксовано прогресування захворювання, а 12 (20,7%) осіб померли. Об'єктивна відповідь на лікування була констатована у 24 (41,4%) пацієнтів. У цій когорті

PD-L1-статус також не асоціювався з відповіддю на терапію на основі інгібіторів *BRAF* ні при граничному значенні $\geq 1\%$, ні при граничному значенні $\geq 5\%$ від загальної кількості пухлинних клітин. Не спостерігалось достовірної асоціації між експресією PD-L1 та ВБП (граничне значення $\geq 1\%$: ВР 0,54; 95% ДІ 0,21-1,39; граничне значення $\geq 5\%$: ВР 0,68; 95% ДІ 0,29-1,62) або ЗВ (граничне значення $\geq 1\%$: ВР 0,318; 95% ДІ 0,09-1,07; граничне значення $\geq 5\%$: ВР 0,69; 95% ДІ 0,29-1,6). Як і в 1-й когорті, у пацієнтів з наявністю експресії PD-L1 у $\geq 1\%$ пухлинних клітин було продемонстровано тенденцію до покращення ЗВ.

Висновки

У цьому дослідженні була вивчена кореляція між експресією PD-L1 у пухлинній тканині та результатом лікування на основі інгібіторів *BRAF* у двох незалежних когортах за участі загалом 141 пацієнта з ММ та мутацією в кодоні V600 гена *BRAF*. У 1-й когорті дані про 83 пацієнтів були проаналізовані ретроспективно з урахуванням експресії PD-L1, і виявлено, що PD-L1-статус пухлинних клітин і поєднаний PD-L1-статус клітин пухлини та ЛІП не корелюють з відповіддю на лікування інгібіторами *BRAF*. Ці результати були підтверджені у 2-й когорті, у якій проводився проспективний аналіз експресії PD-L1 у життєздатних пухлинних клітинах пацієнтів з ММ, які отримували лікування інгібіторами *BRAF*. Збільшення ЗВ спостерігалось у пацієнтів з PD-L1-позитивними пухлинами порівняно з популяцією пацієнтів з PD-L1-негативним статусом.

Отримані результати свідчать про те, що сама по собі експресія PD-L1 не може слугувати валідним біомаркером, який був би здатний допомогти у прийнятті клінічного рішення щодо лікування (імунотерапія чи таргетна терапія) у пацієнтів з ММ. Нещодавно опубліковані результати інших досліджень також не продемонстрували жодного зв'язку між експресією PD-L1 у клітинах меланоми та відповіддю на лікування різними засобами, такими як алкілувальний препарат дакарбазин, інгібітор *CTLA-4* іпіліумаб, інгібітор гена активації лімфоцитів 3 (LAG3; C. Robert et al., 2015; J. Larkin et al., 2015; P. Acierto et al., 2017), інтерлейкін-2, інтерферон альфа або хіміотерапія (T. Steiniche et al., 2017).

Окрім експресії PD-L1, у 1-й когорті також оцінювали інфільтрацію пухлини імунітетами. Було виявлено тенденцію до збільшення ЗВ у пацієнтів із пухлинами, в яких відзначалася легка та помірна лімфоцитарна інфільтрація, порівняно з пацієнтами, у пухлинах яких не було знайдено імунних клітин. Отже, ці результати підкреслюють важливість додаткової оцінки інфільтрації імунітетами з позиції відповіді на лікування та виживаності у хворих на меланому. Повідомлялося, що у пацієнтів з меланою оцінка експресії PD-L1 та кількості ЛІП упродовж 2 міс від початку лікування має більшу прогностичну цінність, ніж оцінка даних біопсії, виконаної до лікування блокаторами PD-1 (R.E. Vilain et al., 2017). Тому постійний моніторинг експресії PD-L1 та ЛІП може також сприяти підвищенню точності прогнозу в контексті відповіді на лікування.

Таким чином, у двох незалежних когортах пацієнтів з ММ та мутацією V600 у гені *BRAF* не було встановлено кореляції між експресією PD-L1 у зразках пухлинної тканини, взятих до лікування та досліджених із використанням двох різних антитіл (клон E1L3N і клон 28-8), та результатом лікування інгібіторами *BRAF*. Враховуючи ці результати та дані аналогічних спостережень за пацієнтами з меланою, які отримували лікування препаратами з різними механізмами дії (такими як дакарбазин, іпіліумаб або антитіла до LAG-3), експресія PD-L1 зараз не може вважатися прогностичним біомаркером результату терапії. Для точного визначення того, які саме пацієнти отримають переваги від таргетної терапії інгібіторами *BRAF* (в монотерапії або в комбінації), необхідні інші надійні біомаркери.

Підготувала Інга Боброва

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

Продовження.

Початок у № 2 (63), 2020 р., стор. 30-32.

Шлунково-кишкова токсичність, пов'язана з імунотерапією

Шлунково-кишкова токсичність антитіл проти CTLA4

Захворюваність. Діарея виникала у 27-54% хворих на рак, які отримували анти-CTLA4-препарати [35]. Здебільшого повідомляють, що приблизно третина пацієнтів має діарею, тоді як частота коліту коливається від 8 до 22% [35]. Токсичність щодо шлунково-кишкового тракту (ШКТ), пов'язана з використанням анти-CTLA4-терапії, — одна з найчастіших і найсерйозніших імНП (3 ступінь або вище) [18]. Зазвичай це перша імНП, що призводить до припинення прийому анти-CTLA4-препаратів [18]. Перфорація товстої кишки спостерігалася у 1-1,5% хворих на меланому, які отримували іпілімумаб [35-37]; вона може досягати 6,6% у пацієнтів з нирковоклітинною карциномою [36], а 1,1% пацієнтів помирають від ускладнень, пов'язаних зі спровокованим іпілімумабом ентероколітом [4].

Використання нестероїдних проти-запальних препаратів асоціювалося з підвищеним ризиком виникнення анти-CTLA4-індукованого ентероколіту [38]. Є дуже мало даних про ризик виникнення коліту, пов'язаного з імунотерапією, у пацієнтів із хворобою Крона та виразковим колітом. У 2 із 6 пацієнтів із хворобою Крона або виразковим колітом було діагностовано коліт, викликаний іпілімумабом [39].

Діагностика. НП з боку ШКТ можуть виникнути в будь-який час протягом 1-10 інфузій анти-CTLA4-препаратів [36]. Ентероколіт може розвинути навіть через кілька місяців після останньої дози іпілімумабу [40]. Період напіввиведення іпілімумабу становить 2 тижні, проте біологічний ефект може зберігатися довгий час після виведення препарату з організму. Найпоширенішим симптомом ентероколіту, спричиненого анти-CTLA4-лікуванням, є діарея [1-4]. Іншими відомими симптомами є біль у животі, гематокезія, зниження маси тіла, лихоманка та блювання [38]. Виразки ротової порожнини, анальні ураження (нориці, абсцеси, тріщини) та позакишкові прояви (артралгії, ендокринні розлади, ураження шкіри, гепатит, нефрит, перикардит і панкреатит) можуть бути пов'язані з ентероколітом, індукованим анти-CTLA4-терапією [38].

Основними відхиленнями, які спостерігаються у пацієнтів із ентероколітом, спричиненим анти-CTLA4-препаратами, є анемія, підвищення рівня С-реактивного білка (СРБ) та низький рівень альбуміну в сироватці крові [38]. АТ проти кишкової флори та антинейтрофільні цитоплазматичні АТ виявляють у сироватці крові меншості пацієнтів із ентероколітом, спричиненим іпілімумабом [41].

Диференційну діагностику ентероколіту, спровокованого анти-CTLA4-препаратами, слід проводити від інфекцій ШКТ та симптомів, пов'язаних із пухлинною. Аналіз калу на бактерійні ентеропатогени та токсин *Clostridium difficile* слід проводити у кожного пацієнта, що отримує анти-CTLA4-препарати, зі значною діареєю. Крім того, метастази в ШКТ не рідкість у пацієнтів з дисемінованою меланомою і раком легень. Анти-CTLA4-індукований ентероколіт має бути підтверджений шляхом сигмоїдоскопії або колоноскопії з біопсією. Ендоскопічні симптоми коліту, індукованого анти-CTLA4-препаратами, — еритема, втрата судинного малюнка, ерозії та виразки. Сигмоподібна і пряма кишка уражаються найчастіше, а отже, сигмоїдоскопії, як правило, достатньо для встановлення діагнозу анти-CTLA4-індукованого ентероколіту [38, 42]. Неоднорідні переривчасті ураження спостерігаються при ендоскопії у половини пацієнтів [38]. Гістологічна картина зазвичай відрізняється від такої запальних захворювань кишечника. Здебільшого це гострий коліт (інфільтрація нейтрофілами, еозинофілами), дифузний або вогнищевий. У деяких випадках повідомлялося про хронічне запальне захворювання кишечника з гранульомами, базальним плазмцитозом та порушенням крипт (атрофія, спотворення, розгалуження, брунькування) [38].

Симптоми ураження верхніх відділів ШКТ представлені дисфагією та епігастральним болем, під час ендоскопічного дослідження виявляють виразки стравоходу, гастрит, дуоденіт [35, 38]. Близько половини пацієнтів з ентероколітом, спричиненим анти-CTLA4-препаратами, мають хронічне легке запалення шлунка та дванадцятипалої кишки (викривлення крипт, вогнищеве та гетерогенне укорочення ворсинок, збільшення вмісту еозинофілів та моноклеарних запальних клітин у власній пластинці слизової оболонки) [38].

Стадіювання й оцінка ризику. Оцінка ступеня тяжкості здійснюється на основі CTCAE Національного інституту раку США (версія 4). Тяжка діарея класифікується як 3 або 4 ступеня, це також стосується пацієнтів із діареєю 1 або 2 ступеня з дегідратацією, лихоманкою, тахікардією або гематокезією. Рекомендується сигмоїдоскопія або колоноскопія у пацієнтів із тяжкою або персистуючою діареєю 2 ступеня.

Лікування. У двох рандомізованих дослідженнях не було виявлено користі від перорального прийому будесоніду для запобігання виникнення ентероколіту, спричиненого іпілімумабом [41, 43]. Пацієнтам з діареєю на тлі анти-CTLA4-терапії слід провести обстеження, що включає повний аналіз крові, визначення електролітів сироватки крові, аналіз калу на ентеропатогени та токсин *Clostridium difficile* (рис. 6).

Пацієнтів з нетяжкою діареєю слід лікувати протидіарейними препаратами, інфузіями рідини та електролітів у разі необхідності (IV-V, B) [35]. Анти-CTLA4-лікування можна продовжувати. При стійкій діарейі 2 ступеня або сильній діарейі (3-4 ступеня або 1-2 ступеня з тривожними симптомами, які детально описано вище) слід припинити анти-CTLA4-терапію та призначити системні кортикостероїди (1-2 мг/кг на день в/в; IV-V, B). Пацієнтів, які мають відповідь на внутрішньовенне введення кортикостероїдів протягом 3-5 днів, переводять на пероральний прийом і знижують дозу протягом 8-12 тижнів [35]. Пацієнтів, у яких немає відповіді на введення кортикостероїдів протягом 3-5 днів, слід перевести на інфліксимаб, якщо відсутні протипоказання (IV-V, B; рис. 6). Загалом від однієї до двох третіх пацієнтів або не реагують на високу дозу внутрішньовенних кортикостероїдів, або мають рецидив, що вимагає підвищення

доз кортикостероїдів [38, 42]. Ці пацієнти потребують введення інфліксимабу та зазвичай демонструють хорошу відповідь. Одноразового введення інфліксимабу (5 мг/кг) загалом достатньо [18, 35, 36, 38, 42]. Деяким пацієнтам може знадобитися введення другої дози інфліксимабу через 2 тижні після першого прийому.

Ведолізумаб — МоАТ, спрямоване на інтегрин α4β7. Він гальмує кишковий хомінг Т-лімфоцитів. Ведолізумаб — імунодепресивний агент, специфічний для кишечника, схвалений для використання при виразковому коліті та хворобі Крона. Попередні результати дослідження дозволяють припустити, що ведолізумаб є альтернативою інфліксимабу [44]. Подальші дослідження необхідні для підтвердження ефективності та безпеки ведолізумабу у пацієнтів з ентероколітом, спричиненим іпілімумабом.

Останнім часом повідомлялося про коліт, можливо, через реактивацію

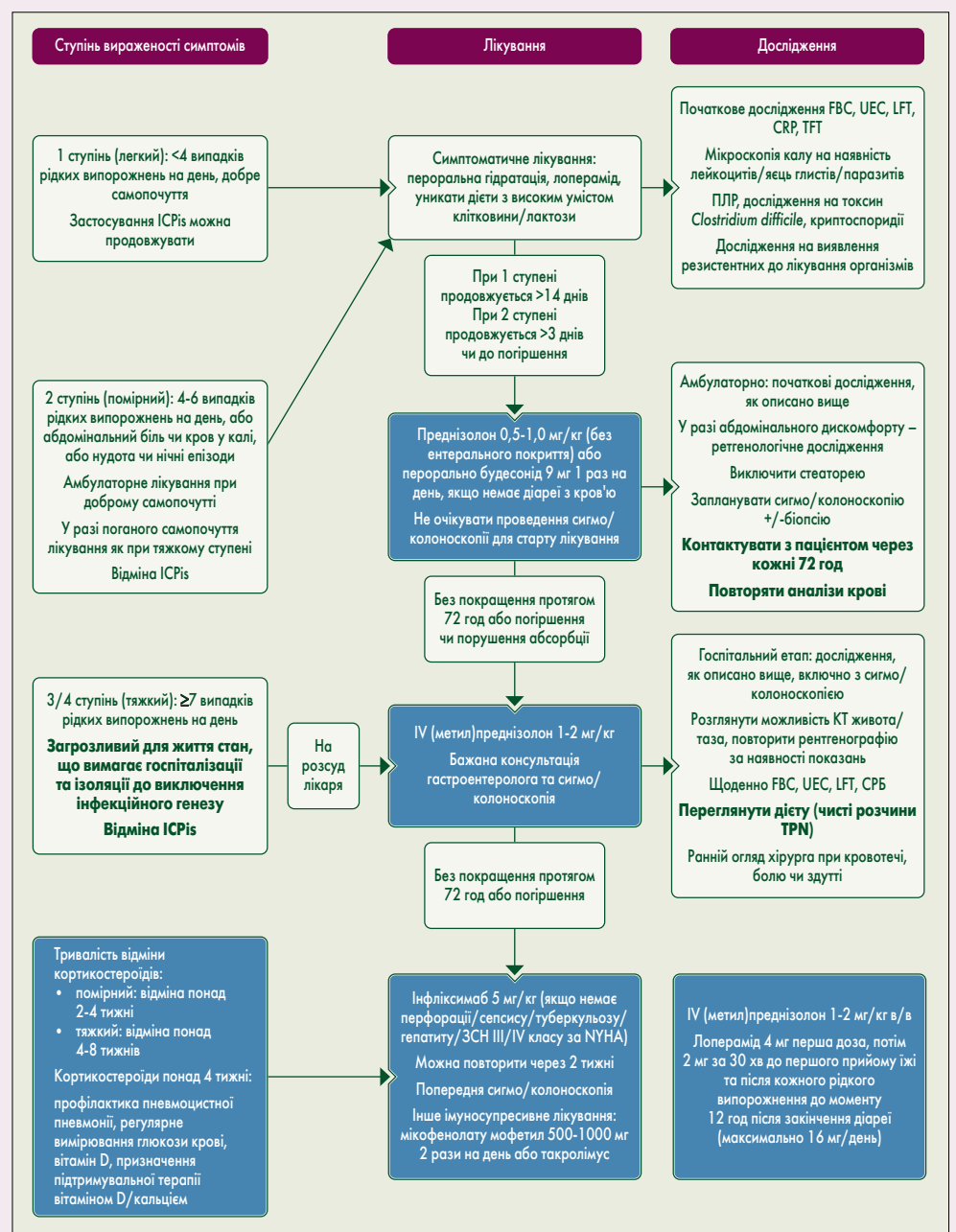


Рис. 6. Пов'язана з ICPs токсичність: лікування діареї та коліту. ЗСН — застійна серцева недостатність; FBC — повний аналіз крові; LFT — дослідження функції печінки; NYHA — Нью-Йоркська асоціація серця; TPN — тотальне парентеральне харчування; UEC — сечовина, електроліти, креатинін

цитомегаловірусу у пацієнта з медикаментозно рефрактерним колітом, зумовленим анти-CTLA4 [45]. Необхідні подальші дослідження, щоб визначити, чи відіграє у цьому значну роль цитомегаловірус.

У деяких пацієнтів виникає перфорація товстої кишки з внутрішньочеревним абсцесом або без нього, на початку або під час медикаментозного лікування. Ці пацієнти потребують ургентного оперативного втручання в обсязі колектомії. Рекомендована субтотальна колектомія з ілеостомією та сигмоїдостомією, оскільки ураження товстої кишки є, як правило, поширеними, а сегментарна резекція товстої кишки зазвичай супроводжується сильним запаленням залишкової кишки у післяопераційний період [38].

Прогнозування виникнення коліту на фоні лікування іпіліумабом. На сьогодні не встановлено жодного рутинного біомаркера, який би дав можливість прогнозувати розвиток пов'язаного з іпіліумабом коліту. Базовий склад кишкової мікробіоти може бути маркером індукованого іпіліумабом коліту. Збільшену присутність бактерій, що належать до видів *Bacteroidetes phylum*, виявлено у пацієнтів, у яких під час та після лікування іпіліумабом коліт не розвинувся [46]. У нещодавно проведеному дослідженні показано чіткий зв'язок кишкової флори, спорідненої з *Firmicutes*, із розвитком коліту (наприклад *Faecalibacterium prausnitzii* та *Gemmiger formicilis*), а також відсутність випадків коліту при переважанні *Bacteroidetes* [47].

Подальше спостереження та довгострокові наслідки. У кількох дослідженнях виявлено зв'язок між ентероколітом, спричиненим іпіліумабом, та регресуванням пухлини або загальною виживаністю [36, 48]. Однак у дослідженні з ескалацією дози тривалий прийом анти-CTLA4-препаратів та відповідно вищий його рівень у сироватці крові, як правило, збільшував на 3/4 частоту аутоімунної токсичності, але, схоже, не підвищував рівень протипухлинної відповіді [49].

Ні кортикостероїди, ні інфліксимаб не впливають на протипухлинну відповідь і загальну виживаність пацієнтів, які отримували іпіліумаб [18, 48].

Деякі пацієнти мають ендоскопічно або гістологічно виявлене запалення товстої кишки (включаючи хронічне запалення) через кілька місяців після початку ентероколіту [38]. У дослідженні 3 з 9 пацієнтів мали гістологічно підтверджений хронічний коліт [38]. Потрібні додаткові дослідження, щоб визначити, чи можуть зміни у цих пацієнтів прогресувати в хронічні запальні захворювання кишечника.

