



№ 5 (66)
2020 р.
12 000 примірників*
Передплатний індекс 37634



Доктор медичних наук,
професор
Олексій Ковальов

**Мультидисциплінарний
конгрес онкології
та дерматології –
нова платформа
для обміну досвідом**

Читайте на сторінці **31**



Доктор медичних наук,
професор
Ірина Крячок

**Українські
та міжнародні експерти
про ведення пацієнтів
з лімфопроліферативними
захворюваннями**

Читайте на сторінці **26**



Доктор медичних наук,
професор
Іван Смоланка

**Сучасна концепція ведення
пацієнтів з HR+/HER2-
раком грудної залози
з позицій останніх
рандомізованих
плацебо-контрольованих
клінічних досліджень**

Читайте на сторінці **17**



Кандидат медичних наук
Ярослав Шпарик

**Найважливіші
досягнення в лікуванні
солідних пухлин**

Читайте на сторінці **19**



Лікар-хірург
Андрій Калісь

**Значення ультразвукографії
у діагностиці
гемофілічних артропатій**

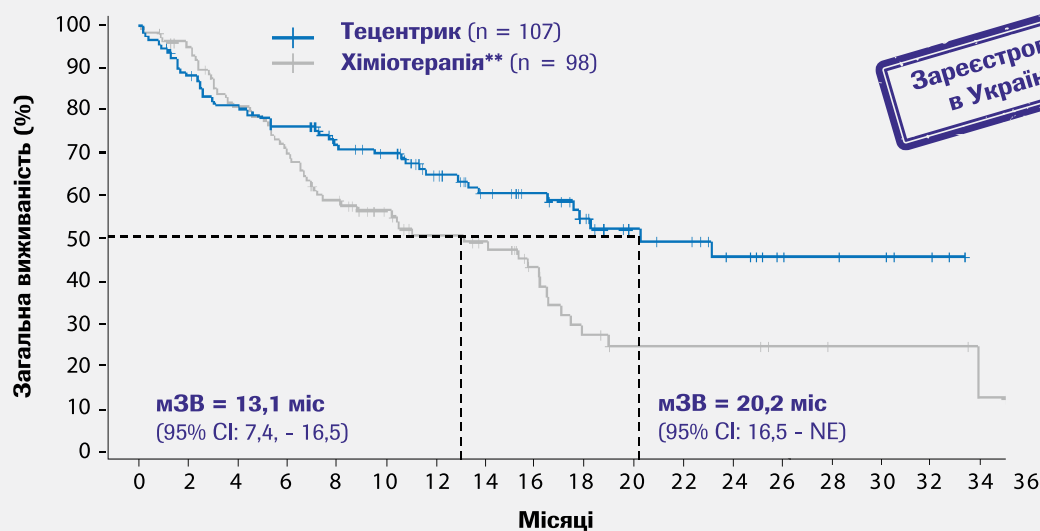
Читайте на сторінці **14**

Онкологія Гематологія Хіміотерапія

ТЕЦЕНТРИК[®]
атезолізумаб

- Перша лінія лікування
метастатичного недрібноклітинного раку легені¹
- У пацієнтів з високою експресією PD-L1^{*, 1}
- Застосування препарату Тецентрик у монорежимі¹

Загальна виживаність в групі атезолізумабу та в групі хіміотерапії у пацієнтів із мНДКРЛ з високим рівнем PD-1 експресії^{*, 1}**



Тецентрик[®]. Склад: Діюча речовина: атезолізумаб; 1 флакон (20 мл концентрату для розчину для інфузій) містить 1200 мг атезолізумабу. **Лікарська форма.** Концентрат для розчину для інфузій. Механізм дії. Атезолізумаб є моноклональним антитілом, що блокує ліганд 1 програмованої смерті клітин (PD-L1) та 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 без індукування антипозалежної клітинної цитотоксичності. **Показання. Уротеляльний карцинома:** Лікування дорослих пацієнтів з місцево поширеною або метастатичною уротеляльною карциномою: яким не підходить цисплатиновісна хіміотерапія та у яких пухлина експресує PD-L1 (PD-L1-позитивні імунні клітини, що інфільтрують пухлину, покривають $\geq 5\%$ площі пухлини) або яким не підходить жодна платиновісна хіміотерапія незалежно від рівня експресії PD-L1 пухлиною, або у яких наявне прогресування захворювання під час або після платиновісної хіміотерапії або протягом 12 місяців після неoad'ювантної або ад'ювантної хіміотерапії. **Недрібноклітинний рак легень:** Лікування першої лінії у режимі монотерапії дорослих пацієнтів із метастатичним недрібноклітинним раком легень (НДКРЛ) із високою експресією PD-L1 (PD-L1-забарвлені пухлинні клітини $\geq 50\%$ або PD-L1-забарвлені імунні клітини, що інфільтрують пухлину, покривають $\geq 10\%$ площі пухлини) та без геномних пухлинних аберацій EGFR або ALK. Лікування першої лінії у комбінації з бевацизумабом, паклітакселом та карбоплатином дорослих пацієнтів з метастатичним неплоскоклітинним НДКРЛ без геномних пухлинних аберацій EGFR або ALK. Лікування першої лінії у комбінації з паклітакселом, зв'язаним з білком, та карбоплатином дорослих пацієнтів з метастатичним неплоскоклітинним НДКРЛ без геномних пухлинних аберацій EGFR або ALK. Лікування дорослих пацієнтів з метастатичним НДКРЛ, у яких спостерігається прогресування захворювання під час або після хіміотерапії, що включає препарати платини. У пацієнтів з EGFR- або ALK-геномними 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). **Гепатоцелюлярна карцинома:** Лікування у комбінації з бевацизумабом пацієнтів із неоперабельною або метастатичною гепатоцелюлярною карциномою, які не отримували попередню системну терапію. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до атезолізумабу або будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу. **Рекомендоване дозування** при уротеляльному 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. При ГЦК рекомендоване дозування препарату Тецентрик[®] становить 1200 мг у вигляді внутрішньовенної інфузії, із наступним введенням бевацизумабу в дозі 15 мг/кг у той же день, кожні 3 тижні до прогресування захворювання або виникнення неприйнятної токсичності. **Побічні реакції.** Для пацієнтів, які отримували препарат Тецентрик[®] як монотерапію, найбільш поширеними побічними реакціями ($\geq 20\%$) 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 ($\geq 20\%$) пацієнтів були слабкість/астенія (48%), нудота (38%), алопеція (35%), запор (29%), діарея (28%) та зниження апетиту (27%) та інші. При ГЦК найбільш поширеними побічними реакціями, що призвели до відміни препарату Тецентрик[®] були кровотеча (1,2 %), підвищення рівня трансаміназ або білірубину (1,2 %); інфузійні реакції/синдром вивільнення цитокінів (0,9 %), аутоімунний гепатит (0,6 %) та інші. **Термін придатності.** 3 роки. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник** Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Вурмісверг, 4303 Кайзерсгут, Швейцарія. Інформація 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 №UA/15872/01/01, Зміни внесені Наказом МОЗ України від 9.09.2020 № 2069

¹PD-L1-забарвлені пухлинні клітини $\geq 50\%$ або PD-L1-забарвлені імунні клітини, що інфільтрують пухлину, покривають $\geq 10\%$ площі пухлини
²Хіміотерапія на основі препаратів платини до складу якої входили карбоплатин або цисплатин у комбінації з пеметрекседом або геміцитабіном

1. Roy S, Herbst M.D., et al. N Engl J Med 2020;383:1328–39. DOI: 10.1056/NEJMoa1917346

2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Тецентрик[®], затверджена наказом МОЗ України від 20.03.2017 № 295 реєстраційне посвідчення №UA/15872/01/01. Зміни внесені Наказом МОЗ України від 9.09.2020 № 2069

Матеріал підготовлено за сприянням ТОВ «Рош Україна»

Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників

ТОВ «Рош Україна», м.Київ, 04070, вул. П.Сагайдачного, 33. Тел.: +380 (44) 354 30 40, факс: +380 (44) 354 30 04, www.roche.ua

Повідомити про побічні явища під час лікування лікарським засобом ТОВ «Рош Україна» або пошкодити на якість лікарського засобу ви можете за контактними реквізитами офісу або на електронну адресу ukrainesafety@roche.com.

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

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

M-UA-00000136



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:

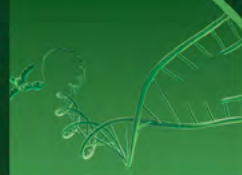
- III стадії, якщо пацієнтам не показана хірургічна резекція або остаточна хіміопроменева терапія, або
- метастатичного захворювання.



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.



Лікування дорослих і дітей з нерезектабельним або метастатичним раком при високій мікросателітній нестабільності (MSI-H) або дефіциті механізмів репарації:



- солідні пухлини, що прогресували при попередньому лікуванні, а також за відсутності вибору альтернативного лікування, або
- колоректальний рак, що прогресував після лікування фторпіримідіном, оксаліплатином та іринотеканом.



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



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



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



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



Для лікування пацієнтів з нерезектабельною або метастатичною меланою.



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



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



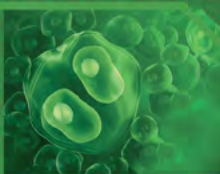
Показаний для лікування пацієнтів з місцево прогресуючою або метастатичною уротеліальною карциною, яким не показана цисплатиновмісна хіміотерапія та коли пухлини експресують PD-L1 (Combine Positive Score (CPS) $\geq$ 10), що підтверджено валідованим тестом, або пацієнтів, яким не підходить будь-яка платиновмісна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



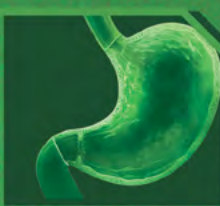
Для пацієнтів з місцево прогресуючою або метастатичною уротеліальною карциною, у яких захворювання прогресувало при проведенні чи після завершення платиновмісної хіміотерапії, або протягом 12 місяців неоад'ювантної чи ад'ювантної платиновмісної хіміотерапії.



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



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



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



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



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





НАДАЙТЕ ВАШИМ ПАЦІЄНТАМ КЛЮЧ ДО ВИЩОГО РІВНЯ ВИЖИВАННЯ***

Кітруда® (KEYTRUDA®)

Склад: діюча речовина: pembrolizumab; 1 мл концентрату містить 25 мг пембролізумабу, 1 флакон (4 мл) концентрату містить 100 мг пембролізумабу. **Допоміжні речовини:** L-гістидин, L-гістидин моногідроксид моногідрат, полісорбат 80, сахароза, вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Концентрат для розчину для інфузій. **Основні фізико-хімічні властивості:** від прозорого до легка 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 L01XC18. **Показання:** Меланома. Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з нерезектабельною або метастатичною меланою. Препарат Кітруда® показаний для ад'ювантної терапії пацієнтів з меланою з ураженням лімфатичної-ної вузла(-ів) після повної резекції. **Недрібноклітинний рак легень.** Препарат Кітруда® у комбінації з хіміотерапією пематрекседом і препаратом платини показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним недрібноклітинним раком легень (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) при відсутності мутацій в гені епідермального фактора росту (EGFR) або кінази анапластичного лімфому (ALK). Препарат Кітруда® у комбінації з карбоплатином та паклітакселом або паклітакселом, зв'язаним з білком, показаний як препарат першої лінії для пацієнтів із метастатичним недрібноклітинним раком легень (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) при відсутності мутацій в гені EGFR або ALK та у разі: III стадії, якщо пацієнтам не показана хірургічна резекція або остаточна хіміопроменева терапія, або метастатичного захворювання. Препарат Кітруда® як монотерапія показаний для лікування пацієнтів із метастатичним NSCLC у разі, коли пухлини експресують PD-L1 (TPS ≥ 1%), що підтверджено валідованим тестом, у разі прогресування захворювання під час або після платиновмісної хіміотерапії. Для пацієнтів з EGFR або ALK геонічними аберраціями, Кітруда® може призначатися після прогресії 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 хіміотерапії на основі платини і прийнятні ще однієї попередньої лінії терапії. **Плоскоклітинний рак голови та шиї.** Препарат Кітруда® у комбінації з платиною та сисплатином (CP) 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 хіміотерапії з препаратами платини. **Класична лімфома Ходжкіна.** Препарат Кітруда® показаний для лікування дорослих і дітей зі стійкою до лікування класичною лімфомою 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 лімфомою (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 цисплатиновмісна хіміотерапія та коли пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 10), що підтверджено валідованим тестом, або пацієнтів, яким не підходить будь-яка платиновмісна хіміотерапія, 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 платиновмісної хіміотерапії, або протягом 12 місяців неад'ювантної чи ад'ювантної платиновмісної хіміотерапії. **Рак з високою мікростателітною нестабільністю.** Препарат Кітруда® показаний для лікування дорослих і дітей з нерезектабельним або метастатичним раком з високою мікростателітною 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 фторпіримідином, оксаліплатином та іринотеканом. **Обмеження застосування:** безпеку та ефективність застосування препарату Кітруда® дітям з раком центральної нервової системи MSI-H не встановлено. **Рак шлунку.** Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з рецидивуючою місцево прогресуючою або метастатичною аденокарциномою 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 хіміотерапії, 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 хіміотерапії, 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 нирково-клітинним раком (Renal Cell Carcinoma, RCC). **Протипоказання.** Тяжка гіперчутливість до діючої речовини (пембролізумаб) або будь-якої допоміжної речовини препарату (див. розділ «Склад»). **Термін придатності.** Невідомий термін придатності. Після приготування розчину для інфузії: 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 8 годин зберігання при кімнатній температурі (не вище 25 °C). При зберіганні у холодильнику перед застосуванням флакони і/або мішки для внутрішньовенних інфузій слід витримати до досягнення препаратом кімнатної температури. **Умови зберігання.** Зберігати в холодильнику при температурі від 2 до 8 °C. Не заморозувати. Зберігати в оригінальній упаковці, в захищеному від світла та недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 4 мл концентрату для розчину для інфузій у флаконі об'ємом 10 мл із безбарвного скла типу I, що містить 100 мг пембролізумабу. По 1 флакону з препаратом в картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Шерінг-Плау Лабо Н. В., Бельгія/Schering-Plough Labo NV, Belgium. Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Індустріпарк 30, Хейст-оп-ден-Берг, 2220, Бельгія/Industriepark 30, Heist-op-den-Berg, 2220, Belgium. **Дата останнього перегляду.** № 1040 від 05.05.2020. **Резстраційне посвідчення:** UA/116203/01/01. Термін дії реєстраційного посвідчення: з 01.08.2017 по 01.08.2022.

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

* Зареєстрована торгова марка Мерк 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 Rodríguez-Abreu, M.D., Andrew G. Robinson, M.D., et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375:1823-1833. 4. Leena Gandhi, M.D., Ph.D., Delvys Rodríguez-Abreu, M.D., Shirish Gadgee, M.B., B.S., et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378: 2078-2092. 5. Bellmunt J., de Wit R., Vaughn D.J., et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2017 Mar 16; 376 (11): 1015-1026. 6. Seiwert T.Y., Burtness B., Mehra R., et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. *Lancet Oncol*. 2016 Jul; 17 (7): 956-965. 7. Robert Chen, Pier Luigi Zinzani, Michelle A. Fanale, et al. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin 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®, Реєстраційне посвідчення № UA/116203/01/01, Наказ МОЗ № 1040 від 05.05.2020 року, Термін дії реєстраційного посвідчення: з 01.08.2017 по 01.08.2022 року.



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

Цей матеріал призначений виключно для фахівців охорони здоров'я.
Для розповсюдження/демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів та для розміщення в спеціалізованих медичних виданнях.
UA-KEY-00057
Матеріал затверджений: травень 2020.
Матеріал придатний до: травень 2021.

Якщо у Вас виникли питання з медичної інформації про продукти компанії MSD, напишіть нам: medinfo@merck.com.
Для повідомлення про небажані явища при застосуванні лікарських засобів компанії MSD зателефонуйте нам +38 044 393 74 80 або напишіть pharmacovigilance.ukraine@merck.com.
Авторські права © [2020] ТОВ «МСД Україна». Всі права захищені.



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.



Можливості імунотерапії при рецидивуючій/рефрактерній лімфомі Ходжкіна

У рамках XII Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні підходи до діагностики та лікування лімфопроліферативних захворювань», яка відбулася 1-2 жовтня в онлайн-форматі, провідні українські фахівці та науковці із зарубіжжя обговорювали найновіші досягнення у лікуванні пацієнтів з лімфомами. У вступному виступі завідувачка науково-дослідного відділення хіміотерапії гемобластозів та ад'ювантних методів лікування Національного інституту раку (м. Київ), доктор медичних наук, професор Ірина Анатоліївна Крячок зазначила про збільшення показників 5-річної виживаності хворих на лімфому, що демонструє високу ефективність впровадження нових терапевтичних підходів. Одна із програмних доповідей І.А. Крячок була присвячена імунотерапії лімфоми Ходжкіна.

— Новою стратегією лікування при В-клітинних лімфомах є імунотерапія, яка включає застосування протипухлинних ДНК-вакцин, білкових вакцин, вакцин на основі дендритних клітин, CAR-T-cells терапії, інгібіторів імунних контрольних точок.

Відкриття інгібіторів імунних контрольних точок стало справжнім проривом у лікуванні онкологічних пацієнтів, за що у 2018 р. Джеймсу Еллісону (США) і Тасуку Хондзе (Японія) було присуджено Нобелівську премію в галузі фізіології та медицини. Науковці незалежно один від одного вивчали різні білки — цитотоксичний Т-лімфоцитасоційований антиген 4 (CTLA-4) та рецептор програмованої клітинної смерті 1 (PD-1). Механізм пригнічення імунних контрольних точок ліг в основу активного вивчення ефективності нового класу імунотерапевтичних засобів у лікуванні багатьох злоякісних новоутворень. Лише для пембролізумабу зареєстровано близько 1000 клінічних досліджень, які стосуються його використання при різних онкологічних захворюваннях, зокрема і лімфомі Ходжкіна (ЛХ).

У нормі пухлинні клітини розпізнаються та знищуються імунною системою, зокрема активними Т-клітинами, тобто спрацьовує механізм протипухлинного імунітету. Якщо пухлинна клітина набуває здатності ставати невидимою для імунної системи, розвивається захворювання. Завдяки новим дослідженням вдалося з'ясувати, що PD-1 є основним сигнальним шляхом імунних контрольних точок, який бере участь у пригніченні Т-клітинної імунно-опосередкованої відповіді. Пухлинні клітини можуть пригнічувати Т-клітинну активність, використовуючи шлях контрольної точки PD-1 завдяки експресії лігандів PD-1 (PD-L1) та PD-2 (PD-L2). Ліганди з'єднуються з PD-1 на Т-клітинах, що призводить до їх дезактивації. Доведено, що при ЛХ має значення PD-1 шлях ослаблення протипухлинної відповіді.

Пембролізумаб (Кітруда®) — гуманізоване моноклональне антитіло, яке блокує зв'язування рецептора PD-1 з PD-L1 та PD-L2. Таким чином лікарський засіб зупиняє шлях PD-1 опосередкованого пригнічення імунної відповіді. Згідно з останніми рекомендаціями Національної онкологічної мережі США (NCCN 2020, версія 2), для лікування хворих на ЛХ використовують лише два інгібітори контрольних точок — ніволумаб (не зареєстрований в Україні) та пембролізумаб.

Ніволумаб застосовується для лікування дорослих пацієнтів з рецидивом або прогресуванням ХЛ після перенесеної

аутологічної трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК), або терапії брентуксимабу ведотином (БВ), або 3-ї лінії системної терапії, яка включає аутологічну ТГСК. Показаннями для застосування пембролізумабу є рефрактерна ЛХ у дітей і дорослих, а також рецидив захворювання після 3 попередніх ліній терапії.

Вищенаведені рекомендації базуються на результатах низки клінічних досліджень: Keynote-013 (I фаза), Keynote-087 (II фаза), Keynote-204 (III фаза).

Keynote-013 (Ib фаза)

У дослідженні вивчали ефективність пембролізумабу для лікування класичної ЛХ, мієлодиспластичного синдрому, множинної мієломи, дифузної В-великоклітинної лімфоми, фолікулярної лімфоми, первинної медіастинальної В-великоклітинної лімфоми. У когорті ЛХ (n=31) увійшли пацієнти, у яких стався рецидив після лікування БВ або після аутологічної ТГСК, а також хворі з ЛХ, рефрактерною до БВ, пацієнти, яким неможливо провести аутологічну ТГСК. Пацієнти отримували пембролізумаб у дозі 10 мг/кг маси тіла в/в через кожні 2 тижні протягом 2 років або до прогресування захворювання чи виникнення непереносимої токсичності. Первинними кінцевими точками дослідження були повна відповідь (ПВ), безпека, вторинними кінцевими точками — об'єктивна відповідь (ОВ), тривалість відповіді (ТВ), виживаність без прогресування (ВБП) і загальна виживаність (ЗВ).

Результати Keynote-013. За даними сліпого незалежного центрального оцінювання частота ОВ склала 58% (95% довірчий інтервал — ДІ — 39-76), ПВ — 19% (95% ДІ 8-38), ЧВ — 39% (95% ДІ 22-58). Медіана застосування препарату становила 18 циклів. У 94% пацієнтів відповідь на терапію

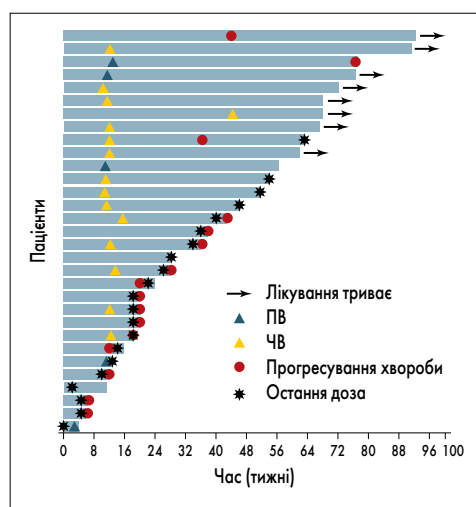


Рис. 1. Відповідь на лікування пембролізумабом і тривалість терапії у дослідженні Keynote-013

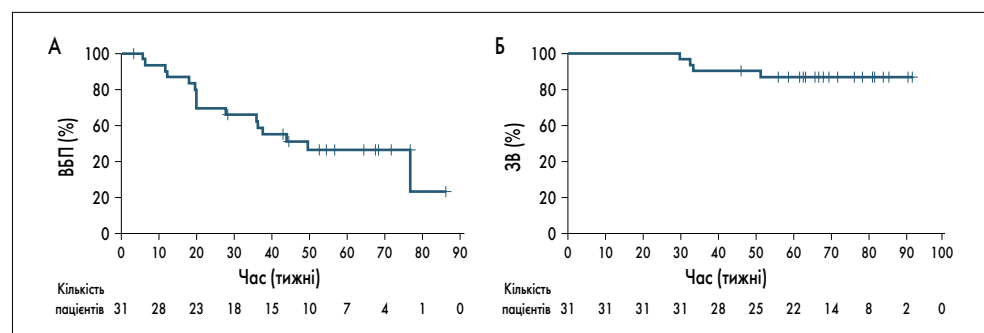


Рис. 2. ВБП (А) та ЗВ (Б) у дослідженні Keynote-013

фіксували протягом 5 міс. Із 18 пацієнтів, у яких досягнуто ПВ або ЧВ, 7 хворих закінчили 2-річний курс лікування, 11 — залишалися в ремісії, у 7 пацієнтів відбулося прогресування захворювання з медіаною 14 міс від початку лікування (рис. 1). У ході підгрупового аналізу виявлено, що у пацієнтів з первинно рефрактерною ЛХ (n=13) частота ОВ склала 62%, ПВ — 31%, у хворих з не первинно рефрактерним захворюванням — 56 і 11% відповідно. Медіана ВБП становила 11,4 міс (6-місячна ВБП — 66%, 12-місячна ВБП — 48%), медіана ЗВ не досягнута (6-місячна ЗВ — 100%, 12-місячна ЗВ — 87%; рис. 2). Найчастішими побічними явищами (ПЯ), асоційованими з терапією, були гіпотиреозидизм, діарея, пневмоніт, нудота, втома, задишка (P. Armand et al., 2016).

Keynote-087 (II фаза)

У дослідженні вивчали ефективність пембролізумабу в дозі 200 мг через кожні 2 тижні у трьох групах пацієнтів. До 1-ї групи (n=69) увійшли хворі на рефрактерну/рецидивуючу класичну ЛХ з прогресуванням захворювання після аутологічної ТГСК і подальшою терапією БВ; 2-га група (n=81) — пацієнти з рефрактерною/рецидивуючою класичною ЛХ, у яких була неефективна резервна хіміотерапія та терапія БВ та яким неможливо провести аутологічну ТГСК; 3-тя група (n=60) — хворі на рефрактерну/рецидивуючу класичну ЛХ, у яких аутологічна ТГСК була неефективною та які не отримували БВ після трансплантації. Первинною кінцевою точкою була ОВ (сліпе незалежне центральне оцінювання), вторинні кінцеві точки — ОВ (оцінка дослідників), ТВ, ВБП та ЗВ.