У нещодавно проведеному дослідженні у 4 із 6 пацієнтів, які отримали додаткову інфузію іпіліумабу, відбувся рецидив ентероколіту після його ремісії [38]. Серед них 3 пацієнтам потрібен був новий курс лікування кортикостероїдами, у тому числі 1 пацієнту, який мав тяжкий рефрактерний до кортикостероїдів рецидив коліту та потребував інфузії інфліксимабу. Повторне анти-CTLA4-лікування у пацієнтів, у яких раніше виникав ентероколіт, провокує високий ризик рецидиву, і таку терапію слід обговорювати індивідуально. У недавньому рандомізованому дослідженні, у якому порівнювали ніволумаб з наступним введенням іпіліумабу зі зворотною послідовністю у пацієнтів із запущеною меланою, розвиток тяжкої НП на фоні лікування першим агентом не обов'язково супроводжувався токсичністю другого [50].

Шлунково-кишкова токсичність анти-PD-1-препаратів

Існує дуже мало даних про шлунково-кишкові НП, пов'язані з анти-PD-1 МоАТ. Діарея та коліт частіше асоціюються із анти-CTLA4-препаратами, ніж з ніволумабом або пембролізумабом, причому НП 3-4 ступеня виникають в 1-2% хворих [2, 51]. Повідомлено про серію випадків (19 пацієнтів) з токсичністю щодо ШКТ після введення анти-PD-1-препаратів [52]. Середній час від початку прийому препарату до появи симптомів становив 3 місяці. Найпоширенішим симптомом була діарея, що супроводжувалася нудотою/блюванням і боєм у животі. Ендоскопічна картина включала нормальну слизову оболонку або запалення (від легкої еритеми до тяжкого запалення зі звиразкуванням). Морфологічні прояви включали розширення власної пластинки слизової оболонки, притуплення ворсинок, наявність внутрішньоепітеліальних нейтрофілів і посилення апоптозу крипт/залоз. Внутрішньоепітеліальні лімфоцити виявлялися рідко.

У нещодавно проведеному дослідженні (8 випадків) описано дві закономірності: активний коліт з нейтрофільними мікроабсцесами крипт та атрофією, а також апоптоз епітеліальних клітин крипт (5 хворих) або лімфоцитарний коліт, що характеризується збільшенням кількості внутрішньоепітеліальних лімфоцитів (3 хворих) [52]. Попередній звіт підтвердив і розширив цей опис. Описано чотири різні палітри уражень ШКТ, індукованих анти-PD-1-препаратами: гострий коліт, аналогічний індукованому анти-CTLA4, мікроскопічний коліт, ураження верхніх відділів ШКТ і псевдообструкція [53]. У цьому дослідженні у 87,5% пацієнтів отримано відповідь на лікування кортикостероїдами.

Шлунково-кишкова токсичність, індукована комбінацією антитіл проти CTLA4 та PD-1

Діарея та коліт, включаючи тяжкі форми, виникають раніше і частіше при комбінованому застосуванні анти-CTLA4 та анти-PD-1-препаратів, ніж іпіліумабу [2, 54, 55] або анти-PD-1-препаратів [2]. Також можливі інші прояви токсичного ураження ШКТ, включаючи панкреатит і запалення тонкої кишки, які можуть бути помітні при КТ. Ці рідкісні токсичні НП потребують відміни ICPis та призначення імуносупресивного лікування.

Пневмоніт, пов'язаний з токсичністю імунотерапії

Пневмоніт, пов'язаний із ICPis, має різноманітні клінічні, рентгенологічні та патоморфологічні прояви, що спостерігаються при анти-PD-1/PD-L1-терапії і рідше при лікуванні моноклональними антитілами до CTLA4. Частіше пневмоніт розвивався на тлі комбінованого лікування анти-PD-1/PD-L1 і анти-CTLA4 моноклональними антитілами. Гострий інтерстиціальний пневмоніт/синдром дифузного ураження альвеол (DADS) є найбільш гострою, небезпечною для життя НП [56]. Описані також організована запальна пневмонія і саркоїдозоподібний легеневий гранулематоз, які можуть спричинити труднощі при диференційній діагностиці з прогресуванням основної хвороби [57-59]. Рідко тяжкість пневмоніту підвищується, незважаючи на імуносупресію, можлива смерть унаслідок інфекції або прогресування основного захворювання.

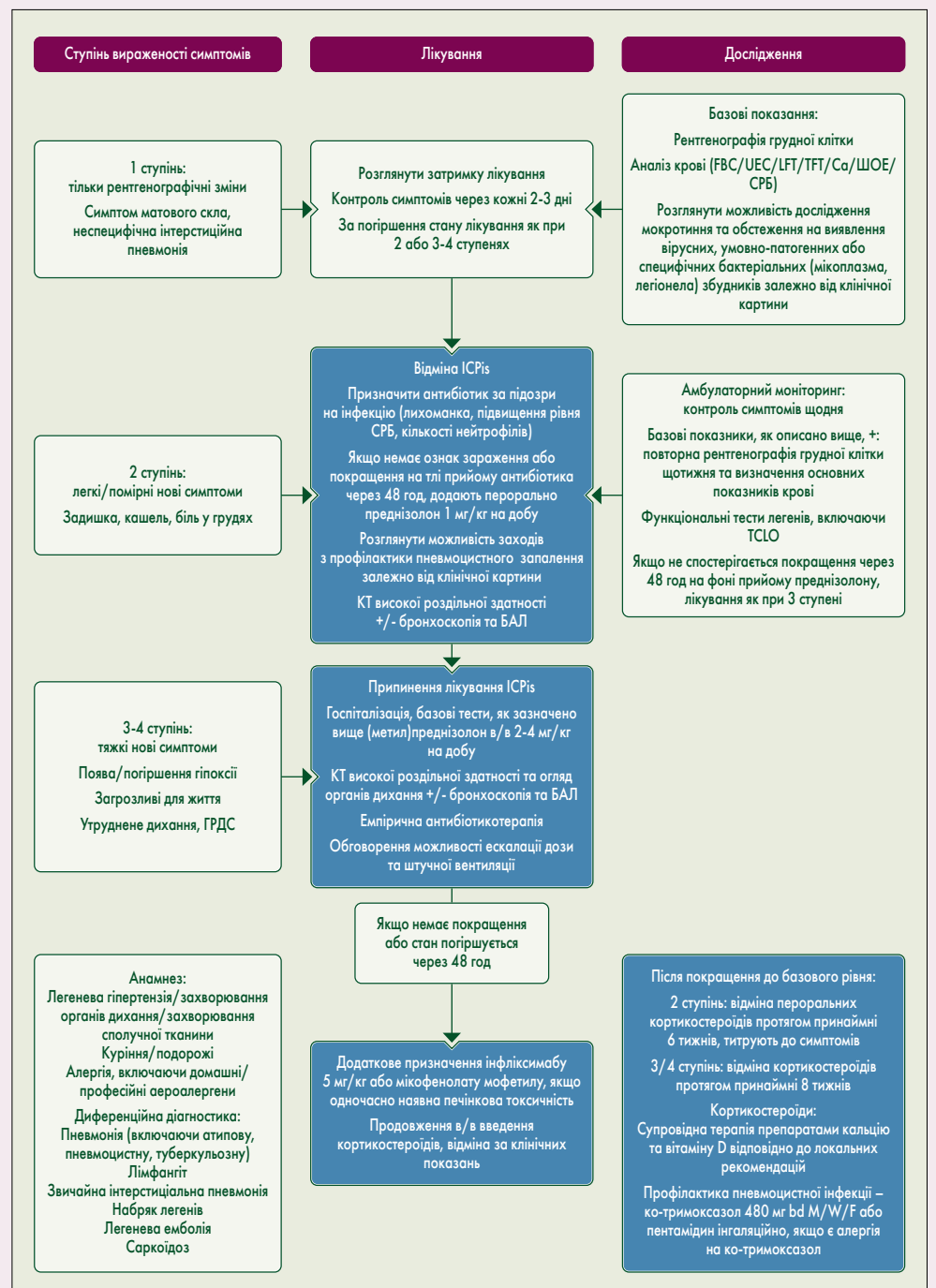


Рис. 7. Пов'язана з ICPis токсичність: лікування пневмонії.
ГРДС – гострий респіраторний дистрес-синдром; БАЛ – бронхоальвеолярний лаваж; bd M/W/F – 2 рази на день у понеділок/середу/п'ятницю; ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів; FBC – повний аналіз крові; TСLO – коефіцієнт перенесення оксиду вуглецю

Під час лікування анти-PD-1/PD-L1 моноклональними антитілами у частини хворих (20-40%) виникали респіраторні явища, такі як кашель і задихка: кашель 3-4 ступеня – у 2-9%, задихка 3-4 ступеня – у 1-2% пацієнтів [60-62]. Пневмоніт спостерігався у 2-4% пацієнтів, 3 ступеня – в 1-2%, частота летального пневмоніту становила 0,2%; внаслідок пневмоніту припинили лікування 0,2-4% хворих [6, 7, 63-66]. За відсутності прямого порівняння на сьогодні немає переконливих доказів того, що ця частота може істотно відрізнитися при анти-PD-1 та анти-PD-L1-терапії [64].

Оскільки легеневі НП найчастіше пов'язані з прогресуванням хвороби, особливо в контексті раку легень або легневих метастазів, будь-який новий респіраторний симптом повинен спонукати до спеціальної оцінки, щоб впевнено заперечити токсичне ураження легень. Всім пацієнтам з легневими симптомами, такими як інфекція верхніх дихальних шляхів, нововиниклий кашель, задихка або гіпоксія, слід призначити КТ.

Захворюваність

Захворюваність на пневмоніт серед пацієнтів з меланою вища, можливо у 1,5-2 рази, в осіб, які отримували анти-PD-1-терапію порівняно з тими, що отримували монотерапію іпіліумабом [12].

Поєднання МоАТ анти-PD-1/PD-L1 та інгібіторів CTLA4 в лікуванні меланоми значно збільшує ризик виникнення

пневмоніту порівняно з монотерапією – у 3 рази більше НП, зокрема НП 3 ступеня [2].

Аналіз результатів великого багатоцентрового ретроспективного дослідження показав, що серед 915 пацієнтів, які отримували монотерапію анти-PD-1/PD-L1, пневмоніт розвивався у 4,6% хворих. Час виникнення цієї НП коливався від 9 днів до 19,2 місяця лікування, середній час – до 2,8 місяця. Як правило, пневмоніт виникав швидше у пацієнтів, які отримували комбіновану терапію (2,7 проти 4,6 місяця). Частота пневмоніту була вищою при комбінованій імунотерапії, ніж при монотерапії (10 проти 3%). Захворюваність була аналогічною у пацієнтів із меланою та недрібноклітинним раком легень (5 проти 4%) загалом, при монотерапії (3,6 проти 3,3%) та комбінованій терапії (9,6 проти 7%); 72% НП були 1-2 ступеня. У 86% випадків зменшувалася тяжкість НП або вони минали завдяки імуносупресії та відміні лікування. Пневмоніт виникав незалежно від лінії імунотерапії.

Хоча пневмоніт може спостерігатися в будь-який час, він, як правило, розвивається пізніше, ніж інші імНП, зазвичай через кілька місяців після початку лікування. Частота виникнення пневмоніту 3-4 ступеня аналогічна для різних типів пухлин і не залежить від дози препарату; однак зафіксовано більше летальних

Продовження на стор. 38.

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. 36.

випадків, пов'язаних з лікуванням, внаслідок пневмоніту у пацієнтів з недрібно-клітинним раком легень [13, 68]. Слід зазначити, що виявлення, діагностика та лікування таких симптомів значно покращилися з часом, і пов'язана з цим смертність значно знизилася, що ускладнює зведений аналіз у цьому контексті.

Важливо, що патогномонічні рентгенологічні особливості пневмоніту відсутні, можлива наявність симптому матового скла, криптогенно організованого пневмоніоподібного зображення та інтерстиціальної пневмонії [56, 67, 69], а також характеристики пневмоніту з гіперчутливістю.

Загалом біопсія легень не потрібна для подальшого ведення пацієнта. Однак, якщо є сумніви щодо рентгенологічної або клінічної картини з приводу етіології легневих інфільтратів, то біопсія може дати відповідь. Це може сприяти гострій інфекції чи лепідному або лімфангоїдному поширенню недрібно-клітинного раку легень. Виявлення DADS може бути корисним з точки зору лікування та прогнозу. Інші типи реакції легень на імунотерапію не є специфічними і відображають цілу низку хронічних запальних (імовірно, пов'язаних з імунітетом) процесів, спричиняючи такі зміни, як неспецифічний інтерстиційний пневмоніт, саркоїдний [70] або

гіперчутливий пневмоніт та організована пневмонія. Усі ці зміни можуть виникати також при токсичних проявах, зумовлених іншими ліками, або не бути пов'язані з лікарськими засобами. Хоча транс-бронхіальна біопсія легень може сприяти встановленню діагнозу інфекції, зловласного новоутворення та (можливо) гранулематозного захворювання або організованої пневмонії, біопсія легень з використанням відеоасистованої тора-коскопічної хірургії є оптимальним методом. Рішення про проведення біопсії та вибір її методики залежатимуть від локалізації та поширення захворювання за даними візуалізаційних методів дослідження, наявності досвідченої команди хірургів і ризику для пацієнта. При аналізі біоптатів важливо, щоб патоморфолог був повідомлений про перебіг і причини діагностичної процедури.

Альтернативним методом (залежно від радіологічної картини КТ) може бути бронхоскопія з бронхоальвеолярним лаважем, що доповнить ідентифікацію інфекцій, включаючи потенційні умовно-патогенні чи атипичні збудники, і рекомендована при будь-якій симптоматичній пневмонії.

Лікування

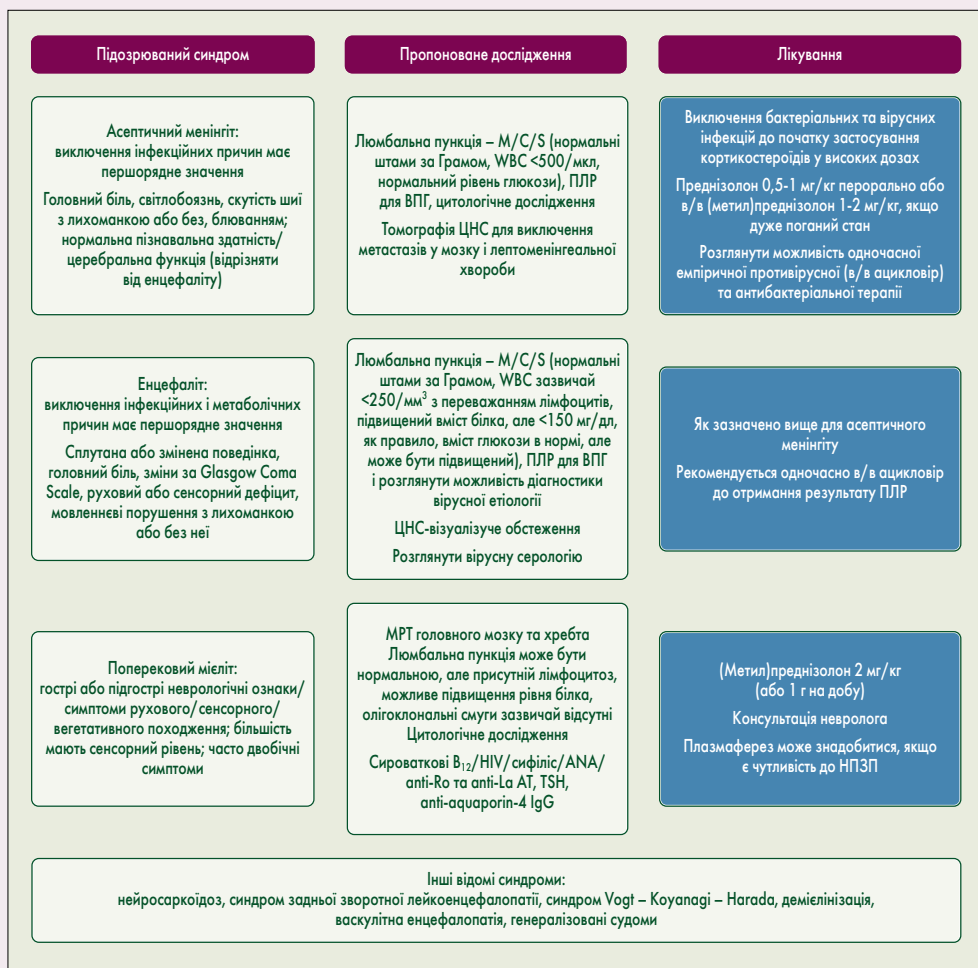
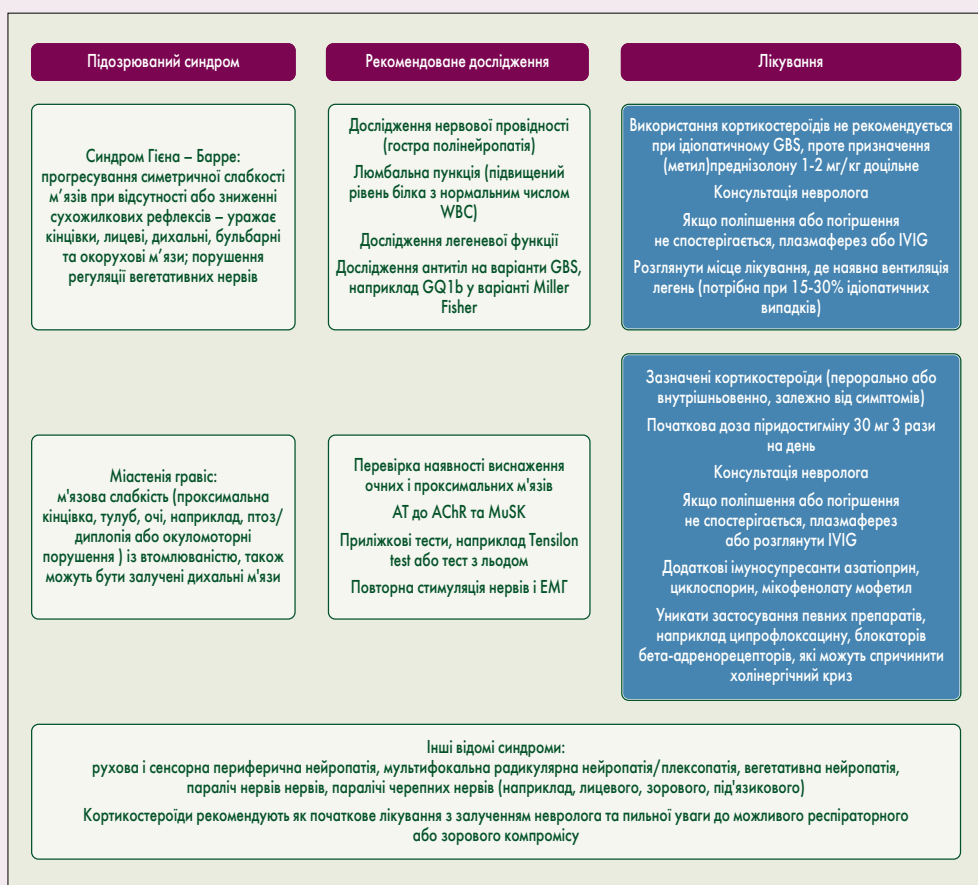
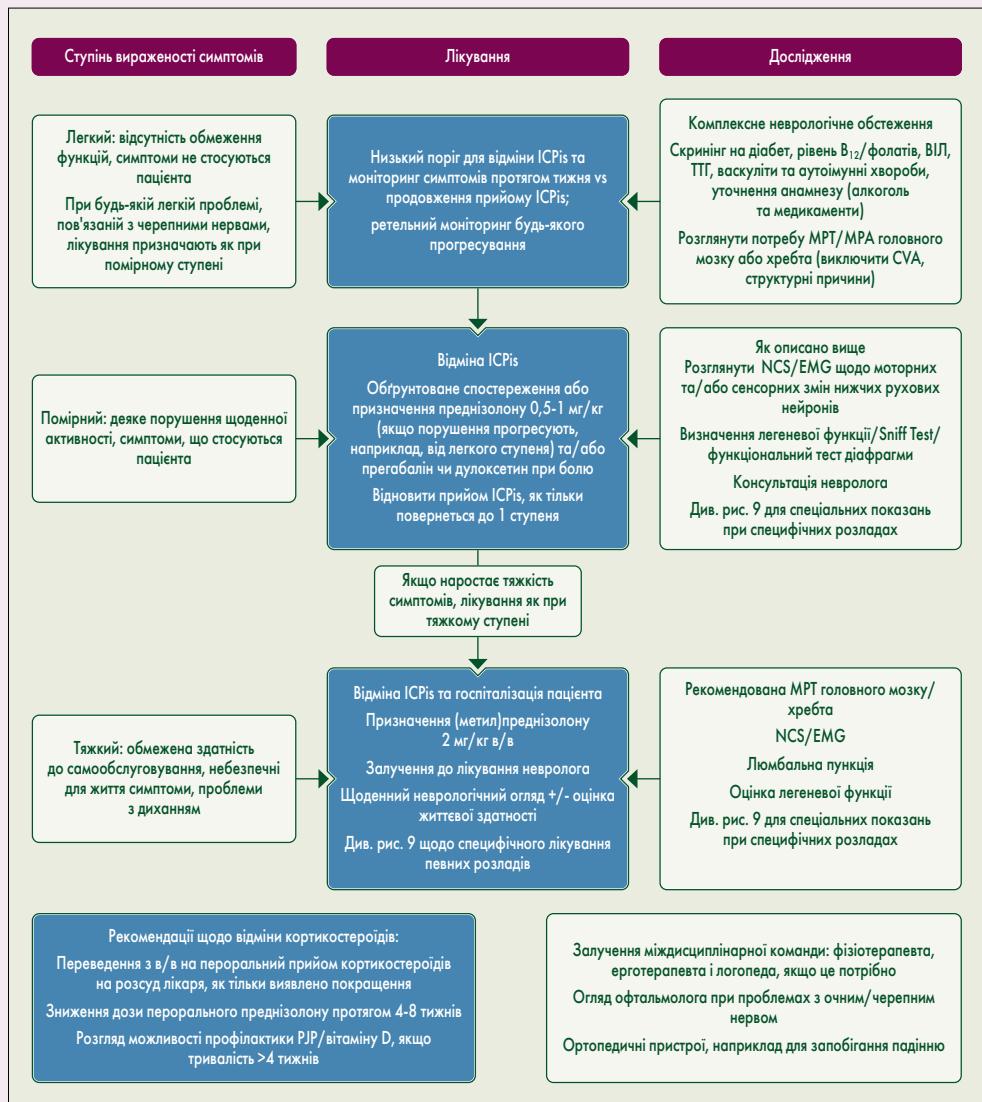
У разі документально підтвердженого імунодефіцитного пневмоніту або вагомої підозри щодо його наявності слід негайно розпочати імуносупресивне лікування.