Результати Keynote-087. ОВ у всіх когортах склала 69% (95% ДІ 62,3-75,2), ПВ — 22,4% (95% ДІ 16,9-28,6), ЧВ — 46,7% (95% ДІ 39,8-53,7; рис. 3). Медіана застосування

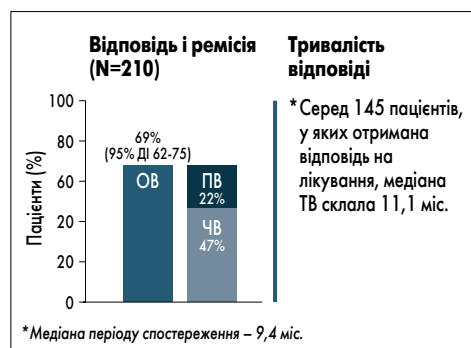


Рис. 3. Відповідь на лікування пембролізумабом у дослідженні Keynote-087

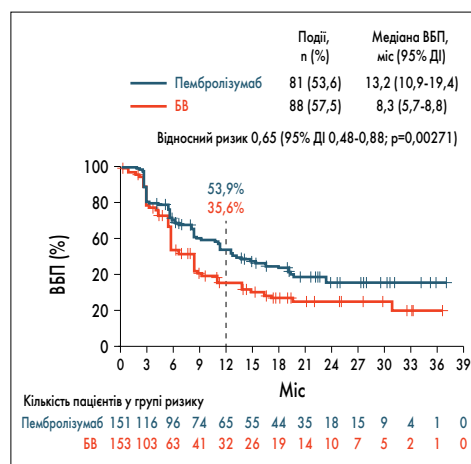


Рис. 4. ВБП у дослідженні Keynote-204



І.А. Крячок

препарату становила 13 циклів, середній час до досягнення відповіді на терапію — 2,7 міс (95% ДІ 2,1-8,3 міс). ТВ понад 6 міс спостерігалася у 82,2% пацієнтів. Серед 145 хворих, у яких отримана відповідь на терапію пембролізумабом, медіана ТВ становила 11,1 міс (R. Chen et al., 2017). Через 3 роки спостереження ТВ зберігалася у всіх групах і була найвищою у пацієнтів 1-ї групи. Медіана ВБП не досягнута у всіх пацієнтів з ПВ. У хворих із ЧВ медіана ВБП становила 13,8 міс (95% ДІ 1,20-22,1), у пацієнтів зі стабілізацією захворювання — 10,9 міс (95% ДІ 5,6-11,1). Медіана ЗВ не була досягнута у жодній групі хворих. Найчастішими ПЯ були гіпотиреозидизм, лихоманка, втома, висип, діарея, головний біль, нудота, кашель, нейтропенія (R. Chen et al., 2019).

Keynote-204 (III фаза)

У дослідженні порівнюють ефективність пембролізумабу та БВ у пацієнтів із рецидивуючою/рефрактерною ЛХ (закінчення дослідження заплановано на грудень 2023 р.). 300 пацієнтів рандомізовані на дві групи: групу пембролізумабу (по 200 мг через кожні 3 тижні) та БВ (1,8 мг/кг через кожні 3 тижні). Усього передбачено проведення 35 циклів терапії по 3 тижні.

Первинними кінцевими точками дослідження є ВБП і ЗВ, вторинна кінцева точка — ОВ.

Попередні результати Keynote-204. При попередньому аналізі медіани ВБП отримано значно вищі показники у групі пембролізумабу порівняно з групою БВ — 13,2 (95% ДІ 10,9-19,4) та 8,3 міс (95% ДІ 5,7-8,8) відповідно. Рівень 12-місячної ВБП становить 53,9% у групі пембролізумабу та 35,6% у групі БВ (рис. 4). Також відмічена різниця ОВ: 65,6% (95% ДІ 57,4-73,1) у групі пембролізумабу та 54,2% (95% ДІ 46,0-62,3) — БВ.

Як і в попередніх дослідженнях, найчастішими ПЯ, пов'язаними з прийомом пембролізумабу, були гіпотиреозидизм, лихоманка, втома, висип, нудота. При застосуванні БВ частіше виникали периферична нейропатія, сенсорна нейропатія, а також нудота, втома, рідше розвивалися висип, лихоманка. У пацієнтів, які приймали пембролізумаб, частіше виявляли імунно-опосередковані ПЯ (гіпотиреозидизм, гіпертиреозидизм, пневмоніт), які у більшості випадків були 1-2 ступенів тяжкості (J. Kuruvilla et al., 2020).

Отже, у пацієнтів з рецидивуючою/рефрактерною ЛХ, у яких виник рецидив після ТГСК або які не були кандидатами для ТГСК, лікування пембролізумабом сприяло істотному покращенню ВБП порівняно з БВ. У пацієнтів, які отримували пембролізумаб, виявляли більш стійку відповідь, ніж при застосуванні БВ. Таким чином, пембролізумаб рекомендований для лікування дорослих і дітей з рефрактерною ЛХ, а також осіб з рецидивом хвороби після застосування попередніх 3 та більше ліній терапії.

Підготувала Ілона Цюпа

Доведений та передбачуваний захист¹



Наявність
мультидозового
флакона²



Висока ефективність
та безпека, що доведено
клінічними дослідженнями¹



Шприц-доза
з захисною
системою голки³



SANOFI

Інформація про препарат КЛЕКСАН®, розчин для ін'єкцій, 10 000 анти-Ха МО/мл: по 0,2 мл, 0,4 мл, 0,8 мл у шприц-дозі із захисною системою голки, РП № UA/7182/01/01, зміни затверджено Наказом МОЗ України №978 від 26.04.2019; КЛЕКСАН®300, розчин для ін'єкцій, 10 000 анти-Ха МО/мл: по 3 мл в багатодозовому флаконі, РП № UA/10143/01/01, зміни затверджено Наказом МОЗ України №1655 від 22.07.2019.

Склад. Діюча речовина: еноксапарин; 1 мл розчину містить еноксапарину натрію 10 000 анти-Ха МО, що еквівалентно еноксапарину натрію 100 мг; 1 шприц-доза містить 2000 МО анти-Ха/0,2 мл, що еквівалентно еноксапарину натрію 20 мг, або 4000 МО анти-Ха/0,4 мл, що еквівалентно еноксапарину натрію 40 мг, або 8000 анти-Ха МО/0,8 мл, що еквівалентно 80 мг еноксапарину натрію. Допоміжна речовина: вода для ін'єкцій (і спирт бензиловий в КЛЕКСАН®300). Еноксапарин натрію – це біологічна речовина, яку отримують шляхом лужної деполімеризації бензилового ефіру гепарину, який походить зі слизової оболонки кишечника свиней. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Антитромботичні засоби. Група гепарину. Код АТХ B01A B05. **Показання.** Препарат показаний для застосування дорослим для: профілактики венозних тромбоемболічних (ВТЕ) ускладнень у хірургічних пацієнтів з помірним та високим ризиком, особливо у пацієнтів, які підлягають ортопедичним або загально хірургічним оперативним втручанням, в тому числі оперативним втручанням з приводу онкологічних захворювань. Профілактики ВТЕ ускладнень у терапевтичних пацієнтів з гострими захворюваннями (такими як гостра серцева недостатність, дихальна недостатність, тяжкі інфекції або ревматичні захворювання) та зниженою рухливістю, які мають підвищений ризик виникнення венозної тромбоемболії. Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ) та тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), за винятком випадків ТЕЛА, при яких може бути необхідним проведення тромболітичної терапії або хірургічного втручання. Профілактики утворення тромбів у екстракорпоральному кровообігу під час гемодіалізу. При гострому коронарному синдромі: для лікування нестабільної стенокардії та інфаркту міокарда без підйому сегмента ST (NSTEMI), у комбінації з пероральним прийомом ацетилсаліцилової кислоти; для лікування гострого інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST (STEMI), в тому числі у пацієнтів, яким планується медикаментозне лікування або подальше черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до еноксапарину натрію, гепарину або його похідних, в тому числі інших низькомолекулярних гепаринів, або до будь-якої з допоміжних речовин. Наявність в анамнезі імунітопосередкованої гепариніндукованої тромбоцитопенії у межах останніх 100 днів за наявності циркулюючих антитіл. Активна клінічно значуща кровотеча і стани з високим ризиком виникнення кровотечі, в тому числі нещодавно перенесений геморагічний інсульт, виразка шлунково-кишкового тракту, присутність злоякісного новоутворення з високим ризиком кровотечі, нещодавно перенесене оперативне втручання на головному мозку, спинному мозку або очях, відоме або підозрюване варикозне розширення вен стравоходу, артеріовенозні мальформації, судинні анеризми або серйозні вади розвитку інтраспінальних або інтрацеребральних судин. Спінальна або епідуральна анестезія або локорегіонарна анестезія, якщо еноксапарин натрію використовувався для лікування у межах попередніх 24 годин. Додатково для КЛЕКСАН®300: підвищена чутливість до бензилового спирту; з огляду на вміст бензилового спирту еноксапарин натрію у формі випуску в багатодозових флаконах не повинен призначатися новонародженим та недоношеним новонародженим. **Спосіб застосування та дози.** Препарат не можна вводити внутрішньов'язово. Для профілактики венозних тромбоемболічних ускладнень після оперативних втручань, лікування ТГВ і ТЕЛА, лікування нестабільної стенокардії та NSTEMI еноксапарин натрію слід вводити шляхом п/ш ін'єкцій. Для лікування гострого STEMI застосування препарату слід розпочинати з однократної в/в болюсної ін'єкції з подальшим негайним п/ш введенням. Для профілактики утворення тромбів у екстракорпоральному кровообігу під час гемодіалізу препарат вводиться у артеріальну лінію діалізного контуру. Див. повну інструкцію для медичного застосування препарату. **Побічні реакції.** Дуже часто: підвищення рівнів печінкових ферментів (головним чином рівнів трансаміназ більш ніж у 3 рази від верхньої межі норми). Часто: геморагічні явища, геморагічна анемія, тромбоцитопенія, тромбоцитоз, алергічна реакція; головний біль; кропив'янка, свербіння, еритема; гематома у місці ін'єкції, біль у місці ін'єкції, інша реакція у місці ін'єкції (наприклад набряк, крововилив, гіперчутливість, запалення, об'ємне утворення, біль або інші реакції). **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Еноксапарин слід призначати вагітним лише у разі встановлення лікарем чіткої потреби у такому лікуванні. За вагітними жінками, які отримують еноксапарин, необхідно здійснювати ретельне спостереження щодо виникнення ознак кровотечі або надмірної антикоагулянтної дії, а також потрібно застерегти таких пацієнок про ризик геморагічних явищ. Всмоктування еноксапарину при пероральному прийомі є малоімовірним, тому його можна застосовувати під час годування груддю. **Діти.** Безпека та ефективність застосування еноксапарину наразі не встановлені. КЛЕКСАН®300 містить бензиловий спирт і не повинен застосовуватися у новонароджених та у недоношених новонароджених. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією. Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

1. Iqbal Z., Cohen M. Enoxaparin: a pharmacologic and clinical review. Expert Opin Pharmacother. 2011 May;12(7):1157-70.

2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу КЛЕКСАН®, 10 000 анти-Ха МО/мл: по 3 мл в багатодозовому флаконі, РП № UA/10143/01/01, зміни затверджено Наказом МОЗ України №1655 від 22.07.2019

3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу КЛЕКСАН®, розчин для ін'єкцій, 10 000 анти-Ха МО/мл: по 0,8 мл у шприц-дозі із захисною системою голки, РП № UA/7182/01/01; по 0,2 мл, або 0,4 мл у шприц-дозі із захисною системою голки, РП № UA/7182/01/01, зміни затверджено Наказом МОЗ України №978 від 26.04.2019.

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна». Київ, 01033, вул. Жиланська, 48-50а, тел.: +380 (44) 354 20 00. www.sanofi.ua

SAUA.ENO.18.02.0087(1)a (6 December 2019)

З М І С Т

ОНКОЛОГІЯ

FDA затвердило застосування лікарського засобу Тецентрик® (Roche) у комбінації з препаратом Авастин® для лікування неоперабельної або метастатичної ГЦК	7
Тецентрик® у першій лінії лікування PD-L1-позитивного недрібноклітинного раку легені: дані дослідження IMpower110	9
Медична лабораторія CSD: експертна лабораторна діагностика – основа ефективної терапії онкологічних захворювань і персоналізованої медицини	11
Пухлинне мікрооточення: досягнення у боротьбі з пухлинами	15
Сучасна концепція ведення пацієнтів з HR+/HER2- раком грудної залози з позицій останніх рандомізованих плацебо-контрольованих клінічних досліджень	17-18
І.І. Смоланка, М.Б. Єрмаков, К. Зінгер та ін.	
Найважливіші досягнення в лікуванні солідних пухлин	19-21
Я.В. Шпарик	
Бригатиніб в лікуванні немелкоклеточного рака легкого	23
Мультидисциплінарний конгрес онкології та дерматології – нова платформа для обміну досвідом	31-33
О.О. Ковальов, С.І. Коровін та ін.	
Окремі аспекти системної терапії у пацієнтів з меланою шкіри	35-37
За клінічними настановами NCCN (версія 4.2020 від 1 вересня 2020 р.)	
Инфузионная терапия онкологических больных	42-43
Ю.Ю. Кобеляцкий	

ОНКОГЕМАТОЛОГІЯ

Можливості імунотерапії при рецидивуючій/рефрактерній лімфомі Ходжкіна	5
І.А. Крячок	
Терапевтичні можливості при рецидивуючій і рефрактерній множинній мієломі	25
А. Юрчишин	
Українські та міжнародні експерти про ведення пацієнтів з лімфопроліферативними захворюваннями	26-27
І.А. Крячок, С.В. Клименко, П. Мейндерс та ін.	
Світові тенденції у лікуванні множинної мієломи	38-39
Д. Сан-Мігель, М.-В. Матеос, І.А. Крячок	
Сучасні підходи до діагностики та лікування лімфопроліферативних захворювань	45-46
І.А. Крячок, Л.В. Михальська, І.Б. Титоренко та ін.	

ГЕМАТОЛОГІЯ

Значення ультрасонографії у діагностиці гемофілічних артропатій	13-14
А.С. Кались, А.Р. Горак	

ОНКОГІНЕКОЛОГІЯ

Стратегія ведення пацієнток із вперше виявленим раком яєчника	29-30
А.Б. Вінницька, С.В. Байдо	

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Тромбопрофілактика в онкології: дані доказової медицини	8
Медикаментозно-індуковані ураження печінки в онкології	41
І.М. Скрипник	
Емпірична протигрибкова терапія у дорослих і дітей із фебрильною нейтропенією	47

РЕЛІЗ

FDA затвердило застосування лікарського засобу Тецентрик® (Roche) у комбінації з препаратом Авастин® для лікування неоперабельної або метастатичної ГЦК

2 червня цього року Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) затвердило застосування атезоліумабу у поєднанні з бевацизумабом (Тецентрик® та Авастин®, F. Hoffmann – La Roche/Genentech) для лікування пацієнтів з неоперабельною або метастатичною гепатоцелюлярною карциномою (ГЦК), які не отримували попередньої системної терапії.

ГЦК – це агресивне злоякісне новоутворення, яке є однією з найчастіших причин смерті від раку у всьому світі. Щороку у світі реєструють близько 750 тис. нових випадків ГЦК (більшість із них – в Азії). У США та країнах Європи також спостерігається тенденція до збільшення таких хворих. Зазвичай ГЦК розвивається в осіб із цирозом печінки на тлі вірусного гепатиту В або С, алкогольної хвороби печінки.

Терапевтичні можливості при ГЦК є обмеженими, тому, як зазначив медичний директор і голова глобального підрозділу з розробки медичних засобів компанії Roche Леві Гаруей, затвердження FDA лікарського засобу Тецентрик® у комбінації з препаратом Авастин® створило нову імунотерапевтичну опцію для лікування хворих на неоперабельну або метастатичну ГЦК.

Професор медицини Медичної школи Девіда Геффена при Каліфорнійському університеті Річард Фінн сказав: «Отримані результати дослідження IMbrave150 змінили уявлення про ведення пацієнтів із запущеним раком печінки, який характеризується високою смертністю та обмеженими можливостями 1-ї лінії терапії. Вперше за довгий час у нашому розпорядженні є схема з добрим профілем безпеки, яка дозволяє покращити контроль перебігу захворювання, збільшити показники виживаності порівняно з сорафенібом, який входить до 1-ї лінії терапії пацієнтів з ГЦК із 2007 р.»

Розгляд заявки відбувався за ініціативи проекту FDA Orbis в рамках пілотної програми Real-Time Oncology Review (RTOR). У рамках пілотної програми RTOR, який спрямований на полегшення процедури затвердження та забезпечення швидшого доступу до ефективного лікування, наскільки це можливо, FDA швидко розглянуло та затвердило заявку.

Схвалення лікарського засобу Тецентрик® для лікування ГЦК* базується на результатах дослідження III фази IMbrave150, у якому порівнювали ефективність та безпечність комбінації атезоліумабу (1200 мг в/в) + бевацизумабу (15 мг/кг маси тіла в/в) через кожні 3 тижні (21-денний цикл) та сорафенібу (400 мг 2 р/д перорально) у пацієнтів з метастатичною та/або неоперабельною ГЦК, що раніше не отримували системної терапії. У групі атезоліумабу + бевацизумабу (n=336) медіана виживаності без прогресування (ВБП) становила 6,8 міс (95% довірчий інтервал – ДІ – 5,8-8,3), у групі сорафенібу (n=165) – 4,3 міс (95% ДІ 4,0-5,6; відносний ризик 0,59; 95% ДІ 0,47-0,76; p<0,0001); 6-місячна ВБП склала 54,5 та 37,2% відповідно. Загальна виживаність (ЗВ) була значно довшою при застосуванні комбінації атезоліумабу + бевацизумабу; 6-місячна та 12-місячна ЗВ у групі атезоліумабу + бевацизумабу становила 84,8% (95% ДІ 80,9-88,7) та 67,2% (95% ДІ 61,3-73,1) відповідно, у групі сорафенібу – 72,2% (95% ДІ 65,1-79,4) та 54,6% (95% ДІ 45,2-64,0). Побічні ефекти 3 або 4 ступеня мали місце у 56,5% з 329 пацієнтів, які отримали принаймні одну дозу атезоліумабу з бевацизумабом, та у 55,1% із 156 пацієнтів, які отримали принаймні одну дозу сорафенібу. Гіпертензія 3 або 4 ступеня спостерігалася у 15,2% пацієнтів групи атезоліумабу + бевацизумабу; однак інші токсичні ефекти 3-4 ступеня були рідкісними (R.S. Finn et al., 2020).

<https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2020-06-02.htm>

*Неоперабельна або метастатична ГЦК є показанням до застосування препарату Тецентрик® у комбінації з бевацизумабом в Україні.

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

перенесений

на квітень-травень 2021 року

Оргкомітет конференції: тел. (044) 257-40-49, (044) 257-21-62, (050) 410-83-00
Безносенко Андрій Петрович (HIP)

Тромбопрофілактика – важливий напрям лікування хворих на рак, особливо осіб із високим ризиком. Обмеженість рутинного застосування антикоагулянтів зумовлена ризиком розвитку кровотечі та тромбоцитопенії, проте у відібраній категорії онкологічних хворих використання цих засобів є ефективним для запобігання ВТЕ. Пропонуємо читачам ознайомитися з результатами клінічних досліджень і метааналізу, які демонструють користь тромбопрофілактики (зокрема застосування низькомолекулярного гепарину) в онкологічних хворих.

Тромбопрофілактика в онкології: дані доказової медицини

Венозна тромбоемболія (ВТЕ) розвивається у 4-20% хворих на рак і є частою причиною смерті цих пацієнтів. В осіб з онкопатологією ризик розвитку ВТЕ у 4-7 разів вищий, ніж у загальній популяції (I. Ben-Aharon et al., 2014; J.W. Blom et al., 2005; J.A. Heit et al., 2000). ВТЕ є причиною низки негативних наслідків: збільшення тривалості перебування хворого у стаціонарі, витрат на лікування, порушення режиму протипухлинного лікування тощо. Крім того, рівень виживаності онкологічних пацієнтів з ВТЕ є втричі меншим, ніж у хворих без ВТЕ (H.T. Sorensen et al., 2000).

Ефективність і безпека тромбопрофілактики в онкологічних хворих: систематичний огляд та метааналіз

З метою визначення користі заходів з тромбопрофілактики в онкологічних пацієнтів, котрим проведено хіміотерапію або хірургічне лікування, проаналізовано масив досліджень Кокранівської бібліотеки, баз даних EMBASE, MEDLINE, EBSCOhost та інтернет-платформи Web of Science, опублікованих до травня 2018 р.

Загалом було виявлено 33 дослідження, у яких взяли участь 11 942 хворих на рак. Тромбопрофілактичні заходи включали пероральне та парентеральне застосування антикоагулянтів (у тому числі еноксапарину) та механічні методи (пневматична компресія). У хворих на рак, які перенесли хірургічне втручання, призначення тромбопрофілактики асоціювалось із тенденцією до зменшення частоти ВТЕ (відносний ризик – ВР – 0,51; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,32-0,81) та тромбозу глибоких вен (ТГВ; ВР 0,53; 95% ДІ 0,33-0,87). Серед онкологічних хворих, які отримували хіміотерапію, проведення заходів з тромбопрофілактики сприяло зменшенню частоти розвитку ВТЕ, ТГВ і тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) порівняно з відсутністю тромбопрофілактики (ВР 0,54; 95% ДІ 0,40-0,73; ВР 0,47; 95% ДІ 0,31-0,73; ВР 0,51; 95% ДІ 0,32-0,81 відповідно). Що стосується частоти виникнення тяжких кровотеч, не виявлено істотної різниці між пацієнтами, що отримували/не отримували тромбопрофілактику, а також між хворими, які пройшли хірургічне лікування чи хіміотерапію (ВР 2,35; 95% ДІ 0,74-7,52; $p=0,1482$; ВР 1,30; 95% ДІ 0,93-1,83; $p=0,1274$ відповідно).

Таким чином, результати метааналізу показали, що проведення тромбопрофілактики у хворих на рак асоціюється із зменшенням частоти випадків ВТЕ та ТГВ, не підвищуючи при цьому ризик виникнення тяжкої кровотечі.

M. Liu, G. Wang, Y. Li et al. Ther Adv Med Oncol. 2020; 12: 1-16.

Профілактика післяопераційної венозної тромбоемболії після езофагектомії шляхом використання еноксапарину: результати проспективного обсерваційного дослідження ефективності та безпеки

Частота ВТЕ після виконання езофагектомії є значно вищою, ніж після інших оперативних втручань з приводу раку органів шлунково-кишкового тракту. Раніше була встановлена ефективність і безпека еноксапарину для профілактики ВТЕ після ортопедичних, абдомінальних, тазових операцій, однак досліджень щодо користі цього лікарського засобу для профілактики ВТЕ після езофагектомії поки немає. Тому група вчених поставила перед собою мету визначити користь еноксапарину для профілактики ВТЕ після виконання езофагектомії. У дослідженні взяли участь 30 пацієнтів, яким було проведено хірургічне лікування з приводу раку стравоходу з квітня 2015 по жовтень 2016 р. У післяопераційний період (2-11 днів після хірургічного втручання) пацієнти отримували еноксапарин у дозі 2 000 ОД 2 рази на добу.

Первинною кінцевою точкою дослідження було визначення кількості випадків ВТЕ. Крім того, вчені оцінювали частоту виникнення побічних ефектів, пов'язаних із застосуванням еноксапарину або хірургічним лікуванням. Для моніторингу тромбоемболічних ускладнень проводилася комп'ютерна томографія з контрастуванням.

Під час застосування еноксапарину в одного (3,3%) пацієнта верифікували ТЕЛА, у 2 (6,7%) – ТГВ, після лікування ще в одного хворого виникла ТЕЛА та у 4 – ТГВ. Усі тромбоемболічні ускладнення мали безсимптомний перебіг. Що стосується небажаних явищ, пов'язаних із прийомом

еноксапарину, було зареєстровано 4 випадки незначної кровотечі, яка не потребувала припинення терапії.

Автори дійшли висновку, що застосування еноксапарину у пацієнтів після виконання езофагектомії може запобігти виникненню ВТЕ та є безпечним методом профілактики.

N. Yoshida, Y. Baba, Y. Miyamoto et al. Ann Surg Oncol. 2018 Aug; 25(8): 2434-2440.

Результати одноцентрового проспективного рандомізованого контрольованого дослідження III фази щодо користі еноксапарину у профілактиці ВТЕ після езофагектомії

У дослідження було включено 73 хворих на рак стравоходу, яким виконано езофагектомію. Пацієнти були розділені на 2 групи: групу Е (n=42), котра як тромбопрофілактику отримувала еноксапарин, та групу К (n=31), учасники якої для профілактики ВТЕ застосовували змінну пневматичну компресію. Кінцевими точками дослідження були оцінка ефективності еноксапарину, частота випадків кровотеч та активність анти-Ха у групі Е.