Оптимальним методом виключення інфекції є бронхоскопія, особливо при пневмонії ≥ 2 ступеня, щоб можна було безпечно провадити імуносупресивне лікування. Якщо інфекційний статус неможливо достовірно оцінити, у більшості алгоритмів пропонується пероральне або внутрішньовенне введення антибіотиків широкого спектра дії разом з імуносупресивним лікуванням у разі пневмоніту ≥ 3 ступеня (рис. 7).

Лікування пневмоніту 1 ступеня полягає в пероральному прийомі кортикостероїдів – преднізолону 1 мг/кг щоденно або еквіваленту (IV-V, B). При пневмонії 2 ступеня клінічну картину слід оцінювати спочатку через кожні 2-3 дні, оптимальним є також радіологічне дослідження. Дозу кортикостероїдів слід знизити

протягом 4-6 тижнів після одужання, а повторне введення ICPis слід відкладати доти, доки добова доза кортикостероїдів (преднізолону) не дорівнюватиме 10 мг на день чи менше перорально.

Пацієнтів з пневмонітом 3-4 ступеня тяжкості слід госпіталізувати, необхідно внутрішньовенно вводити у високих дозах кортикостероїди ((метил)преднізолон 2-4 мг/кг на добу або еквівалент), а імунотерапію припинити (IV-V, B). Якщо стан пацієнта не покращується або не спостерігається радіологічного покращення через 2 дні, слід додатково призначити імуносупресивні агенти [56, 71, 72]. Можливими варіантами є інфліксимаб, мікофенолату мофетил або циклофосфамід. Редукцію кортикостероїдів слід проводити дуже повільно й обережно,



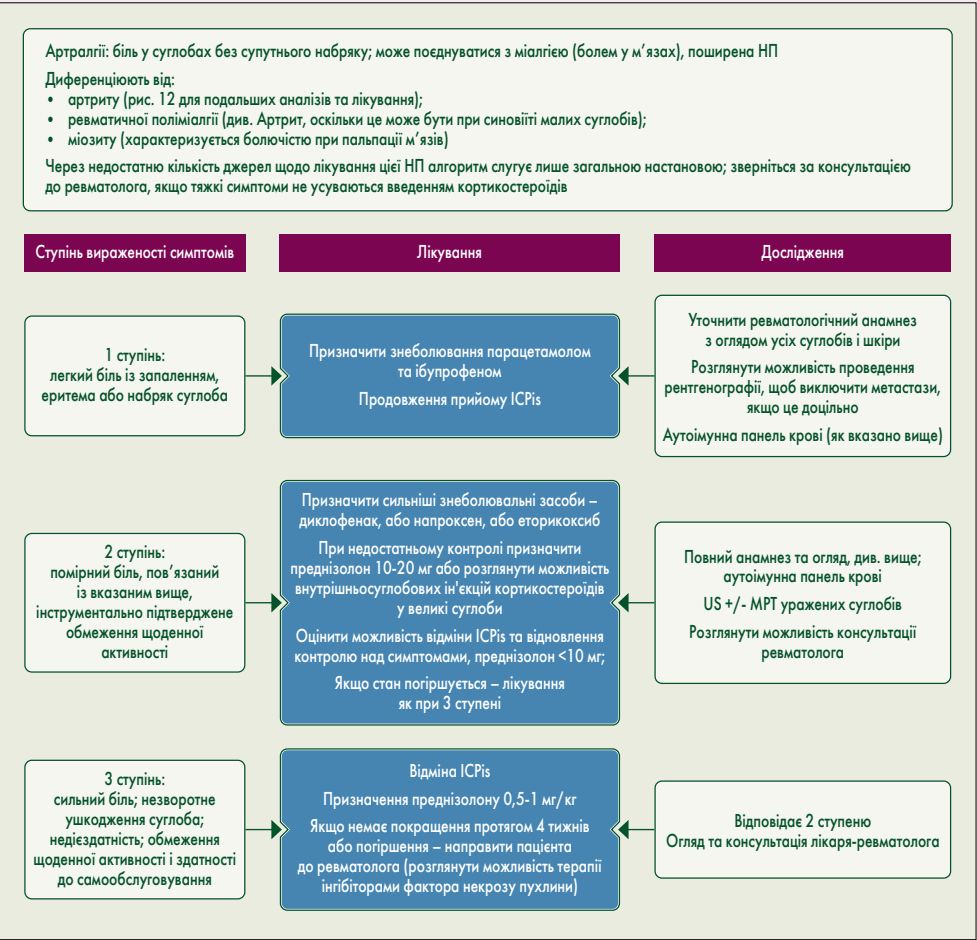


Рис. 11. Пов'язана з ІСРіс токсичність: лікування артралгій

протягом 6 тижнів і більше; є повідомлення про рецидиви пневмоніту під час зниження дози кортикостероїдів [67].

Рідкісні небажані події, пов'язані з токсичністю імунотерапії
Неврологічна токсичність

Повідомляється про частоту виникнення НП, пов'язаних з нервовою системою, що становить 1%. Однак у нещодавно виконаному аналізі 59 досліджень, у яких брали участь 9208 пацієнтів, виявлено вищу захворюваність: 3,8% – у пацієнтів, які отримували анти-CTLA4-препарати, 6,1% – анти-PD-1 і 12% – анти-CTLA4-у поєднанні з анти-PD-1-препаратами. Час виникнення НП коливався від 6 до 13 тижнів. Описано низку неврологічних НП, включаючи полінейропатію, параліч лицевого нерва, демієлінізацію, міастенію, синдром Гієна – Барре, задню зворотну лейкоенцефалопатію, поперековий мієліт, ентеральну нейропатію, енцефаліт та асептичний менінгіт. Важливо виключити прогресування основного захворювання, напади активності, інфекцію та порушення обміну речовин як причини неврологічних порушень. Залежно від клінічного опису та радіологічної картини центральної нервової системи, дослідження нервової провідності та люмбальна пункція можуть допомогти в діагностиці. Рекомендована рання консультація невролога.

При всіх, крім легких (1 ступеня), неврологічних симптомах терапію ІСРіс слід відмінити доти, доки не буде визначено характер НП (V, B). У разі помірних симптомів слід розглянути призначення преднізолону 0,5-1 мг/кг. Високодозову терапію кортикостероїдами – преднізолоном (1-2 мг/кг) перорально або його еквівалентом внутрішньовенно – слід застосовувати у разі значної неврологічної токсичності (V, B). Додатково при лікуванні міастенії та синдрому Гієна – Барре (V, B) може знадобитися призначення плазмаферезу або імуноглобуліну (Ig) внутрішньовенно (рис. 8-10).

Серцева токсичність

Частота серцевих НП становить <1%. Повідомляється про широкий спектр

токсичності, включаючи міокардит, перикардит, аритмію, кардіоміопатію та порушення функції шлуночків після лікування іпілімумабом, пембролізумабом та ніволумабом [73-76]. Однак частота серцевої токсичності вища при застосуванні комбінації іпілімумабу та ніволумабу (0,27%) порівняно з ніволумабом (0,06%). Рекомендуються рання консультація кардіолога (V, B). Високі дози кортикостероїдів успішно використовують для лікування серцевих НП. Їх слід швидко застосовувати при підозрі НП, спричинених ІСРіс. Перехід на інші імуносупресивні препарати (такі як інфліксимаб, мікофенолату мофетил та антитимоцитарний глобулін) може знадобитися, якщо кортикостероїди не усувають симптоми (V, B).

Ревматологічна токсичність

Легкі або помірні міалгії та артралгії виникають у 2-12% пацієнтів, частіше на фоні лікування анти-PD-1-препаратами [77]. Описані також васкуліт, поліміозит, міозит і скроневий артеріт [74]. При легких або помірних симптомах рекомендується знеболювання парацетамолом та/або НПЗП (V, B). Окрім цього, помірні симптоми можна купірувати введенням преднізолону у дозі 10-20 мг/добу або його еквіваленту. У разі виражених симптомів необхідна негайна консультація ревматолога та розгляд питання про використання кортикостероїдів у високих дозах та інгібіторів фактора некрозу пухлини (V, B; рис. 11).

Токсичність щодо нирок

Ниркова дисфункція зустрічається рідко при лікуванні іпілімумабом та анти-PD-1-препаратами – у <1% пацієнтів [78]. Захворюваність набагато вища при комбінації іпілімумаб + ніволумаб (сягає 4,9%), при цьому частота токсичності 3-4 ступеня становить 1,7%. Терапія іпілімумабом з наступним продовженням лікування ніволумабом так само пов'язана з високою захворюваністю (5,1%, з яких у 2,2% випадків розвивався нефрит 3 та 4 ступеня) [79]. Вміст натрію, калію, креатиніну та сечовини в сироватці крові слід визначати перед

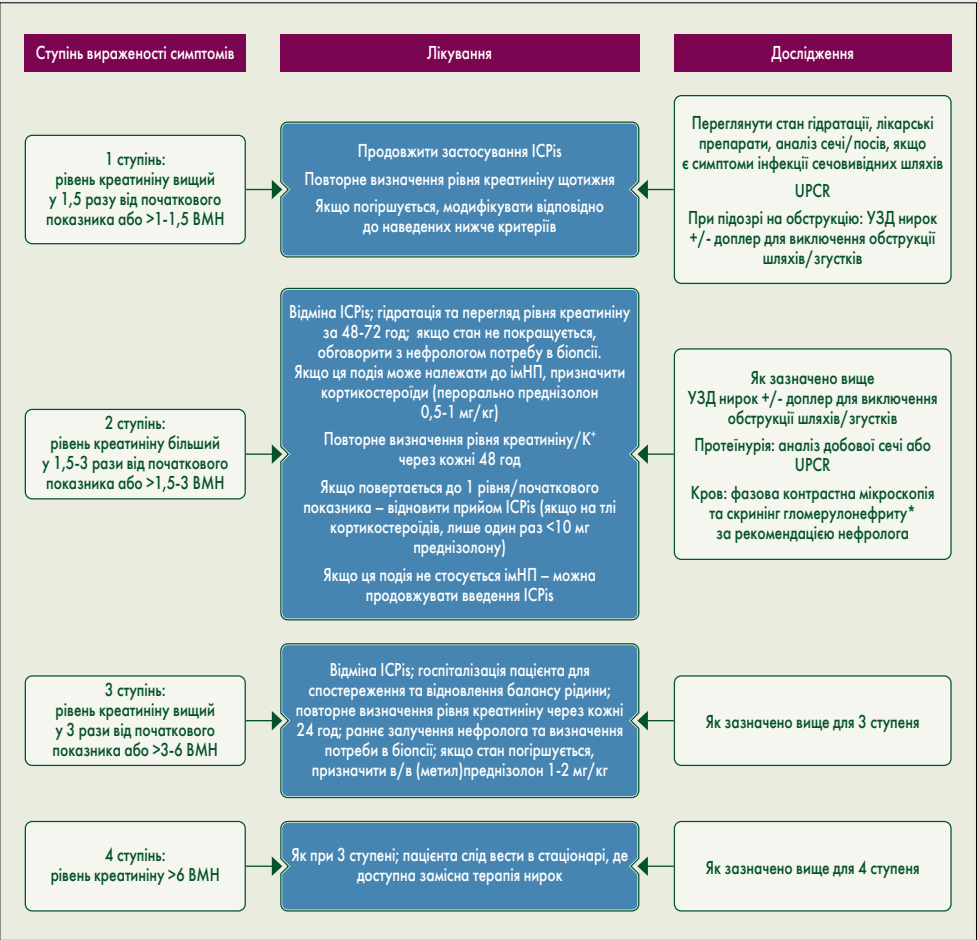


Рис. 12. Пов'язана з ІСРіс токсичність: лікування нефриту.
ANA – антиядерне антитіло; ANCA – антинейтрофільне цитоплазматичне антитіло; UPCR – співвідношення білка/креатиніну в сечі

Ураження нирок відбувається приблизно в 1-4% пацієнтів, які отримували ІСРіс, як правило, за схемою гострого тубулоінтерстиційного нефриту з лімфоцитарним інфільтратом [80]. Необхідно звернути увагу на базовий рівень креатиніну пацієнта, а не лише на анамальні результати BMH. Диференційну діагностику проводять від зневоднення, стану після нещодавнього в/в контрастування, інфекції сечовивідних шляхів, впливу інших лікарських засобів, гіпо- або гіпертензії. Ранній розгляд питання про біопсію нирок є корисним, оскільки може відкинути потребу в кортикостероїдах і визначити, чи пов'язане погіршення функції нирок з прийомом ІСРіс або іншою патологією. При олігурії необхідно негайно госпіталізувати пацієнта для ретельного балансу рідини та планувати доступ до замісної терапії нирок. Відміну кортикостероїдів починають після досягнення рівнем креатиніну 1 ступеня; при 2 ступені тяжкості – протягом 2-4 тижнів; при 3/4 ступені – протягом 4 тижнів. Якщо кортикостероїди використовують більше 4 тижнів, проводять профілактику пневмонії, зумовленої *Pneumocystis jirovecii*, супровідну терапію препаратами кальцію/вітаміном D; захист шлунка та перевірка денного рівня глюкози з метою виявлення гіперглікемії. *Скринінг гломерулонефриту: ANA, комплемент C3, C4, ANCA, AT до базальної мембрани клубочків, гепатит В і С, ВІЛ, імуноглобуліни та білковий електрофорез.

кожною інфузією ІСРіс. Для корекції порушення функції нирок передусім необхідно припинити введення нефротоксичних препаратів (включаючи ліки проти ліків), виключити інфекції, обструкцію сечовивідних шляхів та скоригувати гіповолемію. ІСРіс слід відмінити у разі значної ниркової дисфункції та розглянути використання системної терапії кортикостероїдами (0,5-2 мг (метил) преднізолону або його еквіваленти; V, B). У разі вираженої ниркової дисфункції потрібна консультація нефролога. Біопсію нирок можна використати у разі труднощів диференційної діагностики (V, B). Повідомляється про проведення біопсії нирки пацієнтам з гострим ураженням нирок на фоні лікування ІСРіс; найчастішим виявленим діагнозом у цих хворих був гострий тубулоінтерстиціальний нефрит з лімфоцитарною інфільтрацією [80]. Відповідно до патології, описаної в інших органах, гранулематозні зміни спостерігалися приблизно у чверті пацієнтів, а в одного – тромботична мікроангіопатія (рис. 12).