У групі Е не спостерігалось жодного випадку ТГВ, у той час як у групі К 7 (22,6%) пацієнтів мали це ускладнення ($p=0,002$). На 8-й день профілактики рівень розчинних фібрин-мономерних комплексів був значно нижчим у групі Е порівняно з групою К ($p<0,001$). На 2-й, 8 та 15-й день рівень D-димеру також був нижчим у групі Е ($p=0,008$; $p<0,001$; $p<0,001$ відповідно).

Таким чином, результати дослідження показали, що застосування еноксапарину дозволяє знизити частоту ВТЕ у хворих, які перенесли езофагектомію з приводу раку стравоходу.

Y. Tanaka, A. Yamada, Sh. Hirata et al. Anticancer research. 2019; 39: 2615-2625.

Ефективність і безпека низькомолекулярного гепарину для профілактики венозної тромбоемболії після виконання лапароскопічних операцій з приводу злоякісних пухлин органів шлунково-кишкового тракту у японських пацієнтів: багатоцентрове відкрите проспективне рандомізоване дослідження

З лютого 2013 по січень 2017 р. у дослідження включено 400 пацієнтів, які були розподілені на дві групи: в контрольній групі (n=201) використовували лише фізичні методи профілактики, в групі комбінованої терапії (n=199) разом з фізичними методами застосовували еноксапарин у дозі 2000 ОД 2 рази на добу протягом 7 днів. Діагноз ВТЕ встановлювали на основі даних КТ з контрастуванням або ультрасонографії (проводилися при наявності симптомів ВТЕ або рівні D-димеру 10 мкг/мл).

У ході дослідження ВТЕ виникла у 1,2 та 4,0% пацієнтів групи комбінованої терапії та контрольної групи відповідно (відношення шансів 0,3; 95% ДІ 0,03-1,53), при цьому ТЕЛА розвинулася лише в контрольній групі. В обох групах не зафіксовано жодного випадку серйозної кровотечі. Дослідники виділили фактори, що впливають на ризик виникнення ВТЕ. Вищий ризик тромбоемболічних ускладнень мали хворі, які перенесли тривале оперативне втручання. Водночас особи чоловічої статі та пацієнти з ранніми стадіями раку мали нижчий ризик розвитку ВТЕ. Автори дійшли висновку, що застосування еноксапарину може бути корисним у пацієнтів з такими факторами ризику ВТЕ: тривале оперативне втручання, жіноча стать, запущені форми раку.

T. Obitsu, N. Tanaka, A. Oyama et al. J Am Coll Surg. 2020 Aug 19; S1072-7515(20)32096-2.

Безпека тривалої антикоагулянтної терапії в онкологічних пацієнтів із метастазами в головному мозку

Прийнято вважати, що застосування антикоагулянтної терапії у пацієнтів із метастазами в головному мозку асоціюється з підвищеним ризиком виникнення внутрішньочерепних крововиливів (ВЧК), однак дані, які б це підтверджували, обмежені. Тому автори дослідження поставили за мету визначити зв'язок між виникненням ВЧК і застосуванням тривалої антикоагулянтної терапії у цієї категорії хворих.

Загалом проаналізовано історії хвороби 125 пацієнтів з метастазами в головному мозку, з яких 64 (51,2%) хворіли на недрібноклітинний рак легені. Під тривалою антикоагулянтною терапією визначали застосування антикоагулянтів >1 міс в амбулаторних умовах. У 12 (9,6%) зі 125 пацієнтів розвинулися ВЧК, які не залежали від локалізації первинної пухлини і кількості метастатичних вогнищ у головному мозку. Вплив антикоагулянтної терапії на частоту виникнення ВЧК не виявлений: 8 (11,94%) із 67 осіб з ВЧК отримували тривалу антикоагулянтну терапію, 4 (6,9%) із 58 – ні ($p=0,33$). Загалом частота ВЧК не залежала від методу лікування основного захворювання, однак у пацієнтів, котрі перенесли променеву терапію всього головного мозку та стереотаксичну радіохірургію, ймовірність ВЧК була вищою (4 із 15; 26,67%). У пацієнтів, які отримували еноксапарин, не спостерігалось різниці у частоті розвитку ВЧК при застосуванні препарату 1 чи 2 рази на добу ($p=1,0$).

Таким чином, тривала антикоагулянтна терапія у пацієнтів з метастазами в головному мозку не асоціюється зі збільшенням частоти ВЧК.

H. Horstman, J. Gruhl, L. Smith et al. Med Oncol. 2018 Mar 1; 35(4): 43.

Тромбопрофілактика еноксапарином з урахуванням дози у госпіталізованих онкологічних хворих: рандомізоване подвійне сліпе багатоцентрове дослідження II фази

Рекомендація щодо рутинної тромбопрофілактики у стаціонарних онкологічних хворих є результатом екстраполяції настанов для пацієнтів без раку. Проведення цього дослідження було ініційовано у зв'язку з обмеженістю даних щодо ефективності та безпеки застосування фіксованої дози низькомолекулярного гепарину в онкологічних хворих із високим ризиком ВТЕ. 50 пацієнтів були рандомізовані на дві групи: у 1-й групі призначали фіксовану дозу еноксапарину (40 мг/добу), у 2-й дозу препарату розраховували залежно від маси тіла (1 мг/кг на добу). Середня маса тіла дорівнювала 76 кг. Основною метою дослідження було оцінити безпеку коригування дози еноксапарину та визначити кількість випадків ВТЕ.

Через 14 днів пацієнтам було виконано ультрасонографію судин кінцівок. В обох групах не виявлено випадків тяжкої кровотечі чи симптоматичної ВТЕ. На момент закінчення сліпого клінічного дослідження лише в одного хворого, який отримував кориговану дозу еноксапарину, ТЕЛА стала діагностичною знахідкою. У 22% пацієнтів з групи фіксованої дози еноксапарину, які згодом пройшли ультрасонографічне дослідження, було виявлено ТГВ.

Результати дослідження II фази показали високу частоту безсимптомної ВТЕ в онкологічних пацієнтів з високим ризиком. Застосування коригованої дози низькомолекулярного гепарину є можливою терапевтичною опцією, яка добре переноситься хворими.

J. Zwicker, J. Roopkumar, M. Puligandla et al. Blood Adv. 2020 May 26; 4(10): 2254-2260.

Переклала з англ. Ілона Цюпа

Тецентрик® у першій лінії лікування PD-L1-позитивного недрібноклітинного раку легені: дані дослідження IMpower110

Щороку в світі рак легені вперше діагностують у 1,59 млн осіб, а 1,81 млн людей помирають від нього (A. Jemal et al., 2011). Найпоширенішим типом цього злоякісного новоутворення є недрібноклітинний рак легені (НДРЛ), частка якого серед усіх випадків захворювання становить близько 80% (L. Crino et al., 2010; S. Novello et al., 2016; N. Zhao et al., 2014). На жаль, через відсутність ранніх симптомів НДРЛ все ще переважно виявляють на стадіях з метастазуванням, особливо при периферичній локалізації пухлини (L. Crino et al., 2010). Що ж стосується підходів до лікування метастатичного НДРЛ, то нещодавно вони зазнали дійсно революційних змін завдяки появі в арсеналі онкологів інноваційних імунотерапевтичних протипухлинних препаратів, зокрема – інгібіторів контрольних точок імунної відповіді, які продемонстрували свою ефективність та посіли гідне місце в алгоритмах ведення пацієнтів із цією патологією. Так, поява інгібіторів ліганду білка програмованої клітинної смерті-1 (PD-L1), експресія якого пухлинними клітинами вважається несприятливим прогностичним біомаркером, докорінно змінила погляди на прогноз у пацієнтів із поширеним НДРЛ.

На сьогодні застосування інгібіторів PD-L1 – як у монотерапії, так і в поєднанні з хіміотерапією (± бевацізумаб) – стало новим стандартом першої лінії лікування пацієнтів з прогресуючим НДРЛ без мутацій гена, що кодує рецептор епідермального фактора росту (EGFR), або транслокацій гена кінази анапластичної лімфони (ALK). Одним із сучасних перспективних інгібіторів PD-L1 є атезоліумаб – препарат моноклональних антитіл, які зв'язуються з PD-L1 і блокують його взаємодію з рецепторами PD-1 і B7.1, внаслідок чого активується протипухлинна імунна відповідь.

Дослідження II фази (BIRCH та POPLAR), а також III фази (OAK) продемонстрували покращення загальної виживаності (ЗВ) на тлі застосування атезоліумабу у режимі монотерапії (у різних лініях лікування) у пацієнтів з НДРЛ з високим рівнем експресії PD-L1, визначеної за допомогою імуногістохімічного аналізу (S. Peters et al., 2017; L. Fehrenbacher et al., 2016; A. Rittmeyer et al., 2016). Наразі ж особливий інтерес викликають результати глобального рандомізованого відкритого дослідження III фази IMpower110. У ньому оцінюється ефективність і безпека застосування атезоліумабу порівняно з хіміотерапією (ХТ) на основі препаратів платини у попередньо відібраних за статусом експресії PD-L1 пацієнтів з метастатичним неплоскоклітинним і плоскоклітинним НДРЛ, які не мали мутацій у генах *EGFR/ALK* («дикий» тип пухлин) і раніше не отримували ХТ. У жовтні цього року на сторінках авторитетного видання The New England Journal of Medicine були надруковані результати проміжного аналізу оцінки ЗВ у пацієнтів, які брали участь у цьому дослідженні (R.S. Herbst et al., 2020).

Загалом до дослідження IMpower110 у 144 клінічних центрах 19 країн світу було включено 572 пацієнти віком ≥18 років із неплоскоклітинним або плоскоклітинним НДРЛ IV стадії, які раніше не отримували ХТ, мали вимірювані прояви захворювання згідно з Критеріями оцінки відповіді при солідних пухлинах (RECIST 1.1) та оцінку загального функціонального стану онкологічного хворого за шкалою ECOG 0-1 бал. Критерієм включення до дослідження також була наявність визначеної методом імуногістохімічного аналізу експресії PD-L1 на поверхні щонайменше 1% пухлинних клітин або імуніцитів, що інфільтрують пухлину. Імуногістохімічний аналіз виконувався центральною лабораторією з використанням збережених раніше архівних зразків пухлинної тканини або зразків, взятих при біопсії на момент скринінгу. Початково включені до дослідження пацієнти з сенсibilізуючими мутаціями гена *EGFR* або транслокацією гена *ALK* (n=18), які попередньо отримували таргетну терапію, згодом після коригування протоколу були виключені з аналізу

ефективності, оскільки з'явилися дані про те, що вони можуть не мати переваг від монотерапії інгібіторами контрольних точок імунної відповіді. Отже, популяція пацієнтів з пухлинами «дикого» типу (відсутність мутацій генів *EGFR* та *ALK*) становила 554 пацієнти (по 277 пацієнтів у кожній групі). З них у 107 (38,6%) пацієнтів у групі атезоліумабу та 98 (35,4%) у групі ХТ була виявлена висока експресія PD-L1; 166 (59,9%) хворих у групі атезоліумабу та 162 (58,5%) пацієнти в групі ХТ мали високу або середню експресію PD-L1.

Пацієнти були рандомізовані у співвідношенні 1:1 для отримання атезоліумабу у дозі 1200 мг внутрішньовенно (n=285) або ХТ на основі препаратів платини (n=287; 4 або 6 циклів) 1 раз на 3 тижні. У групі ХТ пацієнтам з неплоскоклітинним НДРЛ вводили цисплатин (75 мг/м² площі поверхні тіла) або карбоплатин (AUC6) + пеметрексед у дозі 500 мг/м² внутрішньовенно. Хворі на плоскоклітинний НДРЛ отримували цисплатин у дозі 75 мг/м² + гемцитабін у дозі 1250 мг/м² або карбоплатин (AUC5) + гемцитабін 1000 мг/м² внутрішньовенно. Пацієнтам, які отримували клінічну користь від терапії атезоліумабом, дозволялося продовжувати її після прогресування захворювання. Перехід у групу атезоліумабу пацієнтів з іншої групи не допускався.

Як первинна кінцева точка у відібраній за PD-L1-статусом популяції (з якої були

виключені пацієнти з мутаціями гена *EGFR* або транслокаціями *ALK*) виступала ЗВ. Вторинні кінцеві точки включали виживаність без прогресування (ВБП), оцінену дослідниками згідно з критеріями RECIST (версія 1.1); частота досягнення відповіді на лікування та її тривалість; а також ЗВ й оцінена дослідниками ВБП у заздалегідь визначених підгрупах залежно від рівня експресії PD-L1 та мутаційного пухлинного навантаження.