Токсичність щодо органа зору

НП з боку очей, пов'язані з імунітетом, є рідкісними і зустрічаються у <1% пацієнтів, які отримували ІСРіс [82]. Ці НП можна розподілити на запалення ока, такі як периферичний виразковий кератит, увеїт та синдром Vogt – Коунагі – Narađa, запалення орбіти, включаючи тироїдасоційовану орбітопатію та ідіопатичне запалення орбіти (сферит, міозит, неврит, дакриoadеніт), захворювання сітківки та хороїдальні хвороби (хороїдальна неоваскуляризація та ретинопатія, пов'язана з меланою). Лікування при цих рідкісних НП залежить від їх тяжкості. Застосовують місцеві кортикостероїди для лікування епісклериту та переднього

увеїту, а також системні кортикостероїди у разі сильного запалення очей та запалення орбіти. Інтравітральна ін'єкція інгібітора фактора росту ендотелію судин показана при хороїдальній неоваскуляризації.

Гематологічна токсичність

Гематологічні НП рідко описуються у пацієнтів, які отримували ІСРіс, хоча, мабуть, трапляються. Наразі описана летальна апластична анемія, аутоімунна гемолітична анемія та імунна тромбоцитопенічна пурпура [83-85]. Оптимальне лікування цих тяжких НП є невідомим. Застосування високих доз кортикостероїдів та інших імуносупресивних препаратів слід здійснювати у тісній співпраці з гематологом.

Відторгнення алотрансплантата

Літературні дані з цього приводу обмежені. Припускають, що іпілімумаб є єдиним засобом, який можна вводити, не викликаючи відторгнення серцевих, ниркових і печінкових алотрансплантатів. Однак задокументовано кілька випадків ризику гострого відторгнення алотрансплантата після терапії анти-PD-1-препаратами [86]. Таким чином, цей дуже значний ризик слід враховувати при обговоренні варіантів системної терапії у пацієнтів, які можуть отримати користь від терапії анти-PD-1-препаратами, але мають трасплантати.

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**

Сучасні методи лікування раку передміхурової залози: доказовий підхід у веденні пацієнтів

Із кожним роком захворюваність на рак передміхурової залози (РПЗ) зростає. Це пов'язано не лише зі збільшенням фактичної кількості хворих у світі, а й з удосконаленням сучасних методів діагностики та широким впровадженням скринінгових програм. Щороку проводяться акції для привернення уваги суспільства до основних симптомів онкологічних захворювань сечостатевого тракту у чоловіків. Наймасштабнішим таким заходом є Movember, який проходить кожного листопада. Проте для онкологічних захворювань не характерна сезонність. Тому лекції та конференції на цю тематику проводяться постійно. Так, 18 червня відбувся вебінар на тему «Рак передміхурової залози: що нового?». Його слухачі мали змогу дізнатися про найсучасніші світові рекомендації стосовно діагностики та лікування РПЗ, а також перевірити свої знання після доповідей за допомогою тестів. Вебінар увійшов до програми безперервного професійного розвитку та став надзвичайно корисним для сімейних лікарів, урологів, хіміотерапевтів, фахівців променевої діагностики.



Доповідь на тему «Епідеміологія, захворюваність та основні принципи лікування раку передміхурової залози» представив старший науковий співробітник відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку (м. Київ), кандидат медичних наук Олександр Едуардович Стаховський.

— Особливістю епідеміології РПЗ в Україні є пізнє звернення пацієнтів за медичною допомогою. Так, локалізовану форму захворювання діагностують в 43% випадків (для порівняння, у США цей показник становить 79%), а метастатичну — в 21% (у США — в 5%). За даними Національного канцер-реєстру України, рівень смертності від РПЗ через 1 рік після встановлення діагнозу дорівнює 16,5%. Водночас у США рівень 5-річної виживаності пацієнтів з IV стадією захворювання становить 30%. Вища смертність у нашій країні зумовлена тим, що РПЗ у пізніх стадіях діагностують набагато частіше, ніж у країнах із більш розвинутими медичними системами. Це пов'язано з відсутністю культури планових профілактичних оглядів, більшість пацієнтів звертаються до спеціалістів уже за наявності вираженої симптоматики. Особливістю РПЗ є те, що він може тривалий час мати безсимптомний перебіг. Поява болю, як правило, асоціюється з метастазуванням раку у кістки. Методи ранньої діагностики РПЗ, які можна використовувати під час планових профілактичних оглядів згідно з рекомендаціями Європейської асоціації урологів (European Association of Urology, EAU, 2020), — визначення сироваткового рівня простатичного специфічного антигену (ПСА), пальцеве ректальне обстеження, трансектальне ультразвукове дослідження (УЗД), біопсія передміхурової залози під контролем УЗД, магнітно-резонансна томографія (МРТ), спіральна комп'ютерна томографія, сканування кісток скелета — не є скринінговими методами при РПЗ.

Згідно з рекомендаціями EAU (2018) рівень ризику при РПЗ ділиться на 5 ступенів: дуже низький, низький, середній, високий і дуже високий. До дуже низького ступеня належить новоутворення у стадії T1c за класифікацією TNM, рівнем патогістологічної диференціації за шкалою Глісона ≤ 6 та ПСА < 10 нг/мл. Низький ризик включає стадію T1-T2a, рівень патогістологічної диференціації за шкалою Глісона < 6 , ПСА < 10 нг/мл. Стратегія лікування у цих двох випадках передбачає спостереження та фокальну терапію. Середній ризик визначається стадією T2b-2c, або рівнем патогістологічної диференціації 7 за шкалою Глісона, або ПСА 10-20 нг/мл. Високий ризик встановлюється при T3-T3a, або при показнику за шкалою Глісона 8, або рівні ПСА > 20 нг/мл. Дуже високий ризик характеризується стадією T3b-T4 за наявності будь-якого показника за шкалою Глісона чи рівня ПСА. Для цих трьох ступенів згідно з настановами EAU (2020) тактика лікування передбачає хірургічне втручання, гормоно- та радіотерапію.

В Україні активно впроваджуються найсучасніші методи діагностики та лікування пацієнтів з РПЗ згідно з міжнародними протоколами. Зокрема, вже застосовуються мультипараметрична МРТ з описом вогнищ у передміхуровій залозі за системою PIRADS та нові режими гіпофракціонування при проведенні променевої терапії. Медикаментозне лікування передбачає використання нових агентів, таких як даролутамід, а також доцетакселу у поєднанні з гормональною терапією в першій лінії лікування метастатичного РПЗ.

Головними стандартами терапії згідно з рекомендаціями EAU (2020) при локалізованих формах РПЗ є радикальне лікування (операція або променева терапія), при метастатичному раку — системне (гормональна та хіміотерапія), при місцево-поширеному — комбінація вищезгаданих методів (оперативне, променеве та системне лікування).

Раніше щодо хворих з РПЗ могла застосовуватись тактика очікувального спостереження — відстроченого лікування, або лікування, визначеного симптомами. Цей метод застосовувався до широкого впровадження скринінгу за рівнем ПСА та включав консервативний підхід до лікування аж до появи локального чи системного прогресування. І лише після цього починали паліативну терапію: виконували трансуретральну простатектомію для зниження ступеня обструкції уретри, призначали гормональні препарати та радіотерапію для зменшення кількості та розмірів метастазів. Але на зміну цій тактиці прийшла інша — методика активного спостереження. Це новий спосіб консервативного лікування РПЗ. Його мета полягає в активній позиції щодо моніторингу пацієнта з періодичними оглядами та визначенням рівня ПСА. Відповідно до нього при прогресуванні захворювання необхідно перейти до активної терапії з лікувальним, а не паліативним наміром (L. Klotz et al., 2007). Критеріями включення пацієнта до протоколу активного спостереження є стадія T1-T2, рівень ПСА ≤ 10 нг/мл, рівень диференціації за шкалою Глісона < 7 , ≤ 3 позитивних стовпчиків, $< 50\%$ злоскісних клітин у кожному стовпчику. Повторну біопсію слід виконувати через 6 або 12 місяців, проте при різкому підвищенні рівня ПСА це слід зробити раніше. Головний принцип такого лікування — прогресування захворювання призводить до ініціації лікування (L. Klotz et al., 2007). Проте проведення активного спостереження в Україні має певні недоліки: відсутність стандартизованого підходу до біопсії передміхурової залози, недостатня кількість кваліфікованих патоморфологів, що можуть достовірно класифікувати агресивність пухлини за шкалою Глісона, та звернення пацієнтів на пізніх стадіях РПЗ.

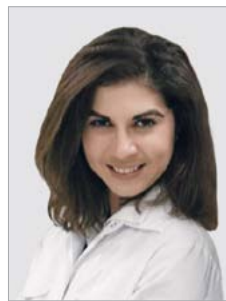
Основним методом лікування при локалізованому РПЗ є радикальна простатектомія (РПЕ). Її можна проводити відкритим, лапароскопічним чи роботасистованим способом (вибір залежить від навичок хірурга). У численних дослідженнях доведено, що всі три методи є однаково безпечними й ефективними (Socieho et al., 2010). Пацієнтам з РПЗ високого ризику при локалізованих формах завжди слід проводити РПЕ з обов'язковим патоморфологічним стадіюванням,

ад'ювантною радіо- чи гормонотерапією та хіміотерапією (за показаннями). Така тактика ведення залишає можливість призначення сальвадж-терапії із застосуванням заочеревинної лімфодисекції, радіо- та хіміотерапії при прогресуванні захворювання. У рекомендаціях EAU (2020) подано такі критерії відбору пацієнтів для РПЕ: стадія T2b-T3, рівень диференціації за шкалою Глісона 6-10, ПСА ≤ 20 нг/мл і очікувана виживаність пацієнта більше 10 років.

Вже досить тривалий час гормональна терапія відіграє важливу роль у лікуванні РПЗ. У контексті цього РПЗ поділяють на кастраційно-чутливий (андрогензалежний чи андроген-/гормоночутливий) та кастраційно-резистентний. Останній визначається у разі рівня сироваткового тестостерону < 50 нг/мл (або 1,7 нмоль/л), а також коли на фоні гормональної терапії спостерігається біохімічне (підвищення рівня ПСА з інтервалом визначення не менше 1 тижня) та радіологічне (поява двох або більше кісткових вогнищ чи збільшення їх розмірів на остеосцинтиграфії) прогресування. Позитивна відповідь на гормональну терапію досягається у 60-80% хворих. Але її можна застосовувати лише при місцево-поширеному та метастатичному раку, а також після РПЕ при локалізованих формах. Неоад'ювантне гормональне лікування не покращує виживаності, однак істотно знижує частоту позитивного хірургічного краю та залучення лімфатичних вузлів, що може перешкоджати правильному інтерпретуванню патоморфологічних даних. Терапевтичні підходи до кастраційно-чутливого РПЗ включають: повне пригнічення синтезу андрогенів у всьому організмі (абіратерон, кетоконазол, аміноглютетимід); блокування їх дії (флутамід, ензалутамід, бікалутамід, нілутамід), зниження їх вироблення яєчками (антиандрогенна терапія): орхіектомія, застосування агоністів та антагоністів лютеїнізуючого гормону рилізінг-гормону (ЛГРГ) та естрогенів. Часто ці препарати використовуються як перша лінія гормональної терапії при РПЗ. Згідно з рекомендаціями EAU (2020), агоністи й антагоністи ЛГРГ (медикаментозна кастрація) і орхіектомія (хірургічна кастрація) мають однакову ефективність і є оптимальними методами гормональної терапії. Проте застосування агоністів ЛГРГ має низку переваг: препарати можна відмінити в будь-який час і використовувати для інтермітуючої терапії, вони характеризуються нижчим ризиком кардіотоксичності, а також вдається уникнути психічних і фізичних незручностей, пов'язаних з орхіектомією. Максимальна андрогенна блокада не забезпечує додаткового ефекту порівняно з кастрацією у пацієнтів з метастазами. Монотерапія антиандрогенами є менш ефективною, ніж медикаментозна чи хірургічна кастрація, і не рекомендована. Її завжди треба призначати перед або разом з агоністами ЛГРГ і продовжувати як мінімум 7 у хворих, що мають ризик розвитку феномену спалаху пухлини.

Активно досліджується доцільність та ефективність застосування хіміотерапії у хворих на РПЗ. Поки що вона не входить у стандарти лікування цього захворювання, проте за останніми даними пацієнти з метастатичною формою, що отримують комбінацію хіміо- та гормональних препаратів, живуть у середньому на 13,6 місяця довше, ніж пацієнти, котрі отримують лише гормональну терапію.

Таким чином, згідно з рекомендаціями EAU (2020) всім пацієнтам з високим ризиком і локалізованим захворюванням рекомендована РПЕ як частина потенційної мультимодальної терапії. Під час оперативного втручання слід виконувати розширену лімфодисекцію. Після цього за показаннями можна проводити променеву терапію в поєднанні з тривалою гормональною терапією. Не рекомендовано використовувати фокальну терапію всієї залози у пацієнтів з високим ризиком і гормональну монотерапію в пацієнтів без симптомів.



Лікар з променевої терапії Всеукраїнського центру радіохірургії КЛ «Феофанія» ДУС (м. Київ), кандидат медичних наук Олена Валеріївна Сафронова представила доповідь на тему «Променева терапія як ефективний метод лікування раку передміхурової залози».

— Основною стратегією лікування РПЗ залишається оперативне втручання з подальшою гормональною терапією. Проте протягом останніх 10 років значно розширились показання до застосування променевих методів у цієї категорії пацієнтів. Зокрема, в осіб похилого віку переважає призначення дистанційної променевої терапії (ДПТ). Цей метод лікування входить у всі клінічні настанови для пацієнтів з різними ступенями ризику як самостійний або у поєднанні з іншими методами.

ДПТ можна використовувати для радикального (дистанційні методики — високотехнологічна ДПТ, стереотаксична радіохірургія — СТР; контактні — високо- чи низькодозова брахітерапія), паліативного та симптоматичного лікування РПЗ. При застосуванні сучасних методик показники виживаності зіставні з такими при оперативному втручанні, до того ж, променева терапія є методом консервативного лікування. Тому у пацієнтів з високим періопераційним ризиком через супутній коморбідний фон (кардіоваскулярний ризик), наявністю тяжкої супутньої патології (гемофілія, інфаркт, інсульт в анамнезі тощо) та у разі відмови від оперативного втручання (страх нетримання сечі, бажання зберегти ерекtilьну функцію) променева терапія є основним методом радикального лікування. Використання високотехнологічної ДПТ (IMRT/VMAT/Rapud Arc та променевої терапії під контролем зображення — Image-Guided Radiation Therapy — IGRT) з сумарною вогнищевою дозою (СВД) >76 Гр забезпечує можливість максимальної конформності поля опромінення, кращого дозового покриття та знижує променеве навантаження на здорові прилеглі тканини. Застосування цих методів здатне збільшити 5-річну виживаність пацієнтів з РПЗ на 14% порівняно зі старими методиками конвенційного опромінення.

Вибір оптимальної тактики лікування потребує ретельного обстеження пацієнтів: контроль рівня ПСА та тестостерону в сироватці крові, мультипараметрична МРТ органів малого таза з контрастним підсиленням, комп'ютерна томографія (КТ) або УЗД органів черевної порожнини з доплерографічним дослідженням печінки, КТ органів грудної порожнини, остеосцинтиграфія/дифузно-зважене зображення всього тіла, мультидисциплінарний підхід за участю уролога, хіміотерапевта, лікаря з променевої терапії для вирішення питань комплексного лікування. Сучасні візуалізаційні технології дозволяють чітко окреслити на зображеннях ділянки, які потрібно опромінити, що дозволяє зберегти здорові тканини й уникнути ускладнень. Якщо ДПТ проводиться як радикальне лікування, в зону опромінення мають входити: передміхурова залоза та сім'яні пухирці, а також за показаннями — лімфатичні вузли малого таза (загальні, зовнішні та внутрішні здухвинні, пресакральні та обтураторні). При цьому важливим є підбір дози, щоб підвести необхідну дозу на пухлину і максимально пощадити навколишні здорові тканини. Неправильне планування може стати причиною генітоуретральної та гастроінтестинальної токсичності. Щоб уникнути цих ускладнень, слід проводити індивідуальне та якісне планування: робити окреслення як ділянок, які мають бути опромінені, так і здорових прилеглих структур: сечового міхура, цибулини статевого члена, прямої кишки, анального каналу, кишечника, головок стегнових кісток, шкірної складки, спинного мозку та крижово-клубового зчленування.

Є певні труднощі, які можуть виникнути при ДПТ. До них належить, зокрема, рухливність передміхурової залози, яка може відхилятися в межах 15 мм залежно від заповненості прямої кишки газом чи каловими масами. Це спричиняє ризик недоопромінення передміхурової залози та збільшення дозового навантаження на пряму кишку. Також може відбуватися зміна дозового навантаження на сечовий міхур через його наповненість — цей

показник вірогідно збільшується, коли сечовий міхур порожній. Тому за 30 хв до кожного сеансу променевої терапії (ПТ) рекомендовано випивати 300 мл рідини. Ці аспекти спричиняють необхідність збільшення відступу при плануванні для урахування можливого руху передміхурової залози. Саме тому важливою є реалізація високотехнологічної IGRT з проведенням КТ конусним пучком перед кожним сеансом опромінення. Ця методика полягає в тому, що перед сеансом опромінення у відповідному положенні та із фіксуючими засобами, які будуть використовуватись під час процедури, на лінійному прискорювачі проводиться низькодозова КТ, після чого можна виконати необхідну корекцію ділянки опромінення в режимі реального часу залежно від наповненості порожнистих органів малого таза.

Тривалість курсу стандартної ПТ за рекомендаціями становить 8 тижнів. Проте все ширше використовується методика гіпофракціонування в режимі середнього фракціонування, яка передбачає опромінення упродовж 5,5 або 4 тижнів. Її суть полягає в тому, що за один сеанс застосовується більша доза опромінення. У дослідженнях вона показала кращі результати лікування порівняно з традиційним фракціонуванням. Причиною цього є те, що під час гіпофракціонування одночасно проходить опромінення передміхурової залози за методикою інтегрованого бусту та лімфатичних вузлів малого таза, створюється кращий розподіл дози та не утворюються гарячі і холодні точки. Недоліком цього методу є дещо вища ймовірність проявів місцевої токсичності.

Одним із передових методів ПТ є СТР, при якій використовується ультрафракціонування, а тривалість всього лікування становить лише 7 фракцій. Результати останніх досліджень показують, що вона за ефективністю та тривалістю виживаності без прогресування зіставна із стандартною ПТ, але водночас має меншу вартість. Показання до використання радіохірургії: локалізований РПЗ низького, середнього та високого ризику без необхідності опромінення лімфатичних вузлів, можливість відступу безпеки 2 мм, об'єм передміхурової залози не більше 60 см³ (за деякими даними 70 см³). Радіохірургію необхідно застосовувати під контролем візуалізації. Дещо неприємними для пацієнта є необхідність встановлення металевих маркерів у передміхурову залозу та ендоректального балона в пряму кишку (щоб зберігати сталість її наповнення), а також катетеризація сечового міхура з уведенням в нього сталої кількості рідини.