Як засвідчив аналіз отриманих результатів, у підгрупі пацієнтів з пухлинами «дикого» типу, які мали найвищу експресію PD-L1, медіана ЗВ виявилася достовірно довшою – на 7,1 міс – на тлі лікування атезоліумабом порівняно з ХТ (20,2 проти 13,1 міс; стратифіковане відношення ризиків – ВР – для настання смерті 0,59; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,40-0,89; P=0,01; рис. А).

Результати оцінки ЗВ у пацієнтів з пухлинами «дикого» типу (без мутацій *EGFR* та *ALK*), які мали високу або середню експресію PD-L1, не перетнули заздалегідь визначену альфа-межу (медіана – 18,2 міс у групі атезоліумабу та 14,9 міс у групі ХТ; стратифіковане ВР для настання смерті – 0,72; 95% ДІ 0,52-0,99; P=0,04; рис. Б). Таким чином, згідно з планом статистичного аналізу, ЗВ у пацієнтів, які мали будь-який рівень експресії PD-L1, формально не оцінювалася. Медіана ЗВ у цих

пацієнтів складала 17,5 міс на тлі терапії атезоліумабом та 14,1 міс на тлі ХТ (стратифіковане ВР для настання смерті – 0,83; 95% ДІ 0,65-1,07).

На момент припинення збору даних у 146 із 205 (71,2%) пацієнтів з пухлинами «дикого» типу, які мали високу експресію PD-L1, відзначалося прогресування захворювання або було зафіксовано настання смерті. ВБП складала 8,1 міс у групі атезоліумабу та 5,0 міс у групі ХТ (стратифіковане ВР для прогресування захворювання або смерті – 0,63; 95% ДІ 0,45-0,88). У пацієнтів, які мали високу або середню експресію PD-L1, ВБП складала 7,2 міс у групі атезоліумабу та 5,5 міс у групі ХТ (стратифіковане ВР для прогресування захворювання або смерті – 0,67; 95% ДІ 0,52-0,88).

Також у дослідженні було проаналізовано частоту досягнення відповіді на лікування та її тривалість. Серед пацієнтів з пухлинами «дикого» типу та високим рівнем експресії PD-L1 частка осіб, у яких дослідники підтвердили відповідь на лікування, у групі атезоліумабу становила 38,3%, а у групі ХТ – 28,6%. На момент припинення збору даних підтверджена відповідь на лікування зберігалася у 68,3% пацієнтів у групі атезоліумабу та лише у 35,7% пацієнтів у групі ХТ. При високій або середній експресії PD-L1 підтверджена відповідь на лікування була констатована у 30,7% пацієнтів у групі атезоліумабу та у 32,1% пацієнтів у групі ХТ; при цьому підтверджена відповідь зберігалася у 70,6% пацієнтів у групі атезоліумабу та лише у 34,6% пацієнтів у групі ХТ. При аналізі узагальнених даних пацієнтів з будь-яким рівнем експресії PD-L1 підтверджену дослідниками відповідь на лікування мали 29,2% хворих у групі атезоліумабу та 31,8% осіб у групі ХТ; при цьому вона також зберігалася у 70,4% пацієнтів у групі атезоліумабу та тільки у 33% пацієнтів у групі ХТ.

Таким чином, порівняно із комбінованою ХТ на основі препаратів платини лікування атезоліумабом сприяло достовірному збільшенню ЗВ у пацієнтів з НДРЛ та високим рівнем експресії PD-L1 незалежно від гістологічного типу пухлини. Дослідження IMpower110 триває, і через певний час будуть представлені дані фінального аналізу ЗВ. На сьогодні у пацієнтів з пухлинами «дикого» типу (без мутацій *EGFR* та *ALK*), що отримували атезоліумаб, результати оцінки ЗВ відповідно до рівня експресії PD-L1 аналогічні таким у дослідженні III фази KEYNOTE-042, у якому порівнювали застосування пембrolіумабу та ХТ. В обох дослідженнях найбільшу користь від лікування імунотерапевтичними препаратами отримували саме пацієнти з високим рівнем експресії PD-L1.

Підготувала Інга Боброва

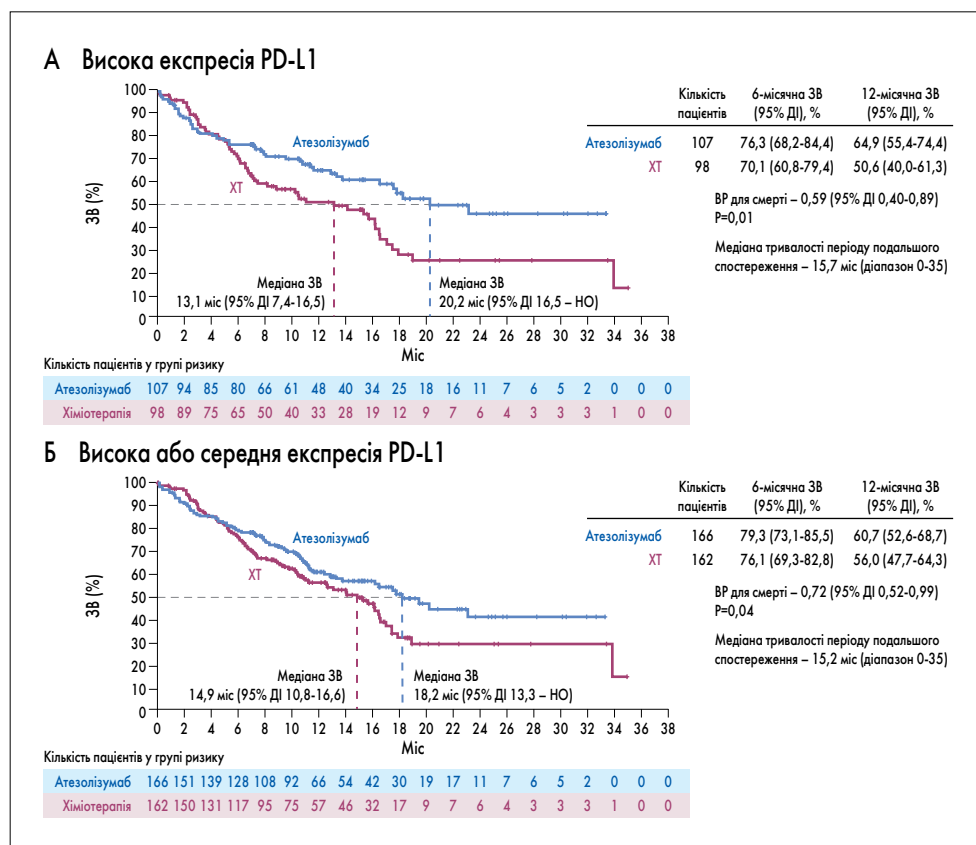
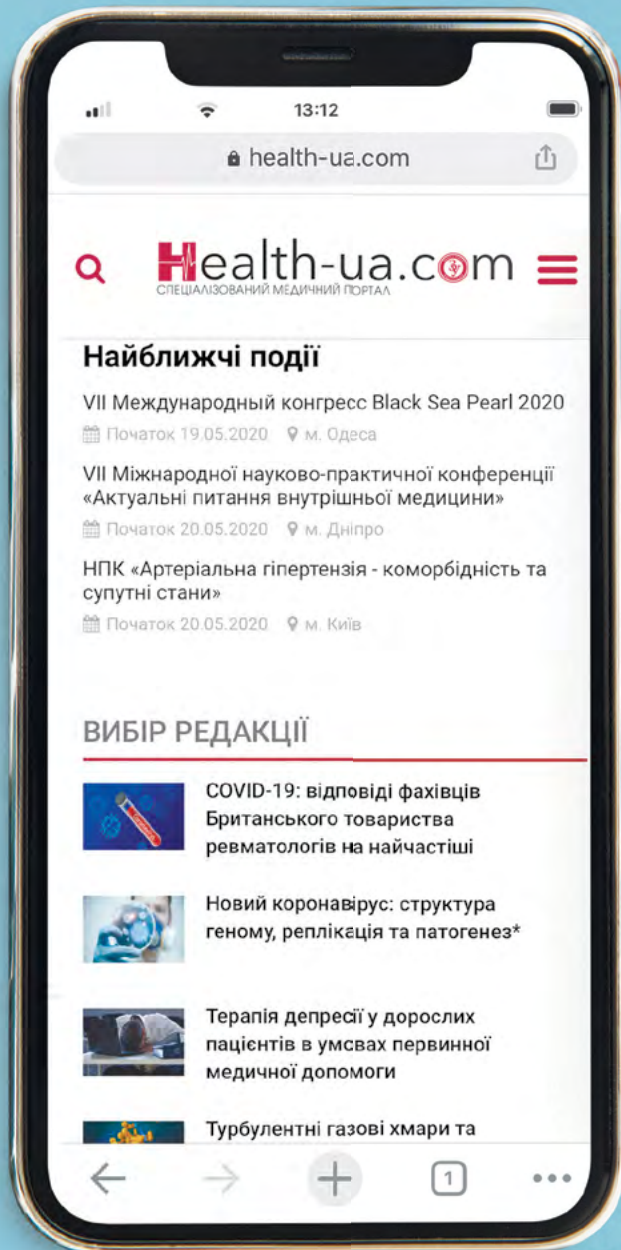


Рис. 3В у групах атезоліумабу та хіміотерапії

Оцінка ЗВ за методом Каплана – Меєра у пацієнтів із пухлинами «дикого» типу (без мутацій *EGFR* або транслокацій *ALK*). **А** – висока експресія PD-L1 – експресія PD-L1 на поверхні як мінімум 50% клітин пухлини або щонайменше 10% імуніцитів, що інфільтрують пухлину. **Б** – висока або середня експресія PD-L1 – експресія PD-L1 на поверхні як мінімум 5% клітин пухлини або імуніцитів, що інфільтрують пухлину. НО – не оцінено

health-ua.com
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ



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



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. Пасєнківа, 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. Світлицького, 35, м. Київ, 04123.

E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com

Контактні телефони:

Редакція **(044) 364-40-12**

Відділ маркетингу **(044) 364-40-16**

Відділ передплати та розповсюдження .. **(044) 364-40-28**

Газету віддруковано: ТОВ «СТУДІЯ 69»
04070, м. Київ, вул. Петра Сагайдачного, буд. 11

Замовлення № 170122020.

Наклад **12 000** прим.

Юридично підтверджений наклад.

Свідоцтво KB №14880-3851Р від 15.01.2009 р.

Передплатний індекс: 37634

Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.

За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.

Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.

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

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



CSD
МЕДИЧНА ЛАБОРАТОРІЯ

natera

SIGNATERA™ –
персоналізований
генетичний тест
для пацієнтів
з онкологією



CSD
МЕДИЧНА ЛАБОРАТОРІЯ

natera

SIGNATERA™ дає відповіді
на головні запитання онколога:

- Як пацієнт реагує на лікування?
- Наскільки необхідним є продовження терапії?
- Чи є ознаки того, що рак повернувся або прогресує?

Медична лабораторія CSD: експертна лабораторна діагностика — основа ефективної терапії онкологічних захворювань і персоналізованої медицини

Для спостереження за раковими клітинами, які залишилися в організмі пацієнта після проведеної терапії, сьогодні використовують різні методи. Отримана інформація дозволяє лікарю відповісти на найголовніші запитання:

- Як пацієнт реагує на лікування?
- Наскільки необхідним є продовження терапії?
- Чи є ознаки рецидиву або прогресування раку?

Серед найпоширеніших методів визначення раку та моніторингу стану онкохворого залишаються комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія, позитронно-емісійна томографія, маммографія та рентгенографія. Однак ці засоби візуалізації мають свої обмеження та не дозволяють виявити після операції на ранніх стадіях раку мінімальну залишкову хворобу, яка в майбутньому призведе до рецидиву захворювання.

Для якісної діагностики онкологічних захворювань і призначення ефективної терапії Медична лабораторія CSD пропонує сучасний персоналізований тест Signatera від компанії Natera.

Signatera — це молекулярний тест, виготовлений на основі унікального набору мутацій пухлинних клітин конкретного пацієнта. Він дає можливість виявити циркулюючу ДНК пухлини у крові та мінімальну залишкову хворобу (MRD) після операції, може бути використаний для моніторингу відповіді на лікування раку або доклінічного виявлення рецидиву раку після ремісії.

Чим Signatera відрізняється від інших сучасних біомаркерів?

Signatera не є традиційним онкологічним тестом. Він не фокусується на добре охарактеризованих мутаціях, онкогенах або гарячих точках, як більшість тестів. Натомість Signatera використовує інформацію про пухлину, відбираючи 16 унікальних мутацій, виявлених у конкретній пухлині, щоб визначити після цього їх у циркулюючій ДНК (cfDNA) з чутливістю до 0,01% мутації на фоні нормальної ДНК.

Наскільки точним є Signatera?

Signatera — надзвичайно чутливий і специфічний тест, оскільки він спеціально розроблений для пухлини конкретного пацієнта. Специфічність становить >99,5%, є можливість контролювати появу помилок, які виникають у результаті виявлення природних фонових варіантів, що трапляються в ДНК пацієнта. Signatera може

виявити одну молекулу циркулюючої пухлинної ДНК у 10 мл плазми крові.

Як проводиться тест?

1-й етап — аналіз для визначення унікального набору пухлинних мутацій пацієнта

Послідовність ДНК у пухлинній тканині та нормальних клітинах порівнюють, щоб визначити унікальний набір мутацій у пухлинній тканині. Ця процедура проводиться лише один раз.

2-й етап — спеціальна розробка та персоналізація

За спеціальним алгоритмом обираються 16 пухлинних мутацій, які потім будуть досліджуватись у зразку крові. Проводиться відбір клональних мутацій, це забезпечує те, що вони обов'язково будуть присутні у разі майбутнього рецидиву. Ця процедура проводиться лише один раз.

3-й етап — тест Signatera визначає наявність або відсутність пухлинної ДНК

Після створення персоналізованого тесту Signatera його можна використовувати для визначення наявності або відсутності пухлинної ДНК в усіх майбутніх зразках крові.

Що означають результати?

Позитивний результат Signatera вказує на наявність циркулюючої ДНК пухлини у крові пацієнта, а отже — на наявність пухлини в організмі. Числове значення

пов'язане із загальним пухлинним навантаженням для кожного пацієнта, але лише в порівнянні з попередніми результатами Signatera. Тобто позитивний результат свідчить про те, що існує високий ризик рецидиву раку, якщо його діагностували на ранній стадії. Тест може бути призначений лікарем для контролю та оцінки реакції пухлини на лікування.

Негативний результат Signatera вказує на те, що циркулююча ДНК пухлини не була виявлена в крові пацієнта на момент взяття біологічного матеріалу. При метастатичному раку негативний результат може означати, що лікування змогло зменшити кількість ракових клітин до рівня, нижчого за ліміт детекції методу (0,01%), тобто лікування було ефективним.

Важливо: негативні результати з часом можуть змінюватися. Негативний результат Signatera не гарантує, що ДНК пухлини відсутня у крові пацієнта або що вона ніколи не буде виявлена в майбутньому. Для раннього виявлення залишкової хвороби рекомендується періодичний моніторинг із використанням тесту Signatera в онкологічних лікувальних центрах протягом курсу терапії за вказівкою лікаря.

Де в Україні можна замовити тест Signatera?

Офіційним представником компанії Natera (виробника тесту Signatera) в Україні є Медична лабораторія CSD. Спеціалісти лабораторії проводять взяття крові та готують необхідні для секвенування пухлинної тканини гістологічні препарати і передають їх до США для подальшого дослідження.

ДЕТАЛЬНІШЕ ПРО МЕДИЧНУ ЛАБОРАТОРІЮ CSD

Медична лабораторія CSD — унікальний лабораторний комплекс, який надає повний спектр послуг з лабораторної та патоморфологічної діагностики по всій Україні. У переліку послуг CSD — більш ніж 1300 видів аналізів і досліджень різної складності — від загального аналізу крові до визначення гістологічного типу пухлини та її молекулярного профілювання.

Медична лабораторія CSD об'єднує патолого-анатомічне відділення, лабораторію цитоморфології; відділення клінічної патології, відділ онкогематології, лабораторію мікробіології та молекулярно-генетичний центр. Завдяки цьому ми проводимо всі необхідні лабораторні дослідження, які дозволяють всебічно оцінити стан здоров'я кожного пацієнта.

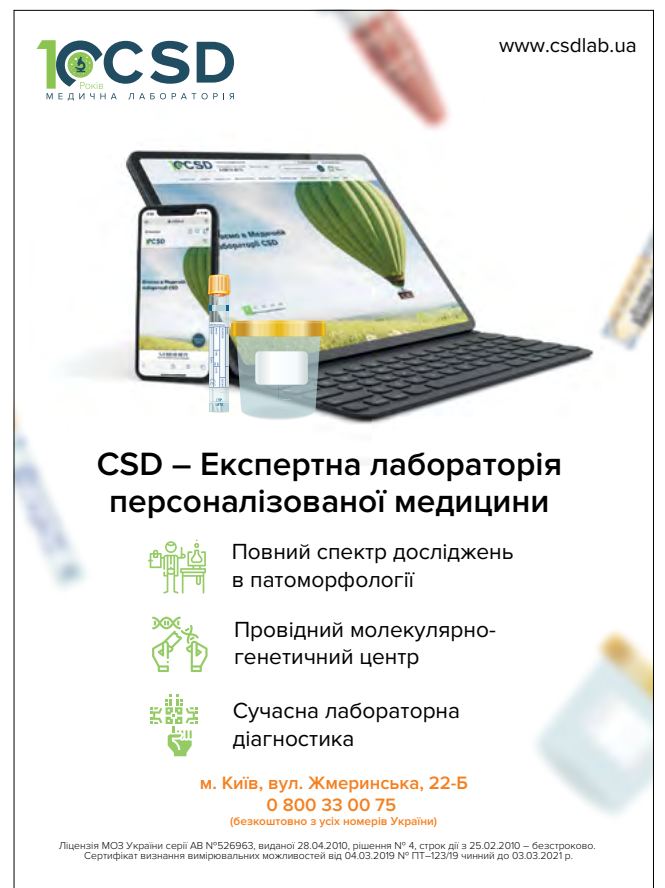
У своїй роботі Медична лабораторія CSD керується принципами професіоналізму, інноваційності та безпеки, котрі забезпечують робота потужної команди фахівців, автоматизація

робочих процесів і дотримання контролю якості. У Медичній лабораторії CSD працюють найкращі фахівці України, які виконують усі види досліджень на найсучаснішому високотехнологічному обладнанні.

Медична лабораторія CSD надає консультації в сфері патоморфологічної діагностики за вузькоспеціалізованими напрямками, такими як дерматопатологія, нейропатологія, гематопатологія, нефропатологія, патологія м'яких тканин тощо.

Лабораторія є визнаним лідером у проведенні цитологічного скринінгу раку шийки матки, діагностиці раку молочної залози та визначенні його молекулярних підтипів.

Все це дозволяє Медичній лабораторії CSD отримувати найбільш точні результати досліджень, забезпечувати клієнтів послугами високої якості та залишатися лідером у сфері патоморфологічної діагностики в Україні.



1 CSD
МЕДИЧНА ЛАБОРАТОРІЯ

www.csdlab.ua

CSD — Експертна лабораторія персоналізованої медицини

- Повний спектр досліджень в патоморфології
- Провідний молекулярно-генетичний центр
- Сучасна лабораторна діагностика

м. Київ, вул. Жмеринська, 22-Б
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.



БІЛЬШЕ МОЖЛИВОСТЕЙ В ЛІКУВАННІ ГЕМОФІЛІЇ А З ПЕРСОНАЛІЗОВАНОЮ* ТЕРАПІЄЮ myPKFiT**


Octocog alfa
(Recombinant Coagulation Factor VIII)



*Valentino LA. Considerations in individualizing prophylaxis in patients with haemophilia A. Haemophilia. 2014;20(5):607-615.

**M. T. ALVAREZ-ROMAN et al., Experience of tailoring prophylaxis using factor VIII pharmacokinetic parameters estimated with myPKFiT in patients with severe haemophilia A without inhibitors. Haemophilia. (2017), 23, e33--e57

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ АДВЕЙТ (ADVATE)

Склад: діюча речовина: coagulation factor VIII (octocog alfa); 1 флакон містить: 250 МО, 500 МО, 1000 МО, 1500 МО, 2000 МО, 3000 МО фактора коагуляції крові людини VIII рекомбінантного (рДНК), октокогу альфа. Допоміжні речовини: трегалоза, гістидин, гідроксиметиламінометан, натрію хлорид, кальцію хлорид, глутатіон (відновлений), полісорбат 80, манітол.

Лікарська форма. Порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група. Вітамін К та інші гемостатичні засоби. Фактор коагуляції крові VIII. Код АТХ B02B D02.

Клінічні характеристики. Показання. Лікування і профілактика кровотеч у пацієнтів з гемофілією А (вроденим дефіцитом фактора VIII).

Протипоказання. Гіперчутливість до активної речовини чи до будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату, або до білків мишей та хом'яків.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Взаємодія препарату АДВЕЙТ з іншими лікарськими препаратами невідома.

Діти. Застереження та заходи безпеки для дітей не відрізняються від таких для дорослих.

Застосування у період вагітності та годування груддю. Вплив фактора VIII на репродуктивність лабораторних тварин не вивчали. Через низьку частоту захворювання жінок гемофілією А відсутній досвід стосовно застосування фактора VIII під час вагітності і годування груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. АДВЕЙТ не впливає на здатність керувати автомобілем або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози. Лікування слід починати під наглядом лікаря, який має досвід в лікуванні гемофілії, за наявності реанімаційних умов для негайної допомоги при анафілаксії.

Дозування. Дозування і тривалість замісної терапії залежить від рівня дефіциту фактора VIII, місця і масштабів кровотечі, а також від клінічного стану пацієнта. Кількість одиниць фактора VIII, що вводиться, виражається в міжнародних одиницях (МО) згідно з чинним стандартом ВООЗ. Активність фактора VIII у плазмі виражається або у відсотках (щодо нормальної людської плазми), або в МО (щодо міжнародного стандарту фактора VIII у плазмі). 1 міжнародна одиниця (МО) активності фактора VIII еквівалентна кількості фактора VIII в 1 мл нормальної людської плазми.

Передозування. Немає повідомлень про симптоми передозування препарату.

Побічні реакції. Критерії оцінки частоти розвитку побічної реакції препарату: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$); невідомо (не може бути встановлена з наявних даних).

Інфекції: грип, ларингіт, лімфангіт (нечасто). Розлади імунної системи: анафілактична реакція (нечасто), підвищена чутливість (невідомо). Розлади нервової системи: головний біль, запаморочення (часто), погіршення пам'яті, тремор, мігрень, дисгевзія (нечасто). Порушення зору: запалення очей (нечасто). Судинні розлади: гематома, приплив крові до обличчя, блідість (нечасто). Респіраторні, торакальні і медіастинальні розлади: задишка (нечасто). Шлунково-кишкові розлади: діарея, болі у верхній частині живота, нудота, блювання (нечасто). Ураження шкіри і підшкірної тканини: свербіж, висип, гіпергідроз, пелюшковий дерматит (нечасто). Загальні розлади та ураження місця введення: гіпертермія (часто); периферійний набряк, біль у грудях, застуда, погане самопочуття (нечасто); втома, дискомфорт (невідомо). Лабораторні показники: позитивний аналіз на антитіла до фактора VIII (часто); підвищений рівень аланін-амінотрансферази, знижений рівень фактора коагуляції VIII, підвищений гематокрит, погані результати лабораторних аналізів (нечасто).

Травми, отруєння і процедурні ускладнення: післяпроцедурні ускладнення, післяпроцедурна кровотеча, реакція у місці введення (нечасто). Перелік усіх побічних реакцій наведених в інструкції для медичного застосування (ІМЗ).

Термін придатності. 2 роки. **Розчинник (вода для ін'єкцій)** – 5 років.

Умови зберігання. Зберігати при температурі від 2 до 8 °С. Не заморожувати! Зберігати в оригінальній упаковці з метою захисту від світла. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність. За відсутності даних щодо сумісності препарат не слід змішувати з іншими лікарськими засобами або розчинниками.

Упаковка. По 1 флакону з порошком для розчину для ін'єкцій (по 250 МО, 500 МО, 1000 МО, 1500 МО 2000 МО або 3000 МО) у комплекті з 1 флаконом з розчинником (5 мл води для ін'єкцій) та по 1 пристосуванню для розчинення БАКСДЖЕКТ II у коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Баксалта Белджіум Мануфактурінг СА., Бельгія.

Інформація надана в скороченому вигляді. Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з інструкцією для медичного застосування (ІМЗ) лікарського засобу

(Реєстраційне посвідчення № UA/16801/01/01, UA/16801/01/02, UA/16801/01/03, UA/16801/01/04, UA/16801/01/05, UA/16801/01/06. Наказ МОЗ України від 03.07.2018 № 1245).