До високотехнологічних методів ПТ належить протонна терапія. Принцип її дії полягає в тому, що пучки протонів досягають максимуму на певній глибині, утворюючи пік Брегга. Завдяки цьому відбувається кращий розподіл дози — вона в декілька разів вища всередині пухлини, ніж на її поверхні. Таким чином, протонна терапія в 2-3 рази зменшує променеве навантаження на здорові прилеглі тканини, чим нівелюється ризик вторинно-індукованого раку прямої кишки та сечового міхура. Виживаність без прогресування для всіх груп ризику після її проведення зіставна з такою стандартних променевих методів. Єдиний недолік протонної терапії — висока вартість обладнання та лікування.

Одним із різновидів ПТ при РПЗ є брахітерапія. Вона включає дві методики — перманентну (низькодозову, Low Dose Rate, LDR), для якої використовують зерна йоду-125, паладію-103 чи цезію-131, та тимчасову (високкодозову, High Dose Rate) з іридієм-192. Поєднання високкодозової брахітерапії з ДПТ збільшує виживаність без прогресування, але характеризується вищою токсичністю. Таке поєднане лікування показане пацієнтам з РПЗ помірного та високого ризику, які не мали трансуретральної резекції простати в анамнезі, з об'ємом передміхурової залози до 50 см³, довжиною органа >5,5 см, відстанню від залози до стінки прямої кишки >5 мм та з відсутністю вираженої дизурії. При цьому ДПТ та брахітерапію проводять по чергову. Тривалість курсу лікування становить 5 тижнів. Недоліками цієї методики є залучення великої кількості медичного персоналу, технічна складність проведення процедури та можливість виникнення таких ускладнень, як кровотеча чи перфорація стінки прямої кишки.

З метою паліативного лікування при метастатичному РПЗ у пацієнтів із чотирма та менше кістковими метастазами для зменшення вираженості симптомів може

застосовуватися ПТ на ділянку первинної пухлини (Burdett et al., 2019) з метою запобігання подальшому поширенню процесу. Також можна використовувати радіохірургію, що сприятиме зменшенню як первинного вогнища, так і метастазів в інших органах (J. Thomas et al., 2018).

Після простатектомії ПТ показана за наявності позитивного хірургічного краю, екстракапсулярної інвазії та інвазії в сім'яні пухирці, залучення у злоякісний процес лімфатичних вузлів, некастраційного рівня ПСА та рівня патогістологічної диференціації за шкалою Глісона 8-10 балів. Проведення ад'ювантної ДПТ збільшує 5-річну виживаність. При застосуванні цього методу проводять опромінення ложа видаленої передміхурової залози, зони цистуретрального анастомозу, шийки сечового міхура та парапростатичної клітковини, а також ділянки лімфатичних вузлів малого таза (залежно від гістологічного висновку). СВД при цьому становить 66-69 Гр і може бути збільшена до лікувальної при підтвердженні місцевого рецидиву. Однак варто зазначити, що додаткове призначення ад'ювантної ДПТ може призвести до пошкодження прямої кишки, виникнення стриктури уретри, нетримання сечі, пізньої генітоуретральної та гастроінтестинальної токсичності, радіоіндукованої пухлини та ерекtilьної дисфункції. За останніми рекомендаціями Національної онкологічної мережі США (2020), розпочати курс ПТ після простатектомії слід протягом 1 року.

ПТ також застосовують для симптоматичного лікування РПЗ, зокрема, для лікування кісткових метастазів традиційно використовують мультифракційний метод. При цьому доза опромінення становить 8 Гр за 1 фракцію. Така однофракційна ДПТ доцільна при неускладнених кісткових метастазах без загрози патологічного перелому та без компресії спинного мозку чи кінського хвоста з максимальним діаметром 3 см. Також ПТ застосовується при гінекомастії у хворих, які отримують антиандрогенну деприваційну терапію. Зокрема, ДПТ з разовою вогнищевою дозою 6,0 Гр і СВД 12,0 Гр на ділянку ареоли зменшувала прояви больового синдрому у третини пацієнтів. Проте у віддалений період (через 15 років) підвищується ризик розвитку раку грудної залози у чоловіків.

У 2006 р. на конференції RTOG-ASTRO було прийнято нове визначення рецидиву після ДПТ — підвищення рівня ПСА на 2 нг/мл відносно найнижчого рівня ПСА після терапії. Цей критерій використовується незалежно від проведення гормонального лікування. У разі рецидиву після ДПТ можна застосовувати сальвадж-простатектомію (проводиться лише в спеціалізованих центрах), фотодинамічну та гормональну терапію. Як методи усунення рецидивів на етапі клінічних досліджень перебувають ре-ірадіація (СТР, LDR), сальвадж-кріотерапія та HIFU.

ПТ — одна з галузей онкології, яка має один з найстрімкіших темпів розвитку. Фактично рекомендації з лікування тієї чи іншої патології за допомогою ПТ змінюються щороку. Це пов'язано як з постійним удосконаленням технологій та обладнання, необхідного для опромінення, так і з невтомною працею науковців і лікарів, які досліджують та оброблюють оптимальні методики лікування для різних клінічних ситуацій. На сьогодні радіотерапія широко застосовується як радикальний метод та ефективно використовується в програмах паліативного та симптоматичного лікування.

РПЗ — це захворювання, яке потребує особливої уваги з боку лікарів. Адже серед чоловіків не прийнято обговорювати проблеми, пов'язані з сечостатевим трактом, а тим більше зразу ж звертатись до фахівців. Це призводить до діагностики захворювання на запущаних стадіях та погіршення результатів лікування. Протягом останніх років з'явилося багато технологій, які можуть бути використані при РПЗ, значно збільшити тривалість і покращити якість життя хворих. Запорукою цього є активна робота різних фахівців у мультидисциплінарних командах, впровадження в лікарську практику сучасних технологій і міжнародних настанов, а також орієнтований на пацієнта підхід до лікування.

Підготувала **Роксоляна Денисюк**

Фізичні навантаження та вправи у пацієнтів з раком легені: чи справдяться очікування?

Раніше хворим на рак рекомендували відпочивати, одужувати й економити енергію, уникаючи втомливих фізичних навантажень. Тим не менше з кінця 1980-х років [1] з'являлися нові дані, підтримуючи уявлення про те, що фізична активність (будь-які тілесні рухи, що виробляються скелетними м'язами та призводять до енерговитрат) і фізичні вправи (включаючи лише заплановану, структуровану та повторювану діяльність, спрямовану на покращення або підтримку одного чи декількох компонентів фізичної форми) можуть забезпечити відповідну користь в онкології. Було повідомлено про обернену кореляцію між фізичною активністю (ФА) та смертю або рецидивом у хворих на рак [2-4]. Більше того, фізичні вправи (ФВ) можуть бути корисними під час та після лікування з приводу онкологічного захворювання, сприяючи клінічно значущому покращенню фізичної підготовки [5-7], якості життя (ЯЖ) [8], зниженню рівня тяжкості пов'язаних із лікуванням побічних ефектів [5, 9] та поліпшенню психологічних наслідків захворювання (тривожність, депресія, рівень самооцінки, енергії та життєвий тонус) [5]. Настанови Американської колегії спортивної медицини щодо ФВ, в основному, призначені для пацієнтів з раком грудної, передміхурової залози, товстої кишки, онкогематологічних та онгематологічних хворих, а рекомендацій для пацієнтів з раком легені немає.

Незважаючи на значний прогрес у застосуванні інноваційних методів лікування (таких як мішенева терапія та імунотерапія), рак легені залишається пов'язаним із фізичними, психологічними та соціальними труднощами, які чинять негативний вплив на ЯЖ пацієнтів. Крім того, різні ускладнення, зумовлені пухлиною та лікуванням, такі як задишка, втрата м'язової маси, біль, втома, втрата апетиту, зниження фізичної форми та функції легень, можуть ще погіршити стан пацієнтів [12]. Вважається, що усі ці прояви хвороби та її ускладнення можна полегшити застосуванням ФВ, незважаючи на відсутність спеціальних рекомендацій щодо раку легені.

Для пояснення зв'язку між пухлиною та ФВ було запропоновано кілька біологічних механізмів. Основна гіпотеза та докази включають контроль хронічного запалення низького рівня та модуляцію метаболічних дисрегулюючих речовин (наприклад, інсуліну, глюкози й інсуліноподібних факторів росту) та статевих гормонів. Крім того, імовірно, ФА та ФВ можуть впливати на оксидативний стрес і пов'язані з імунітетом функції, змінюючи деякі вирішальні механізми, зумовлені мікросередовищем пухлини (наприклад, ангіогенез, проліферація та апоптоз) [13].

Матеріали та методи

24 липня 2019 р. було проведено всебічний пошук у базах PubMed та ClinicalTrials.gov для виявлення завершених і поточних досліджень щодо ролі ФА і ФВ при раку легені. Були використані такі ключові слова: вправи, фізична активність, рак легені, недрібноклітинний рак легені, дрібноклітинний рак легені. Для того щоб сформулювати всебічну точку зору на цю тему, були розглянуті всі оригінальні статті (дані рандомізованих клінічних досліджень, нерандомізованих контрольованих досліджень і спостережень), що висвітлювали ФА та ФВ при раку легені. У дослідження включали дорослих, хворих на рак легені, яким виконано хірургічне втручання, під час або після медикаментозної терапії; також були розглянуті експериментальні дослідження. Ми розглядали фізичні навантаження (у тому числі також ФВ відповідно до дефініції), визначені як керовані або некеровані, включаючи будь-який тип вправ, що застосовуються у пацієнтів з раком легені і виконуються принаймні 4 тижні.

Результати досліджень щодо ФА та ФВ при раку легені

У низці досліджень вивчали вплив ФА та ФВ на вимірювані результати, такі

як кардіореспіраторна витривалість, легенева функція, сила та м'язова маса, втома, якість життя, психологічний статус та якість сну (рис.).

Втома

Втома, пов'язана з раком, визначається як «тривожне стійке суб'єктивне відчуття фізичної, емоційної та/або когнітивної втоми чи виснаження, пов'язане з пухлиною та/або її лікуванням, що не пропорційне недавній діяльності та заважає нормальній активності» [14]. При раку легені приблизно 90% пацієнтів, які проходять хіміотерапію [15], і 57% пацієнтів після хірургічного втручання [16] відзначають цей побічний ефект. Різні генетичні та поведінкові фактори ризику можуть сприяти виникненню втоми у пацієнтів [17], яка має численні прояви, такі як слабкість, порушення сну та зниження концентрації уваги, що в свою чергу негативно впливають на роботу, настрій і соціальні відносини, знижують ЯЖ [17]. Запропоновано кілька факторів як основні механізми, що викликають втому при раку. Серед них збільшення вмісту прозапальних цитокінів (такі як С-реактивний білок, інтерлейкін-6 і фактор некрозу пухлини) та ангіогенних модуляторів (головним

чином фактор росту ендотелію судин), анемія, змінений метаболізм серотоніну в мозку та дефект регенерації аденозинтрифосфату, імовірно, відіграють вирішальне значення [18, 19].

Модулюючи ці біологічні механізми, ФА може поліпшити керованість пов'язаної з раком втоми за рахунок зменшення вираженості симптомів. Було показано, що ФА допомагає протистояти втомі у пацієнтів з різними типами злоякісних новоутворень (наприклад, грудної, передміхурової залози, товстої кишки тощо) та тих, що перебувають на спостереженні після лікування [8]. Більше того, нещодавно проведений метааналіз дав змогу виявити, що ФВ і психологічне втручання є більш ефективними, ніж фармакологічний підхід для протидії такому дистресу [20]. За даними обсерваційних досліджень, що стосувалися раку легені, наявна зворотна кореляція між ФА та симптомами втоми [21-23]. Незважаючи на те що ці результати підтвердили користь ФВ для спричиненої раком легені втоми, в інших дослідженнях відмічено відсутність змін рівня втоми після цільової програми ФВ [29-32]. Однак залучення до програми ФВ ніколи не було пов'язане із загостренням втоми. Потрібні подальші дослідження, щоб остаточно з'ясувати реальний вплив фізичних вправ на втому, пов'язану з раком легені.

Якість життя

ЯЖ визначається суб'єктивною та багатовимірною концепцією, яка включає фізичну, психологічну й соціальну сфери та виявляє прогностичний вплив при раку легені [33, 34]. Всесвітня організація охорони здоров'я характеризує ЯЖ як сприйняття людиною свого становища в житті, в контексті культурних і ціннісних систем, у яких вона перебуває, і ставлення до своїх цілей, очікувань, стандартів та проблем [35]. Пацієнти з раком легені мають тривале порушення ЯЖ порівняно зі здоровими людьми, особливо щодо фізичного стану здоров'я, як після операції, так і після хіміотерапії або променевої терапії [36-38]. Тим не менше рівень зниження ЯЖ також може залежати від стадії захворювання, прогнозу та локалізації пухлини [39].

Комплексний систематичний огляд літератури, що включав 16 рандомізованих контрольованих досліджень, які стосувалися різних типів раку (грудної, передміхурової залози, легені, колоректального раку, лімфоми), продемонстрував, що ФВ значно покращують ЯЖ (середня різниця 5,55; 95% довірчий інтервал – ДІ – 3,16-7,90; $p < 0,001$) під час та після лікування. Більше того: під час лікування спостерігалось поліпшення як психологічних, так і фізичних змінних, тоді як після завершення терапії було виявлено поліпшення лише фізичних аспектів [41]. Фокусуючись на дослідженнях, що включають лише хворих на рак легені, не виявлено переконливої переваги щодо ЯЖ після застосування програми ФВ [29, 31, 32, 42-49].

У рандомізованому контрольованому дослідженні намагалися оцінити вплив ФВ на ЯЖ 81 пацієнта, який переніс торакотомію. Незважаючи на те що дослідження було припинено передчасно через запровадження відеоторакоскопічної хірургії, після 12 тижнів вправ та під час періоду спостереження було зареєстровано дуже високий показник виходу із дослідження (8/23 пацієнтів в активній групі та 11/25 у контрольній групі виконали

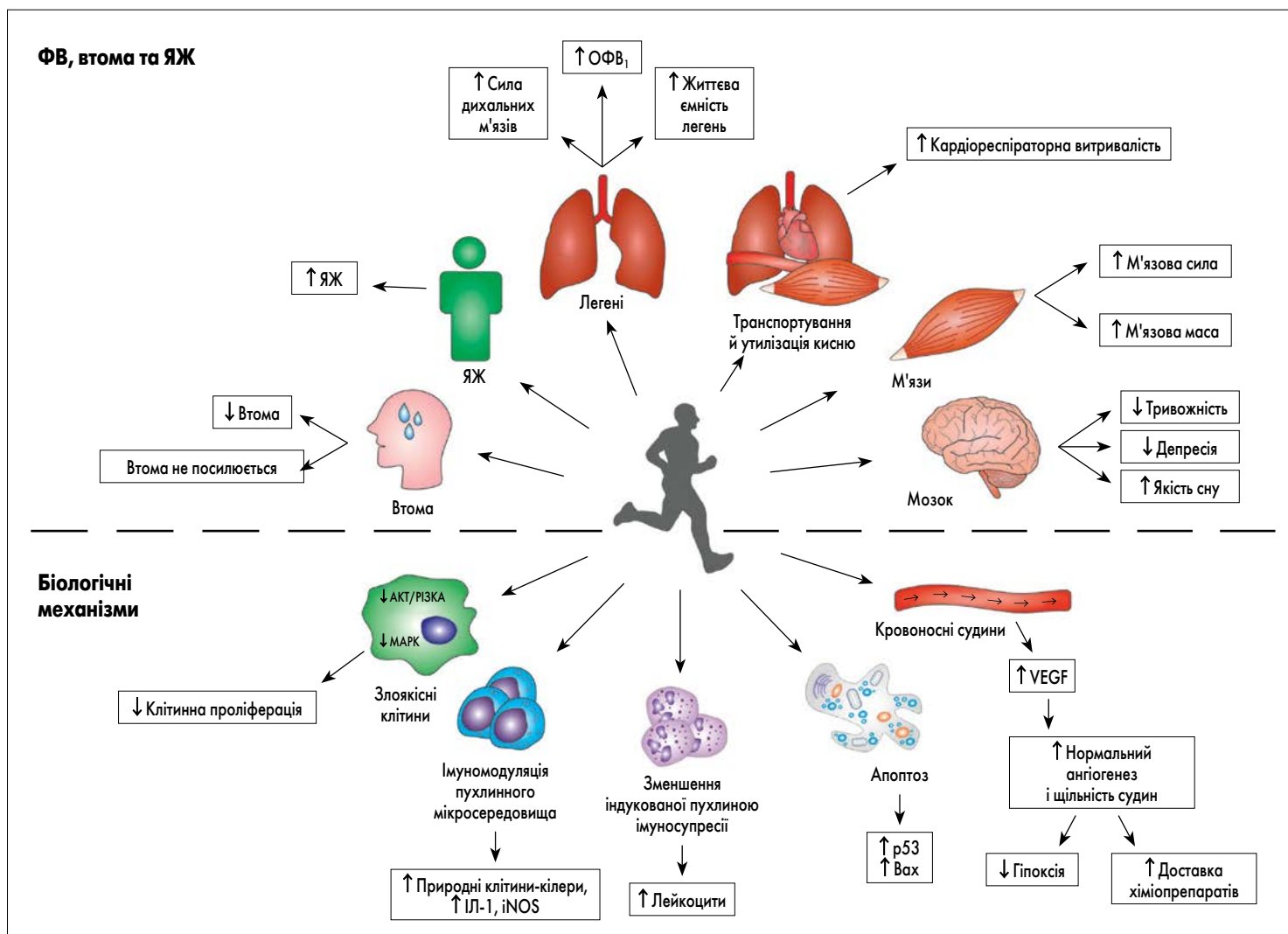


Рис. Результати впливу ФВ на фізіологію, психологію та біологію тіла при раку легені. ОФВ₁ – об'єм форсованого видиху за 1 с; VEGF – фактор росту ендотелію судин; ІЛ-1 – інтерлейкін-1

функціональний тест) без зміни рівня ЯЖ та посилення болю в активній групі [50]. Найявні результати досліджень, які свідчать про покращення ЯЖ після навчання [25, 51-55]. Зокрема у дослідженні за участю 40 пацієнтів з недрібноклітинним раком легені I-ІІІА стадії показано значне поліпшення загальної ЯЖ ($p=0,0032$), емоційного самопочуття ($p < 0,0001$), психічного компонента здоров'я ($p=0,0004$) та зменшення тривожності, депресії та дистресу після 12 тижнів мультидисциплінарних вправ, включаючи ФА (аеробні, силові вправи та природні дії), дієтичні поради, соціальне консультування та інше (наприклад, консультування щодо відмови від куріння) [51]. Враховуючи суперечливий зв'язок між ФВ та ЯЖ при лікуванні раку легені, для уточнення потрібні подальші дослідження з надійним дизайном та адекватним розміром вибірки.

Функція легень

Оцінка функції дихання за допомогою спірометрії є важливим кроком для визначення терапевтичних перспектив при раку легень. Зокрема, прогнозований післяопераційний об'єм форсованого видиху за 1 с (ОФВ₁) та дифузійна здатність оксиду вуглецю (DLCO) найширше використовуються як параметри для оцінки хірургічного ризику [56] і пов'язані з прогнозом у пацієнтів з раком легень [57, 58]. Хірургічні втручання, хіміотерапія, променева терапія та супутні захворювання (наприклад, хронічне обструктивне захворювання легень – ХОЗЛ) можуть бути шкідливими для легеневої системи, знижуючи функціональність дихання [59–61]. Завдяки будові дихальна система може витримувати велике фізичне навантаження, тому тренування не потребують значної адаптації легень здорових осіб [62]. Однак роль ФВ при легеневих захворюваннях все ще суперечлива. ФВ у пацієнтів із ХОЗЛ широко досліджуються, зокрема, нещодавно виконано метааналіз, що включив 21 рандомізоване контрольоване дослідження щодо впливу ФВ на легеневу функцію у дорослих із хронічними захворюваннями легень (переважно ХОЗЛ). Результати продемонстрували невелике, але значне покращення показників спірометрії в групі ФВ порівняно з контрольною. Це дозволяє припустити, що за певних умов дихальна система може адаптуватися у відповідь на тренування [63].

Вплив ФВ на легеневі параметри при раку легені досліджували за попередньо підтвердженими даними [43, 64-67]. Індивідуальне навчання під контролем (3 рази на тиждень, 60 хв на сеанс) було запропоновано 17 пацієнтам із недрібно-клітинним раком легені I-IIIА стадії. Після 8 тижнів тренувань спостерігалось підвищення фізичних можливостей (первинний результат) без істотного поліпшення інших параметрів, таких як сила, ЯЖ, втома, тривожність, депресія та показники легеневої функції [43]. Однак у перший рік після операції у пацієнтів зазвичай спостерігається збільшення легеневих параметрів [68], що можна пояснити дією компенсаторних механізмів, таких як розширення залишкових часток легень і судинної тканини [69]. У контексті післяопераційних результатів у дослідженнях впливу різних тренувальних програм послідовно виявляють покращення сили дихальних м'язів та/або функціональність [42, 52, 70]. У ретроспективному дослідженні оцінили результати впливу різнобічних реабілітаційних заходів на легеневу функцію у 82 хворих на рак легені (IIВ-IV стадія). Програма включала період розслаблення (принаймні 1 раз на день), дихальні тренування (принаймні 1 раз на день до операції), тренування проти кашлю (принаймні 1 раз на день до операції), відновлення повсякденної активності (після операції) та ФВ для нижньої кінцівки (високоінтенсивну

аеробіку, 5 днів на тиждень по 45 хв). На 8-10-му тижні було виявлено значне збільшення форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ) – на 6,4% ($p=0,0096$) та ОФВ₁ (+10,4%; $p < 0,0001$), тоді як DLCO знизилася. Навіть в активних або колишніх курців спостерігалось поліпшення ОФВ₁, тоді як у пацієнтів із порушеннями дихання спостерігалось збільшення як ФЖЄЛ (+13,9%; $p=0,0025$), так і ОФВ₁ (+22,5%; $p < 0,0001$) [71]. У сукупності ці результати слід трактувати обережно, оскільки в деяких дослідженнях відсутня контрольна група, і кілька аспектів потребують подальшого визначення, головним чином щодо потенційної ролі ФВ у компенсаторних механізмах після хірургічного втручання.

Кардіореспіраторна витривалість

Пікове споживання кисню ($\text{VO}_{2\text{peak}}$) та 6-хвилинний тест із ходьбою (6MWT) найчастіше застосовуються для оцінювання кардіореспіраторної витривалості при раку легені. Кардіореспіраторна витривалість відображає можливість вдихання, транспортування та використання кисню, це важливий показник функціональності здоров'я та довголіття. Як і легенева функція, $\text{VO}_{2\text{peak}}$ може надати клінічно важливу діагностичну та прогностичну інформацію. Він обернено пов'язаний з періопераційними та післяопераційними ускладненнями і є незалежним фактором виживаності [72]. На сьогодні вивчено зв'язок між кардіореспіраторною витривалістю та виживаністю при раку легені у 3 дослідженнях [73-75]. Jones та співавт. проспективно встановили, що кожні 50 м поліпшення 6MWT були пов'язані зі зниженням ризику смерті на 13% у пацієнтів з метастатичним недрібноклітинним раком легені. Крім того, порівняно з пацієнтами, що мали найнижчі результати 6MWT, відзначено загальне зниження ризику смерті разом із збільшенням функціональної здатності легень (з 39 до 52%) [75]. Кардіореспіраторна витривалість у пацієнтів з раком легені була порушена порівняно зі здоровими учасниками (середня різниця $0,87 \text{ мл} \times \text{кг}^{-1} \times \text{хв}^{-1}$; 95% ДІ від -12,1 до -5,3; $p < 0,001$) [76], і це порушення не покращилося після лікування. П'ятдесят пацієнтів з недрібноклітинним раком легені (I-IIIВ стадія) спостерігали протягом 6 місяців, починаючи з діагностування (попереднього лікування), наступні 10 тижнів (під час лікування) та 6 місяців (зазвичай після закінчення терапії). Результати 6MWT значно знизилися від діагностування до лікування ($-42,7 \text{ м}$; 95% ДІ від $-71,4$ до $14,0$; $p < 0,01$) і продовжували знижуватися через 6 місяців ($-77,9 \text{ м}$; 95% ДІ від $-144,3$ до $11,4$; $p = 0,02$) [77].

Кардіореспіраторна витривалість передбачає кілька послідовних складників, включаючи дихальну та серцево-судинну системи, кров і скелетні м'язи. У здорових людей найважливішим фактором, що обмежує здатність до фізичних навантажень, є серцевий м'яз [62], але при злоякісних пухлинах легень багато чинників, пов'язаних із раком, одночасно зменшують кардіореспіраторну витривалість [78]. По-перше, наявність пухлинної маси, а також відповідні хірургічні процедури можуть впливати на дихальну систему за рахунок зменшення дифузійної здатності. По-друге, при поширеному раку легені оксидативна здатність скелетних м'язів порушується зі зменшенням капіляризації та мітохондріальної щільності. Крім цього, хіміотерапевтичні засоби та променева терапія можуть завдати шкоди серцю, популяції клітин крові та функції судин [78].

Хоча при захворюванні легень дихальна система може відігравати головну роль у зменшенні здатності до фізичних навантажень, у пацієнтів, у яких після пульмонектомії минув тривалий час (середнє

значення – 5,5 року), було припущено, що вона в основному обмежується за рахунок серцево-судинної системи [79]. Тим не менше ФВ можуть пом'якшити ці порушення і поліпшити кардіореспіраторну витривалість при раку легені. У рандомізованому контрольованому дослідженні вивчали вплив тренувань високої інтенсивності та силових вправ на кардіореспіраторну витривалість як основний результат. Шістдесят одного пацієнта з недрібноклітинним раком легені (I-IV стадія) було зараховано до програми ФВ (60 хв 3 рази на тиждень). Через 20 тижнів при рівні дотримання протоколу 88% автори виявили у групі ФВ збільшення кардіореспіраторної витривалості на $4,5 \pm 3,4 \text{ мл} \times \text{кг}^{-1} \times \text{хв}^{-1}$, тоді як у контрольній групі відзначили її зниження на $0,6 \pm 2,7 \text{ мл} \times \text{кг}^{-1} \times \text{хв}^{-1}$ [52].

У нещодавньому проведеному дослідженні, що включало пацієнтів з недрібноклітинним раком (I-II стадія) після хірургічної резекції, виявлено значне збільшення $\dot{V}O_{2peak}$ у групі ФВ порівняно з контрольною [42]. Загалом вважається (хоча у деяких дослідженнях не зафіксовано значної зміни функціональних можливостей після тренувального періоду [27, 29, 45, 47-49, 55, 64, 65]), що тренування чинять сприятливий вплив на кардіореспіраторну витривалість [22, 25, 31, 42-44, 46, 50, 52, 53, 66, 67, 70, 80].

Сила та м'язова маса

Сила та склад м'язів (маса чи розмір м'язів) – найбільш точні параметри для оцінки їх функції. Пацієнти з раком легені можуть мати порушення функції м'язів через захворювання, пов'язані з обміном речовин, методами онкологічного лікування, фізичною бездіяльністю та неправильним харчуванням [81]. Зміни м'язової маси, що виникають під час онкологічного захворювання, визначаються такими патологічними станами, як кахексія (мультифакторний синдром, який характеризується тяжкою втратою м'язової маси, неправильним харчуванням і системним запаленням) та саркопенія (зниження м'язової маси). У більшості пацієнтів із поширеним раком легені виникає кахексія (69%) або саркопенія (47%) [82], що свідчить про поганий прогноз [12, 81, 83]. Враховуючи, що сила тісно пов'язана з м'язовою масою, пацієнти з раком легені можуть також мати відповідні порушення цього параметра. Дійсно, пацієнти з недрібноклітинним раком легені (І-ІІА стадія) мали значно нижчу міцність рукостискання, ніж порівняно здорові особи (середня різниця – 6 кг; $p=0,023$) [76]. М'язова сила – важливий параметр, у здорових осіб вона є предиктором загальної смертності [84]. У дослідженні, яке стосувалося впливу сили на виживаність, виявлено, що сила рукостискання є незалежним прогностичним фактором у пацієнтів з недрібноклітинним раком легені та раком органів шлунково-кишкового тракту (поширеним та метастатичним) [85].

ФВ, особливо тренування опору, є потужним модулятором скелетних м'язів і може протидіяти м'язовій дисфункції у пацієнтів з раком легені. У більшості інтвенційних досліджень, що включали оцінку сили у вторинних результатах, виявлено позитивний ефект ФВ [31, 44, 47, 48, 52, 53, 64, 66, 80], проте у деяких із них не зафіксовано відповідний ефект [43, 46, 55]. Однак порівняно небагато досліджень стосувалися впливу ФВ на м'язову масу при раку легені. Salhi та співавт. досліджували вплив реабілітаційної програми на м'язову масу та силу у 45 хворих на рак легені (I-III стадія), які пройшли радикальне онкологічне лікування (хірургічне втручання та/або променеву та/або хіміотерапію). Реабілітація складалася з початкової розминки (20 хв) із подальшим тренуванням на опір м'язів верхньої

та нижньої кінцівки, звичайні тренування з опором або вібрацією всього тіла 3 дні на тиждень протягом 12 тижнів після завершення лікування. Значне зменшення площі поперечного перерізу м'язів та сили квадрицепсів із збереженням маси без жиру, вимірюваної біоелектричним імпедансом, спостерігалось після лікування. Після 12-тижневої програми реабілітації було виявлено повне відновлення сили та маси м'язів в основній групі, тоді як у контрольній спостерігалось подальше зниження від початкового рівня [86].

Як було запропоновано в контексті доклінічних досліджень, аеробіка та силові тренування можуть бути корисними при раковій кахексії [87, 88]. У дослідженні MENAC тестували мультимодальний підхід з метою послаблення та/або запобігання раковій кахексії. Цей підхід включав використання протизапальних препаратів, пероральних харчових добавок, дієтичні консультації та програми ФВ у пацієнтів із раком легені та підшлункової залози. Домашні ФВ включали аеробіку (30 хв 2 рази на тиждень) та 6 індивідуальних силових вправ (3 рази на тиждень). Через 6 тижнів було показано, що втручання є безпечним і здійсненням, рівень дотримання протоколу застосування протизапальних препаратів – 76%, ФВ – 60% та харчових добавок – 48%. Не зафіксовано жодних істотних змін ФА, м'язової маси та сили, втоми та харчового статусу, ймовірно, через малий розмір вибірки [89]. Когорта III фази дослідження MENAC, до складу якої увійдуть 240 пацієнтів, наразі залучає учасників (NCT02330926) для уточнення ефективності цього мультимодального підходу.

Висновки

Як зазначено вище, багато питань досі залишаються відкритими щодо оптимального призначення ФВ і реального впливу ФВ та ФА на рівень виживаності, пов'язані з лікуванням побічні ефекти та ЯЖ пацієнтів з раком легені. Незважаючи на те що наявні докази дають вагоме обґрунтування для подальшого вивчення цих аспектів як з клінічної, так і з дослідницької точки зору, поточні результати залишаються неповними через методологічні обмеження, включаючи невелику кількість пацієнтів (в основному з початковою стадією раку легені) і недостатність спеціалізованих програм ФВ, у яких враховано індивідуальні умови пацієнта, супутні захворювання та вподобання.

Теоретично доцільно припускати, що поведінкові та психологічні втручання чи консультування можуть посилити мотивацію та дотримання протоколу, потенційно сприяючи неухильному виконанню індивідуальних програм ФВ. Поради щодо харчування можуть допомогти протидіяти саркопенії та втраті м'язової маси, тим самим зробити ФВ більш ефективними у підтримці м'язової маси та збільшенні сили. Більше того, за даними метааналізу поєднання ФВ та психологічного впливу є ефективнішим, ніж фармакологічний підхід, для протидії втомі [8]. Комплексний підхід, що включає ФВ, рекомендації щодо дієти, соціальне консультування та відмову від куріння [51], сприяє покращенню ЯЖ, емоційного самопочуття та психічного здоров'я, зменшуючи при цьому тривожність, депресію та дистрес. Загалом вплив ФА та ФВ на ЯЖ є більш глибоким, коли його застосовують як частину багатовимірної, всебічного підходу до фізичного, харчового та психологічного благополуччя.

Список літератури знаходиться в редакції.

A. Avancini, G. Sartori, A. Gkoutakos et al. Physical Activity and Exercise in Lung Cancer Care: Will Promises Be Fulfilled? *The Oncologist*. 2020; 25: e555-e569.

Переклав з англ. **Назар Лукавецький**

А.М. Тищенко¹, д. мед. н., профессор, Е.В. Мушенко^{1,2}, к. мед. н., Р.М. Смачило^{1,2}, д. мед. н., профессор, Н.С. Черняев², А.Л. Веселый¹, В.Ф. Омельченко¹, ¹ ГУ «Институт общей и неотложной хирургии им. В.Т. Зайцева НАМН Украины», ² Харьковский национальный медицинский университет

Успешное хирургическое лечение гигантской десмоидной опухоли забрюшинного пространства

Клинический случай и обзор литературы

Десмоидный фиброматоз – доброкачественное новообразование, которое отличается агрессивным локальным ростом с возможным достижением опухолью гигантских размеров и значительной частотой рецидивов после хирургического лечения. В статье представлено описание клинического случая хирургического лечения пациента с гигантской десмоидной опухолью, сравнение эффективности различных подходов к лечению этой патологии на основании современных данных медицинской литературы.



А.М. Тищенко



Е.В. Мушенко

Этиология и типы десмоидного фиброматоза

Десмоидный фиброматоз (ДФ) – агрессивная форма фиброматоза, относящаяся к редким доброкачественным опухолям. Несмотря на отсутствие потенциала к метастазированию, данные образования отличаются агрессивным локальным ростом, что может вызывать развитие выраженного болевого синдрома и функциональной недостаточности органов, что, в свою очередь, приводит к необходимости хирургического лечения. Кроме того, после хирургического лечения отмечается значительная частота локальных рецидивов. В соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ДФ относится к пограничным поражениям мягких тканей, которое гистологически характеризуется наличием клональной фибробластной пролиферации, выявляемой в глубине мягких тканей. Частота встречаемости данных опухолей – 0,2-0,5 на 100 тыс. населения в год.

Все случаи ДФ могут быть разделены на две группы: случаи спорадического агрессивного фиброматоза (первая группа), которые составляют 84-93% всех наблюдений, связанные с моноклональным дисбалансом. Точная этиология спорадического ДФ до сих пор остается невыясненной. Имеются исследования, которые сообщают о связи таких опухолей с перенесенной травмой и гормональным статусом. В 10-20% случаев (вторая группа) заболевание имеет наследственный характер, и выявление данного типа опухолей связано с наличием у пациентов семейного аденоматозного полипоза. Агрессивный фиброматоз встречается наиболее часто в возрасте 15-60 лет, причем выявляемость его выше у женщин (66-70%), чем у мужчин (30-34%).

Существуют два типа ДФ: экстра- и интраперитонеальный. При этом интраперитонеальная локализация в большинстве случаев связана с семейным аденоматозным полипозом и сочетается с различными опухолями желудочно-кишечного тракта. В настоящее время для лечения ДФ выработано несколько подходов к лечению, включая хирургический метод, химиотерапию, лучевую и гормонотерапию в комбинации с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Каждая из этих лечебных тактик имеет свои преимущества и недостатки, а также риски для пациентов.

В связи с редкостью данной патологии и отсутствием единой тактики лечения пациентов интересным является следующий клинический случай.

Клинический случай

Пациент, мужчина, 43 лет, поступил в клинику ГУ «Институт общей и неотложной хирургии им. В.Т. Зайцева НАМН Украины» 04.02.2020 г. в плановом порядке с жалобами на наличие гигантских размеров образования в брюшной полости и периодическую боль в области образования.

Из анамнеза. Болеет с 2012 года, когда впервые отметил появление образования в брюшной полости. Был обследован в онкологическом диспансере. По данным компьютерной томографии (КТ) была выявлена опухоль забрюшинной локализации размерами 115x120 см. Пациенту была выполнена трепанобиопсия с последующим иммуногистохимическим исследованием с антителами к Vimentin (C1, V9), S-100 protein,

Muscle Actin (HHF35), Ki-67 (MIB-1), по данным которого новообразование может соответствовать фиброматозу десмоидного типа: в препарате пролифераты из фибробластоподобных клеток без признаков ядерной атипии, экспрессирующие виментин, формирующие пучки грубых коллагеновых волокон с очагами гиалиноза; экспрессия Ki-67 в ядрах единичных клеток. С учетом представленной морфологической картины рекомендовано наблюдение в динамике.

В дальнейшем пациент отмечал медленный прогрессивный рост опухоли, которая в последнее время достигла гигантских размеров, стали появляться боли в области образования, в связи с чем больной обратился в клинику Института.

Обследование. При объективном осмотре – состояние пациента ближе к относительно удовлетворительному. Больной правильного телосложения, пониженного питания. Кожа и видимые слизистые оболочки физиологической окраски. Грудная клетка несколько деформирована верхним полюсом опухолевидного образования слева, симметрично участвует в акте дыхания. Пальпация грудной клетки – без особенностей. При аускультации с обеих сторон выслушивается везикулярное дыхание, незначительно ослабленное в базальных отделах слева. Хрипов нет. Частота дыхательных движений (ЧДД) – 18/мин. Тоны сердца ясные, ритмичные. Пульс симметричный, достаточного наполнения и напряжения. Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 78 уд./мин, артериальное давление (АД) – 130/80 мм рт. ст.

Язык влажный, чистый. Живот увеличен в размерах, асимметричен за счет видимого объемного образования, распространяющегося от среднеключичной линии справа на переднебоковую поверхность живота слева вплоть до заднеподмышечной линии слева (рис. 1).

При пальпации определяется гигантское опухолевидное образование, субтотально занимающее всю брюшную полость, размерами 40x35 см, исходящее, по всей вероятности, из забрюшинного пространства, неоднородной структуры, слабо болезненное, незначительно смещаемое. Мышцы передней брюшной стенки истончены, в области переднебоковой стенки живота слева образование распространяется до уровня кожи без четких признаков инвазии брюшной стенки. Также в структуре образования определяются IX-XII ребра слева. Органы брюшной полости определяются по правому фланку живота. Печень не выступает из-под реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Симптом Пастернацкого отрицателен с обеих сторон. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Диурез достаточный. Дефекация – без особенностей. Пациент обследован.

Клинический анализ крови: гемоглобин – 166 г/л; эритроциты – $5,1 \times 10^{12}$ /л; цветной показатель – 0,9; лейкоциты – $7,4 \times 10^9$ /л: палочкоядерные – 3%, сегментоядерные – 64%, лимфоциты – 22%, моноциты – 6%, эозинофилы – 5%, СОЭ – 9 мм/ч.

Клинический анализ мочи: цвет – желтый, прозрачность – умеренная, удельный вес – 1,043, pH – 7,0, эритроциты – не обнаружены, лейкоциты – 6-8 в поле зрения, эпителий – переходный (местами), белок, сахар – не обнаружены.

Биохимический анализ крови: общий белок – 64,4 г/л, билирубин: общий – 10,2 мкмоль/л, прямой – 3,0 мкмоль/л, глюкоза – 4,5 ммоль/л, аланинаминотрансфераза (АлАТ) – 24,1 Ед/л, аспартатаминотрансфераза (АсАТ) – 25,8 Ед/л, щелочная фосфатаза – 88 Ед/л, альфа-амилаза – 49 Ед/л.

Больному выполнена КТ, по данным которой в левой половине брюшной полости, в забрюшинном пространстве, распространяясь на левые грудную и брюшную стенки, определяется многоузловое неопластическое образование размерами до 370x360x230 мм с неровными, довольно четкими контурами. Структура образования неоднородна за счет солидных и кистозных участков, множественных кальцинатов. Сольный компонент интенсивно накапливает контрастное вещество, в толще образования визуализируются сосуды, IX, X ребра слева, отмечается инвазия левого купола диафрагмы. Верхний полюс образования находится выше диафрагмы, выступает в базальные отделы левого легкого на исследуемом уровне, где также визуализируется жидкость в левой плевральной полости толщиной до 45 мм. Органы брюшной полости смещены вправо, сдавлены образованием. К образованию прилежат левая переднебоковая стенка аорты, левая общая печеночная артерия, левые почечные сосуды без признаков их инвазии. Печень, желчные протоки, желчный пузырь, надпочечники – без особенностей.

Поджелудочная железа не увеличена, деформирована, смещена кзади и вправо. Селезенка не увеличена в размерах, смещена образованием медиально. Правая почка без особенностей, левая почка деформирована, смещена кзади образованием, полостная система обеих почек, мочеточники не расширены. Выделительная функция обеих почек сохранена (рис. 2-4).

Заключение. Объемный неопластический процесс брюшной полости, забрюшинного пространства, брюшной и грудной стенок слева с инвазией левого купола диафрагмы, распространением в базальные отделы левого легкого – КТ-картина более всего соответствует десмоидной опухоли. Левосторонний гидроторакс.

С учетом результатов обследования, ранее выполненного иммуногистохимического исследования больному установлен диагноз: гигантская десмоидная опухоль забрюшинного пространства слева, левосторонний малый гидроторакс.

В связи с прогрессивным ростом образования, его гигантскими размерами, приводящими к смещению и деформации органов брюшной полости и забрюшинного пространства мультидисциплинарной онкологической комиссией Института принято решение об оперативном лечении. Больной оперирован в плановом порядке 06.02.2020 г.



Рис. 1. Деформация передней и переднебоковой стенок живота, левой половины грудной стенки пациента десмоидной опухолью

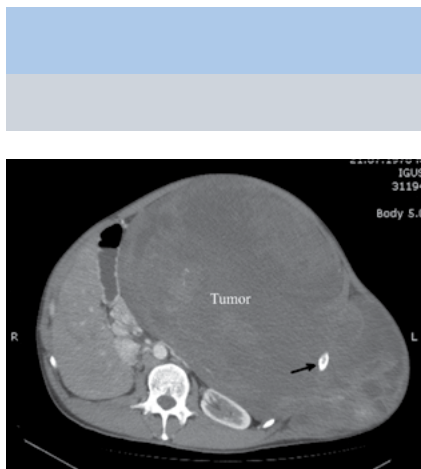


Рис. 2. Компьютерная томограмма, аксиальный срез: в брюшной полости определяется гигантская опухоль (Tumor), смещающая и деформирующая органы брюшной полости и забрюшинного пространства; в структуре образования определяются IX, X ребра слева (стрелка)



Рис. 3. Компьютерная томограмма, коронарная проекция: опухоль (TUMOR) распространяется забрюшинно, оттесняя аорту (A) без признаков ее инвазии, селезенку (Spleen); распространяется в левую переднебоковую стенку живота без признаков ее инвазии между мышцами (стрелка), отмечается инвазия опухоли в диафрагму

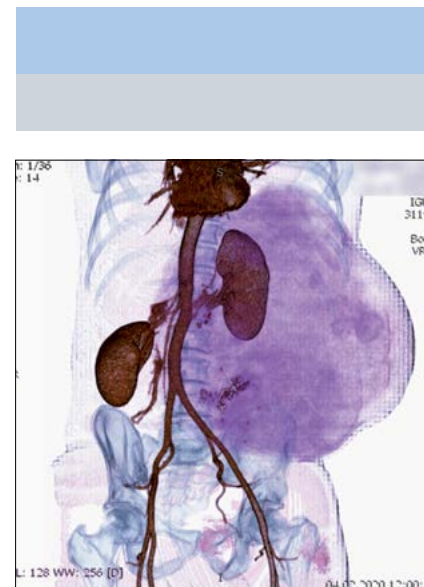


Рис. 4. Компьютерная томограмма, фрагмент 3D-реконструкции опухоли

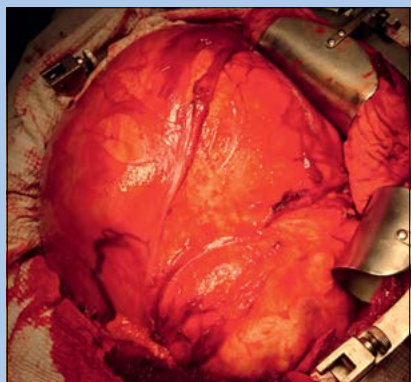


Рис. 5. Вид операционного поля после лапаротомии: брюшная полость субтотально выполнена опухолью, исходящей из забрюшинного пространства

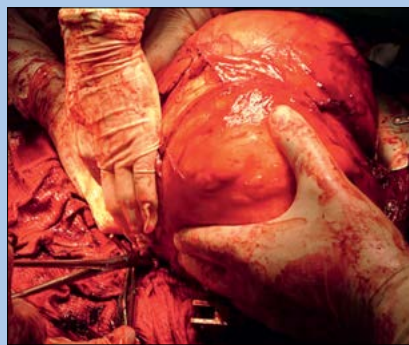


Рис. 6. Этап операции: мобилизация задней поверхности десмоидной опухоли

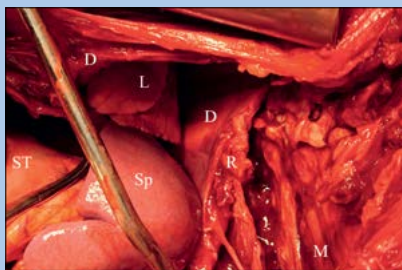


Рис. 7. Этап операции. Вид операционного поля после удаления опухоли с резекцией диафрагмы (D) и тел IX, X ребер (R): желудок (ST) и селезенка (Sp) переместились в нормальную анатомическую позицию; через дефект диафрагмы видна нижняя доля левого легкого (L), также виден дефект мышц переднебоковой стенки живота слева (M)



Рис. 8. Макропрепарат удаленной опухоли

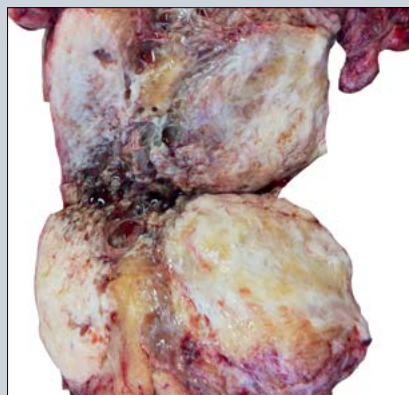


Рис. 9. Разрез образования, представленный кистозным и солидным компонентами с наличием кальцинатов



Рис. 10. Участки кровоизлияний, определяемые при макроскопическом исследовании

Оперативное вмешательство: лапаротомия; удаление гигантской опухоли забрюшинного пространства с резекцией диафрагмы, IX, X ребер слева, дренирование левой плевральной полости по Бюлау, дренирование брюшной полости. Из протокола операции: в условиях внутривенной анестезии с миорелаксантами и ИВЛ выполнена лапаротомия типа «мерседес». При ревизии: в брюшной полости, субтотально выполняя ее и исходя из забрюшинного пространства, определяется гигантское опухолевидное образование размерами до 40х35 см. Органы брюшной полости смещены образованием вправо и располагаются преимущественно по правому фланку. Селезенка, желудок смещены образованием вправо и вверх, нисходящая ободочная и сигмовидная кишки располагаются по правому краю образования. Признаков инвазии париетальной брюшины не выявлено. При пальпации опухоль неоднородна за счет кистозных и солидных компонентов, слабо смещается (рис. 5).

Расечение париетальной брюшины в области переходной складки слева – вскрыто забрюшинное пространство. Определяется гигантская забрюшинная опухоль, ограниченная от окружающих тканей четко выраженной капсулой, распространяющаяся вниз до малого таза, вверх до диафрагмы (по всей вероятности, исходя из нее). Вправо опухоль распространяется до срединной линии, влево – до уровня кожи, расщепив волокна левых поперечной, внутренней и наружной косых мышц живота без признаков их инвазии. Также в структуре образования определяются тела IX, X ребер слева. Частично острым, частично тупым путем последовательно мобилизованы нижний полюс, правые и левые полуокружности, задняя поверхность опухоли в направлении снизу вверх. Инвазии магистральных сосудов забрюшинного пространства не выявлено (рис. 6).

При дальнейшей ревизии выявлено, что опухоль исходит из диафрагмы, локализуясь преимущественно в левой половине ее сухожильного центра, распространяясь практически до поясничной части и левой медиальной ножки, а также в ее реберной части слева, распространяясь в межреберное пространство VIII-XI ребер слева без достоверных признаков инвазии IX, X ребер слева. Последние, однако, окутаны опухолью в области тел. Сухожильный центр диафрагмы и ее поясничная часть слева частично растянуты опухолью. Произведено удаление опухоли с резекцией диафрагмы IX, X ребер слева. Признаков инвазии левого легкого не выявлено. Выполнен гемостаз (рис. 7).

Левая плевральная полость дренирована по Бюлау в VII межреберье по задней подмышечной линии слева.

С учетом дефекта диафрагмы выполнена ее пластика собственными тканями со стороны брюшной полости. Для профилактики образования грыжи левой переднебоковой стенки живота послонно ушиты дефекты наружной, внутренней косой и поперечной мышц живота со стороны брюшной полости. Париетальная брюшина не восстанавливалась. Выполнено дренирование брюшной полости из двух точек. Брюшная стенка ушита. Продолжительность операции – 225 мин, интраоперационная кровопотеря – 250 мл.

Макроскопическое исследование показало, что опухоль состоит из кистозного и тканевого компонентов с наличием кальцинатов и кровоизлияний (рис. 8-10).

Гистологическое исследование показало, что опухоль более всего соответствует мезенхимоме. Повторное иммуногистохимическое исследование повторяет результаты предыдущего. Течение послеоперационного периода спокойное. Пациент был переведен на спонтанное дыхание через 2 ч после операции, экстубирован через 4 ч. По данным рентгенологического исследования отмечено полное расправление левого легкого ко вторым послеоперационным суткам. Признаков дыхательной недостаточности не отмечено. Дренаж Бюлау удален на шестые послеоперационные сутки, дренажи из брюшной полости – на восьмые сутки. Раны зажили первичным натяжением. При контрольном исследовании перед выпиской, по данным УЗИ, признаков наличия свободной жидкости в плевральных и брюшной полостях, забрюшинном пространстве не выявлено. При рентгенографии органов грудной клетки – экскурсия диафрагмы не нарушена, левое легкое расправлено, прозрачно. Больной выписан на тринадцатые послеоперационные сутки, 19.02.2020 г. Осмотрен через 1 месяц: жалоб не предъявляет, прибавил в весе 6 кг, признаков дыхательной недостаточности нет, признаков грыжеобразования, рецидива опухоли нет.

Обсуждение

По данным Европейской организации по исследованию и лечению сарком мягких тканей и костей, хирургическое удаление опухоли с достижением негативного края резекции являлось золотым стандартом лечения больных с ДФ до 2000 года. Однако последующие результаты исследований 100 пациентов с позитивным краем резекции показали, что неполное удаление опухоли не может считаться однозначным предиктором локального рецидива при агрессивном фиброматозе. Таким образом, были продемонстрированы возможность локального рецидива у пациентов с отрицательным краем резекции и отсутствие локального рецидива у больных с положительным краем резекции, что подтверждает тот факт, что чистота края резекции не является окончательным предиктором развития локального рецидива. Кроме того, большинство исследователей отмечают большую вероятность развития осложнений и значительную летальность при хирургическом удалении десмоидных опухолей.

В связи с непредсказуемым поведением опухоли и значительным риском развития осложнений после хирургического лечения в последнее время применяется более консервативная тактика ведения таких пациентов с использованием этапного подхода (step-wise approach). При впервые выявленных бессимптомных десмоидных опухолях возможно применение выжидательной тактики (wait and watch). Так, D. Ganeshan и соавт. (2019), анализируя доступные исследования, посвященные агрессивному фиброматозу, определили, что 5-летняя выживаемость без опухолевой прогрессии у пациентов с ДФ составляет 50% при медиане времени до прогрессирования 14-19 месяцев. Кроме того, в 28% случаев при локализации десмоидных опухолей в брюшной стенке и в 20% наблюдений при локализации вне брюшной стенки возможно их спонтанное регрессирование.

И для первичной диагностики опухолей, и для динамического наблюдения применяются такие методы визуализации, как УЗИ, КТ и магнитно-резонансная томография (МРТ). Однако активная хирургическая тактика должна быть использована у пациентов, наблюдение за которыми невозможно,

при прогрессивном росте опухоли и/или при симптомных опухолях, включая наличие косметического дефекта. При этом необходимо стремиться к достижению негативного края резекции, хотя, как уже было отмечено ранее, позитивный край резекции не является доказанным фактором локального рецидива. Факторами, при которых повышается вероятность развития локального рецидива после хирургического лечения ДФ, являются большие размеры опухоли, молодой возраст пациента и локализация объемного образования в брыжейке или конечностях. Также необходимо отметить, что хирургическое лечение больных с рецидивными десмоидными опухолями сопряжено со значительными осложнениями.

В связи с этим использование радиотерапии является одной из основных опций лечения рецидивного ДФ. Кроме того, лучевая терапия может быть использована при нерезектабельных опухолях больших размеров в качестве основного и единственного метода терапии. При этом комбинация хирургического и лучевого методов лечения позволяет снизить вероятность развития локального рецидива по сравнению с только лишь хирургическим методом.

Кроме того, имеются данные о высокой эффективности криоабляции, радиочастотной абляции и высокоинтенсивного фокусированного ультразвукового лечения (High Intensive Focused Ultrasound Treatment – HIFU) при ДФ небольших размеров.

Существенную роль в лечении пациентов с ДФ играет также системная терапия, для которой в настоящее время применяются химиотерапевтические агенты (доксорубин, метотрексат и винбластин), таргетные препараты (иматиниб, сунитиниб, пазопаниб, сорафениб и сиролimus), а также комбинация антиэстрогенов (тамоксифен и торемифен) и НПВП (мелоксикам, индометацин, целекоксиб).

В работе Ch. Shen и соавт. (2019) показано, что, несмотря на использование для лечения ДФ как у мужчин, так и у женщин антигормональных препаратов, в частности тамоксифена, торемифена и прогестерона, опухолевый ответ был низким. Кроме того, частичный опухолевый ответ и стабилизация болезни отмечались соответственно у 48 и 28% больных с агрессивным фиброматозом. Поэтому комбинация антигормональной терапии и НПВП рекомендована в качестве первой линии лечения в руководстве Европейской организации по исследованию и лечению сарком мягких тканей и костей, что связано с ограниченной токсичностью, редкими побочными эффектами и эффективностью такого вида лечения. Однако, по данным The Desmoid Tumor Working Group (2020), несмотря на результаты ретроспективных исследований, демонстрирующих активность комбинации антигормональных препаратов и НПВП при десмоидных опухолях, только одно проспективное исследование во второй фазе демонстрирует ограниченную активность данной комбинации на основании критериев ВОЗ и уровней выживаемости без прогрессирования опухоли. Более того, опубликованные недавно данные демонстрируют отсутствие четкой связи между изменением размера опухоли, МРТ-сигнала и симптоматики при использовании тамоксифена. Таким образом, авторы приходят к выводу об отсутствии данных, позволяющих судить об эффективности антигормональной терапии и НПВП у пациентов с десмоидными опухолями.

Так, в работе K.M. Ingle и соавт. (2019) показана высокая эффективность комбинации метотрексата (25 мг/м²) и винорельбина (25 мг/м²) при лечении прогрессирующего ДФ, оцененная на основании данных МРТ. Однако в настоящее время отсутствуют завершенные клинические исследования, доказывающие эффективность и преимущества полихимиотерапии по сравнению с другими методами у пациентов с агрессивным фиброматозом.

Оценив возможность применения таргетных препаратов при ДФ, включая ингибиторы тирозинкиназы (иматиниб + вактоцетиб), mTOR-ингибиторы (сиролimus), Notch-ингибиторы, PDGF-α/PDGF-β/VEGFR (пазопаниб), M.J.M. Timbergen и соавт. (2019), пришли к мнению об отсутствии четких данных касательно их эффективности в связи с отсутствием завершенных клинических исследований по их применению при агрессивном фиброматозе. Кроме того, существуют определенные трудности при интерпретации результатов исследований, что связано с непредсказуемым поведением данных опухолей и возможностью их спонтанной регрессии либо со стабильным течением без лечения, что не позволяет дифференцировать эффект от медикаментозной терапии от естественного «опухолевого поведения».

Выводы

Таким образом, в настоящее время отсутствуют данные об эффективных методах лечения больных с ДФ. Это связано с редкостью данной патологии, непредсказуемым поведением данных опухолей с возможностью спонтанного регрессирования, а также отсутствием завершенных клинических исследований, посвященных эффективности различных методов лечения. Выжидательная тактика лечения в настоящее время является приоритетной. Хирургическое лечение показано больным с резектабельными десмоидными опухолями больших размеров и/или симптомными, что было продемонстрировано в приведенном клиническом случае. Комбинация хирургического и лучевого лечения, по всей вероятности, позволяет снизить риск развития локального рецидива. Однако вопросы выбора эффективного лечения ДФ требуют дальнейшего изучения.

Список литературы находится в редакции.

Впервые напечатано: Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, Ортопедія, Травматологія, Інтенсивна терапія», № 2 (40), 2020 г.

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)



Аналіз останніх міжнародних рекомендацій щодо системного лікування поширеного раку нирки

Нирковоклітинний рак (НКР) є найпоширенішою формою раку нирки і становить близько 80-85% усіх злоякісних уражень органа. У структурі онкологічної захворюваності дорослого населення на патологію припадає 2-3% усіх випадків злоякісних пухлин (B.I. Rini et al., 2009). Щороку у світі реєструють близько 209 тис. нових випадків захворювання та 102 тис. смертей від НКР. Стурбованість онкологів викликає той факт, що захворюваність на рак нирки у всьому світі зростає швидше порівняно з іншими злоякісними пухлинами. Так, за останні 20 років рівень захворюваності на НКР у Європі підвищився на 2% (B. Ljungberg et al., 2015). Більш втішними є тенденція до підвищення рівня 5-річної виживаності таких пацієнтів і зниження смертності від раку нирки у багатьох розвинених країнах світу. Проте у деяких країнах (Хорватія, Естонія, Греція, Ірландія, Словаччина) рівень смертності зберігає тенденцію до зростання.

У більшості пацієнтів з НКР перебіг патології відбувається без жодних симптомів, а класичну клінічну триаду, яка включає біль у попереку, гематурію та наявність патологічного утворення в животі при пальпації, виявляють лише у 6-10% пацієнтів (B. Ljungberg et al., 2015). Завдяки впровадженню сучасних методів візуалізаційної діагностики в Україні частота виявлення НКР на ранніх стадіях зросла, проте залишається значною кількість випадків захворювання, діагностованих на пізніх стадіях. Згідно з бюлетенем Національного канцер-реєстру № 20 «Рак в Україні, 2017-2018», загальна кількість хворих на рак нирки становить 4776 осіб, з них 56,6% мають I-II стадію хвороби, 16,5% – III, 21,9 – IV і у 3,6% пацієнтів стадію не визначено.

Вирішальним фактором, який впливає на прогноз у хворих на рак нирки, є наявність метастазів. 5-річна виживаність таких хворих дуже низька – становить <5% (S.E. Delacroix et al., 2012).

Для оцінки прогнозу у пацієнтів з метастатичним раком нирки найчастіше використовують прогностичні моделі Меморіального онкологічного центру ім. Слоуна-Кеттерінга (MSKCC) та Міжнародного консорціуму з метастатичного нирковоклітинного раку (IMDC). Несприятливими прогностичними факторами за MSKCC є соматичний статус (<70% за шкалою Карновського), підвищення рівня лактатдегідрогенази (>1,5 верхньої межі норми), анемія (рівень гемоглобіну нижчий за нижню межу норми), коригована концентрація кальцію сироватки крові >2,5 ммоль/л, або 10 мг/дл, час від встановлення діагнозу до початку застосування інгібіторів тирозинкінази <1 року (D. Heng, 2010).

За прогнозом хворих на НКР поділяють на 3 групи: група сприятливого прогнозу (фактори ризику відсутні, медіана виживаності близько 30 міс), група проміжного прогнозу (1-2 фактори ризику, медіана виживаності близько 14 міс) та група несприятливого прогнозу (3 фактори ризику і більше, медіана виживаності близько 6 міс).

Згідно з оновленою прогностичною моделлю IMDC (2015), яка використовується для оцінки прогнозу при проведенні таргетної терапії у раніше не лікованих пацієнтів, до прогностично несприятливих факторів належать: загальний стан за індексом Карновського <80%, час від встановлення діагнозу до початку застосування інгібіторів тирозинкінази <1 року, коригована концентрація кальцію сироватки крові >2,5 ммоль/л, або 10 мг/дл, рівень гемоглобіну нижчий на нижню межу норми, кількість тромбоцитів вища за верхню межу нормального діапазону, абсолютна кількість нейтрофілів перевищує верхню межу нормального діапазону (J.J. Ko et al., 2015).

Медіана тривалості життя та 2-річна виживаність залежно від наявних факторів ризику представлені у таблиці 1.

Таблиця 1. Прогноз у пацієнтів з метастатичним раком нирки (модель IMDC)		
Перша лінія терапії		
Прогноз	Медіана тривалості життя (міс)	2-річна виживаність (%)
Сприятливий (фактори ризику відсутні)	43,3	75
Проміжний (1-2 фактори ризику)	22,5	53
Несприятливий (>3 факторів ризику)	7,8	7

Принципи лікування раку нирки

Основним методом лікування хворих із локалізованим раком нирки є хірургічне видалення пухлини шляхом радикальної нефректомії

або органозбережної операції у певної групи пацієнтів. Ведення пацієнтів із поширеним раком нирки принципово відрізняється. У відібраних хворих (за наявності сприятливого прогнозу, малого об'єму метастатичних вогнищ, доброго загального стану) можливе виконання циторедуктивної нефректомії як первинної процедури. Рішення щодо можливості проведення метастазектомії чи застосування інших методів місцевого лікування приймається після розгляду мультидисциплінарною командою кожного конкретного випадку (B. Escudier et al., 2019).

Особливістю НКР є те, що пухлина резистентна до променевої та хіміотерапії. Опромінення метастазів проводять як паліативне втручання з метою зменшення больового синдрому.

Пріоритетним напрямом лікування пацієнтів з НКР, особливо світлоклітинного типу, є системна терапія. За відносно короткий час цей напрям зазнав істотних змін. Першими агентами, які застосовували для медикаментозного лікування метастатичного НКР, були інтерферони (ІФН) та інтерлейкін (ІЛ)-2. Сьогодні у клінічних рекомендаціях авторитетних міжнародних організацій (Національної онкологічної мережі США – NCCN, Європейського товариства медичної онкології – ESMO, Європейської асоціації урологів – EAU) основою системної терапії при поширеному НКР є таргетні препарати (табл. 2-4). Найбільшу цінність для клініцистів мають рекомендації NCCN, які відображають найновіші досягнення доказової медицини, про що свідчать часті оновлення настанов.

Таргетна терапія при НКР

Таргетна терапія (від англ. target – мішень) передбачає втручання у конкретні патофізіологічні механізми, які мають значення у канцерогенезі та пухлинному рості. При НКР виявлена підвищена експресія ендотеліального (VEGFR) та епідермального (EGFR) факторів росту, які стали мішенями для впливу низки таргетних препаратів. Проте, крім VEGFR та EGFR, при НКР виявляють підвищену експресію AXL (від англ. apexlekt – неконтрольований) та MET (рецептор фактора росту гепатоцитів), що корелює з поганим прогнозом і формуванням резистентності до інгібіторів VEGFR (Т.К. Choueiri et al., 2015; Е.В. Rankin et al., 2014). У цьому аспекті блокування шляхів AXL та MET разом із VEGFR володіє потенціалом забезпечення вищої ефективності таргетної терапії при поширеному НКР.

За винятком VEGFR, спектр мішеней дії антиангіогенних інгібіторів тирозинкінази відрізняється. Кабозантиніб, ленватиніб, пазопаніб, сорафеніб, сунітиніб, акситиніб зв'язують 3 ізоформи рецептора VEGFR з різною афінністю. Проте лише кабозантиніб проявляє інгібуючу активність проти AXL та MET, а також проти FLT3, TIE2 і RON.

Кабозантиніб – це інгібітор тирозинкінази, що пригнічує множинні рецепторні тирозинкінази, які беруть участь у процесах росту пухлин та ангіогенезу, патологічних змінах кісткової тканини, розвитку стійкості до лікарських засобів і метастатичного прогресування пухлини. За оцінюванням інгібуючої активності проти різних кіназ кабозантиніб був визначений інгібітором рецепторів MET та VEGF.

Отже, у клінічних рекомендаціях NCCN, EAU, ESMO кабозантиніб включено у 1-шу та 2-гу лінії терапії світлоклітинного НКР, переважно для лікування пацієнтів з проміжним і несприятливим прогнозом.

Підготувала Ілона Цюпа

Таблиця 2. Клінічні рекомендації NCCN (версія 2.2020) щодо системної терапії при рецидиві або IV стадії світлоклітинного раку нирки			
Перша лінія терапії			
Прогноз за IMDC	Схеми, яким надається перевага	Схеми, які мають другорядне значення	Схеми, застосування яких можливе за певних умов
Сприятливий	• Акситиніб + пембролізумаб • Пазопаніб • Сунітиніб	• Іпілімумаб + ніволумаб • Кабозантиніб • Акситиніб + авелумаб	• Активне спостереження^a • Акситиніб • Високі дози ІЛ-2^b
Проміжний/несприятливий	• Іпілімумаб + ніволумаб • Акситиніб + пембролізумаб • Кабозантиніб	• Пазопаніб • Сунітиніб • Акситиніб + авелумаб	• Акситиніб • Високі дози ІЛ-2^b • Темсиролімусс
Подальша терапія			
Схеми, яким надається перевага	Схеми, які мають другорядне значення	Схеми, застосування яких можливе за певних умов	
• Кабозантиніб • Ніволумаб • Іпілімумаб + ніволумаб	• Акситиніб • Ленватиніб + еверолімус • Акситиніб + пембролізумаб • Еверолімус • Пазопаніб • Сунітиніб • Акситиніб + авелумаб	• Бевацизумаб або біосиміляр^d • Сорафеніб • Високі дози ІЛ-2 для відібраної групи пацієнтів • Темсиролімус	
*Сірим кольором зазначені схеми, які включають не зареєстровані в Україні препарати. ^aB.I. Rini et al., 2016. ^bПацієнти з відмінним функціональним статусом та нормальною функцією органів. ^cМодель поганого прогнозу, використана у глобальному дослідженні ARCC для визначення пацієнтів, яким показана терапія темсиролімусом, включала як мінімум 3 з 6 факторів-предикторів: <1 року з моменту встановлення діагнозу до початку системної терапії, індекс Карновського 60-70, гемоглобін нижчий від нижньої межі норми, скоригований рівень сироваткового кальцію >10 мг/дл, рівень лактатдегідрогенази >1,5 верхньої межі норми і метастази в органах (G. Hudes et al., 2007). ^dМожливий біосиміляр – бевацизумаб-awb.			

Таблиця 3. Клінічні рекомендації ESMO (2019) щодо лікування поширеного світлоклітинного раку нирки		
Перша лінія терапії		
Прогноз за IMDC	Стандартна терапія	Опції
Сприятливий	• Сунітиніб • Пазопаніб • Бевацизумаб + ІФН • Тивозаніб	• Високі дози ІЛ-2 • Бевацизумаб + низькі дози ІФН
Проміжний	• Ніволумаб + іпілімумаб	• Кабозантиніб • Сунітиніб • Пазопаніб • Тивозаніб • Бевацизумаб + ІФН
Несприятливий	• Ніволумаб + іпілімумаб	• Кабозантиніб • Сунітиніб • Пазопаніб • Темсиролімус
Друга лінія терапії		
Попередня терапія	Стандартна терапія	Опції
• Терапія інгібіторами тирозинкінази	• Ніволумаб • Кабозантиніб • Тивозаніб	• Акситиніб • Еверолімус • Ленватиніб + еверолімус
• Ніволумаб + іпілімумаб		• Будь-який інгібітор тирозинкінази • Ленватиніб + еверолімус
Третя лінія терапії		
Попередня терапія	Стандартна терапія	Опції
• Перша лінія – інгібітор тирозинкінази • Друга лінія – ніволумаб	• Кабозантиніб	• Акситиніб • Еверолімус
• Перша лінія – інгібітор тирозинкінази • Друга лінія – кабозантиніб	• Ніволумаб	• Еверолімус • Акситиніб
• Перша лінія – інгібітор тирозинкінази • Друга лінія – інгібітор тирозинкінази	• Ніволумаб • Кабозантиніб	• Еверолімус
• Перша лінія – ніволумаб + іпілімумаб • Друга лінія – інгібітор тирозинкінази		• Інший інгібітор тирозинкінази • Еверолімус
^a Сірим кольором зазначені схеми, які включають не зареєстровані в Україні препарати.		

Таблиця 4. Клінічні рекомендації EAU (2019) щодо лікування поширеного світлоклітинного раку нирки		
Перша лінія терапії		
Прогноз за IMDC	Стандарт терапії	Альтернативні схеми у разі неможливості застосування чи непереносимості інгібіторів контрольних точок
Сприятливий	• Пембrolізумаб/акситиніб	• Сунітиніб ^a • Пазопаніб ^a
Проміжний/несприятливий	• Пембrolізумаб/акситиніб • Ніволумаб/іпілімумаб	• Кабозантиніб • Сунітиніб ^a • Пазопаніб ^a
Подальша терапія		
Попередня терапія	Стандартна терапія	Альтернативна терапія
Імунотерапія	• Будь-яка VEGF-таргетна терапія, яка не застосовувалася у комбінації з імунотерапією раніше	
Терапія інгібіторами тирозинкінази	• Ніволумаб • Кабозантиніб	• Акситиніб ^a
^a Сірим кольором зазначені схеми, які включають не зареєстровані в Україні препарати. ^b Відсутня доведена перевага стосовно впливу на загальну виживаність.		

УВЕЛИЧИВАЕТ ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПАЦИЕНТОВ С РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ПОЧКИ

В ПЕРВОЙ И ПОСЛЕДУЮЩИХ ЛИНИЯХ ТЕРАПИИ

 **КАБОМЕТИКС** ▼
(кабозантиниб) таблетки,
покрытые пленочной оболочкой

Показание

Почечноклеточная карцинома

КАБОМЕТИКС показан для лечения распространенной почечноклеточной карциномы:

- ▶ у взрослых пациентов, ранее не получавших лечения, которые имеют средний или высокий риск;
- ▶ у взрослых пациентов после предварительного лечения средствами, которые влияют на фактор роста эндотелия сосудов.

Информация о лекарственном средстве для использования медицинскими и фармацевтическими работниками в профессиональной деятельности. Кабометикс 20 мг, или 40 мг, или 60 мг. Регистрационное свидетельство UA/16766/01/01, UA/16766/01/02, UA/16766/01/03. Сокращенная инструкция по медицинскому применению лекарственного средства КАБОМЕТИКС (CAVOMETYX®). Состав: действующее вещество: кабозантиниб (S)-малат, 1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит кабозантиниба (S)-малата (что эквивалентно кабозантинибу) 20 мг, 40 мг, 60 мг. Лекарственная форма. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Фармакологические свойства. Фармакодинамика. Механизм действия. Кабозантиниб – низкомолекулярный ингибитор тирозинкиназы, ингибирующий множественные рецепторные тирозинкиназы (RTKs), которые принимают участие в процессах роста опухолей и ангиогенеза, патологическом изменении костной ткани, устойчивости к лекарственным средствам и метастатического прогрессирования опухоли. Клинические характеристики. Показания. Распространенная почечноклеточная карцинома (ПМК): у взрослых пациентов, ранее не получавших лечения, которые имеют средний или высокий риск (см. раздел «Фармакодинамические свойства»); у взрослых пациентов после предварительного лечения средствами, которые влияют на фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) – в качестве монотерапии у взрослых пациентов, ранее получавших лечение сорафенибом. Способ применения и дозы. Лечение препаратом КАБОМЕТИКС должен назначать и проводить врач, имеющий опыт назначения противоопухолевых лекарственных средств. КАБОМЕТИКС предназначен для перорального применения. Таблетки глотают целиком, не измельчая. Пациентам не следует употреблять пищу за 2 часа до и по крайней мере до 1 часа после приема препарата КАБОМЕТИКС. Дозы. Рекомендуемая доза КАБОМЕТИКСА для лечения ПМК и ГЦК составляет 60 мг один раз в сутки. Побочные реакции. Краткое описание профиля безопасности. Наиболее распространенными серьезными побочными реакциями у пациентов с ПМК (частота $\geq 1\%$) является диарея, артериальная гипертензия, обезвоживание, гипонатриемия, тошнота, снижение аппетита, эмболия, утомляемость, гипомagnesемия, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии. Информация о побочных явлениях – см. Инструкцию. Срок годности. 3 года. Условия хранения. Лекарственное средство не требует особых условий хранения. Хранить в недоступном для детей месте. Категория отпуска. По рецепту. Производитель. Патеон Франция / Patheon France.

Для получения дополнительной информации, пожалуйста, обратитесь к полной версии инструкции по применению лекарственного средства. Полный текст Инструкции для медицинского применения лекарственного средства Кабометикс 20 мг, или 40 мг, или 60 мг находится на сайте: <http://www.driz.com.ua>.

1. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2016;17(7):917-27. 2. Инструкция для медицинского применения препарата Кабометикс 20 мг, или 40 мг, или 60 мг. Полный текст инструкции для медицинского применения лекарственного средства Кабометикс 20 мг, или 40 мг, или 60 мг находится на сайте: <http://www.driz.com.ua>. 3. Choueiri TK, et al. Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CAVOSUN Trial. Journal of Clinical Oncology. 2017; 35 (6): 591-597. 4. NCCN Guidelines. Kidney cancer. Version 1.2020. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf. 5. Albiges L, et al. Updated European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: Immune Checkpoint Inhibition Is the New Backbone in 1L Treatment of mRCC. European Urology. 2019; 76: 151-156. 6. Escudier B, et al. Annals of Oncology. 2019. mdz056, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz056>.

Представительство «Ипсен Фарма», Украина, 04119, г. Киев, ул. Дегтяревская, 27Т. Тел.: +38 (044) 502-65-29; www.ipsen.ua.

 **IPSEN**
Innovation for patient care