Скорочена інструкція для медичного застосування надана з інформаційною метою і не може використовуватися для призначення лікарського засобу. Інформація для професійної діяльності лікарів і фармацевтів. призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

ТОВ «Такеда Україна» вул. Солом'янська, 11, БЦ Eleven, 2-й поверх, 03110, Київ, Україна

Тел.: +380 44 390 09 09. Факс: +380 44 390 29 29. E-mail: info.ua@takeda.com. Copyright 1995–2019 Takeda Pharmaceutical Company Limited. Всі права захищені

А.С. Калісь, ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України», А.Р. Горак, Центр ультразвукової діагностики «Ультрамед», м. Львів

Значення ультрасонографії у діагностиці гемофілічних артропатій

Гемофілія – це спадкове порушення процесу згортання крові, яке характеризується зниженням або порушенням синтезу факторів згортання крові VIII (гемофілія А) чи IX (гемофілія В, або хвороба Крістмаса). Гемофілії притаманна спонтанна кровотеча, яка виникає головним чином у синовіальних суглобах. При тяжкій формі гемофілії (рівень фактора згортання VIII/IX <1%) множинні повторні кровотечі викликають каскад запальних і дегенеративних процесів, які ушкоджують та змінюють синовіальну оболонку, що супроводжується руйнуванням хряща та кісткової тканини. Патологічні та фізіологічні процеси, які проходять у синовіальному суглобі внаслідок крововиливу, впливають один на одного, можуть відбуватися паралельно або послідовно і призводять до виникнення специфічного ураження суглобів – гемофілічної артропатії (ГА). ГА є основною причиною інвалідизації та втрати працездатності осіб з гемофілією. Це не тільки перешкода для повноцінного життя та професійного розвитку окремої особи, а й економічне навантаження на системи охорони здоров'я та соціального захисту держави. Як пацієнти, так і держава зацікавлені в уникненні розвитку цього ускладнення та максимальному зменшенні його проявів.

Автори вважають, що для досягнення цієї мети потрібна прецизійна та своєчасна діагностика стану суглоба. Традиційно з цією метою використовували рентгенографію, а в останні роки – магнітно-резонансну томографію (МРТ), проте зазначені методи мають низку негативних моментів, які обмежують їх застосування як рутинних у пацієнтів з ГА. Зокрема, рентгенографія не дає змоги оцінити стан хряща та синовіальної оболонки, а МРТ має високу вартість. Крім цього, дослідження суглобів необхідно проводити регулярно залежно від клінічного перебігу хвороби, але не рідше одного разу на рік. На думку авторів, ультразвукове дослідження (УЗД) за співвідношенням доступності/діагностичної цінності є оптимальним для виконання цього завдання. Наведемо теоретичне підґрунтя та методику застосування УЗД у діагностиці ГА й оцінці стану суглобів у пацієнтів із гемофілією.

Огляд літератури

Зміни, які виникають у синовіальному суглобі, можна описати як спричинене кров'ю захворювання суглоба (Blood induced joint disease – BIJD) [1].

При виникненні першого (перших) крововиливу у порожнину суглоба під впливом іонів заліза гемоглобіну утворюються вільні кисневі радикали, які викликають апоптоз хондроцитів [2]. Аналіз двох біомаркерів – олігометричного протеїну хрящового матриксу та теполептидів колагену 2 типу – показує, що суглобовий хрящ є першою мішенню в розвитку BIJD [3-5]. Наступним в патогенезі є те, що змінена під впливом гемосидерину синовіальна оболонка починає продукувати прозапальні цитокіни, спричиняючи внутрішньосуглобову «цитокінову бурю», яка далі ушкоджує хрящ, а згодом і кістку. У хрящовому матриксі починаються дегенеративні зміни, зумовлені протеїназами сполучної тканини, які утворюються в гіпертрофованій синовії, хондроцитах та у так званій тканині пануса [6-8].

Суглобовий хрящ окрім клітинних елементів складається переважно з води, електролітів і хрящового матриксу – поєднання волокон колагену та протеогліканів (глікозаміногліканів) [9]. Наявність крові в порожнині суглоба веде до зменшення кількості протеогліканів, що послаблює матрикс [10]. Інтерлейкін (IL)-1 в поєднанні з продуктами гемолізу інгібує синтез простагландинів, що безпосередньо спричиняє деструкцію матриксу [11].

Накопичення заліза в порожнині суглоба підвищує синтез ДНК синовіальними фібробластами, а також стимулює проліферацію синовіальних клітин, що призводить до гіпертрофії синовії та її хронічного запалення. Серед клітин синовіальної оболонки особливу роль відіграють гемофілічні фібробластоподібні синовіоцити

(HA-FLS клітини). Ці клітини мають вирішальне значення у патогенезі хронічних запальних захворювань суглобів, таких як ревматоїдний артрит і гемофілічна артропатія. Гемофілічні HA-FLS клітини внаслідок безпосереднього контакту з кров'ю можуть стимулювати експресію викиду запальних цитокінів [12]: фактора некрозу пухлини, інтерферону- γ , IL-1, IL-6 [13].

При вивченні ультраструктури синовіальної оболонки у пацієнтів з гемофілією були виявлені щільні залізовмісні гранули (сидеросоми), змішані сидеросоми та електроннощільні частинки в цитоплазмі синовіальних клітин, субсиновіальних макрофагів і фібробластів [14].

Розвиток судин та ангіогенез є наслідком як фізіологічних, так і патологічних процесів. Подібно до росту пухлин, неоангіогенез при ГА дає змогу синовії збільшуватись за межі товщини в декілька міліметрів [15]. Нові капіляри формуються з ендотеліальних клітин і перицитів, утворених із різних інтимних/субінтимних гладеньком'язових клітин [16]. Перицити є ензімоактивними клітинами, які забезпечують цілість і безперервний ріст судин шляхом фібринолізу та протеолітичної деградації позаклітинного матриксу [17].

З подальшим розвитком BIJD починається ремоделювання кісткової тканини за рахунок підвищення активності остеокластів (але не остеобластів). Це зрозуміло з підвищення рівнів біомаркерів цього процесу, виявленого в дослідженнях [18-20]. Унаслідок цього щільність мінералізації кістки знижується, що призводить до виникнення остеопору, який пов'язується із розвитком ГА вже протягом більше п'яти десятиліть [21, 22]. Вираженість остеопору часто використовують для класифікації тяжкості ГА.

Протягом останніх десятиліть профілактичне лікування при гемофілії вважають оптимальним для запобігання кровотечам і збереження функції суглобів та відповідно – підвищення якості життя. Профілактика поділяється на первинну, вторинну та третинну залежно від наявності уражених суглобів, від результатів клінічного та додаткового (УЗД або МРТ) обстежень, а також від віку пацієнта. Метою профілактичного лікування є переведення тяжкої форми гемофілії у легшу з постійним підтриманням рівня дефіцитного фактора >1%. Профілактика може бути додатково персоналізована для поліпшення результатів та економічної ефективності лікування. Персоналізована профілактика найкраще здійснюється з урахуванням фенотипу кровоточивості, стану суглобів і даних фармакокінетичних обстежень, фізичної активності та способу життя. Однак якщо безперервне профілактичне лікування є неможливим, наприклад через відсутність фінансування та достатньої кількості антигемофілічних препаратів, чи

має місце утруднений венозний доступ, необхідне агресивне лікування власне гемартрозів (включаючи артроцентез), щоб запобігти розвитку хронічного синовіїту та надалі – ГА.

За неефективності первинної та вторинної профілактики й лікування консервативними методами (введення факторів згортання крові, протизапальна терапія, фізіотерапія) [23] обирають синовектомію – специфічний метод лікування гемофілічних артропатій, який полягає у видаленні (хімічному, радіоізотопному чи хірургічному) патологічно зміненої синовіальної оболонки [24]. Цей метод перебуває на межі профілактики та лікування і дозволяє розірвати порочне коло запально-патологічних змін синовіальної оболонки – патологічної васкуляризації синовії – гемартрозу.

Для хімічної синовектомії протягом останніх 50 років широко використовували осмієву кислоту, D-пеніциламін, рифампіцин [25] та окситетрациклін [26]. Найширшого застосування набув рифампіцин, ефективність якого доведена у дослідженнях [27], особливо у дітей молодшого віку, і при введенні у малі суглоби. Проте при застосуванні у дорослих і у великі суглоби ефективність рифампіцину значно поступається такій радіоізотопних препаратів [28].

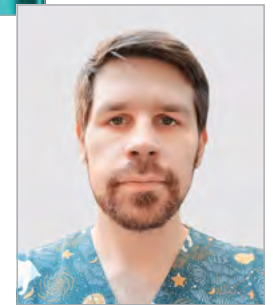
Радіоізотопна синовектомія полягає у внутрішньосуглобовому введенні радіофармакологічних препаратів. Найчастіше використовують цитрат чи силікат ітрію (^{90}Y), сульфід ренію (^{186}Re), хромований фосфор (^{32}P) [29]. Застосування радіоізотопних препаратів має низку переваг перед хімічною синовектомією, оскільки ефект від їх введення більш виражений і тривалий, відповідно потрібна значно менша кількість препарату та на порядок менша кількість ін'єкцій.

У разі неефективності хімічної та радіоізотопної синовектомії застосовують хірургічну тактику, яка поділяється на два основні види: відкрита й артроскопічна синовектомія. Хірургічна синовектомія показана пацієнтам з активним гемартрозом, розірваною кістою Бейкера, розривами ротаторної манжети плеча чи іншими травматичними ушкодженнями суглобів, які призводять до їх нестабільності. Тяжкі стадії гемофілічної артропатії з вираженим звуженням суглобової порожнини, вираженою контрактуєю суглоба є протипоказанням до операції [30].

Відкрита синовектомія попри свою ефективність у запобіганні повторним крововиливам має і недоліки: інвазивність (широкий доступ), використання великої кількості фактора у замісній терапії, тривале перебування в лікувальному закладі, вища частота післяопераційних ускладнень (інфекція, контрактури, післяопераційний гемартроз) обмежують застосування цього методу [31].



А.С. Калісь



А.Р. Горак

Артроскопічна синовектомія після першого застосування в 1970 р. зарекомендувала себе як ефективний і безпечний метод лікування порівняно з відкритою операцією. Швидке одужання та відновлення після операції, мала частота післяопераційних кровотеч, коротке перебування на стаціонарному лікуванні, збільшення об'єму рухів – ось перелік факторів, які зробили артроскопічну операцію методом вибору у лікуванні колінних, надп'ятково-гомількових і ліктьових суглобів у хворих на гемофілію [32]. Дослідження [33, 34] показали виражене зменшення на 84% кількості епізодів повторних гемартрозів у післяопераційний період.

Пацієнти з ураженням одного суглоба, який відомий як суглоб-мішень, з підгострим чи хронічним синовіїтом, що не піддається консервативному лікуванню протягом 3-6 місяців та супроводжується частими гемартрозами, є кандидатами для артроскопічної синовектомії. Всім пацієнтам перед операцією слід проводити дослідження на інгібітори факторів згортання крові та рентгенографію суглоба, оскільки високий рівень інгібіторів та пізні стадії гемофілічної артропатії можуть бути відносним протипоказанням для проведення хірургічного втручання.

На сьогодні не існує універсальних показників для оцінки результатів ефективності консервативного лікування чи показань для хірургічного лікування ГА, тому взаємодія між гематологами, лікарями променевої діагностики та хірургами-ортопедами є вирішальною. Розроблені клінічні класифікації, МРТ- та рентгенологічні класифікації стадій гемофілічної артропатії, проте жодна з них не дає однозначної відповіді, чи синовіальна оболонка є патологічно змінена, чи консервативне лікування (в тому числі хімічна та радіоізотопна синовектомія) є ефективним.

УЗД в останні роки набуває все більшої значущості в оцінці стану суглобів, у тому числі у пацієнтів з ГА, за рахунок постійного покращення діагностичної техніки, появи високочастотних трансдусерів (датчиків), розроблення нових режимів сканування, засобів підсилення сигналу та алгоритмів покращення зображення. УЗД має низку важливих переваг, які виводять його на чільне місце додаткових методів дослідження. Як ж з цих переваг особливо важливі при обстеженні пацієнтів з ГА? Насамперед це висока діагностична цінність, яка тільки незначно поступається такій МРТ, проте, на відміну від МРТ, обстеження проводиться в режимі реального часу, що дозволяє виконувати його одночасно з функціональними пробами, а лікар має можливість взаємодіяти з пацієнтом. У результаті отримують, так би мовити, клініко-ультрасонографічну картину стану

Продовження на стор. 14.

А.С. Кались, ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України»,
А.Р. Горак, Центр ультразвукової діагностики «Ультрамед», м. Львів

Значення ультрасонографії у діагностиці гемофілічних артропатій

Продовження. Початок на стор. 13.

суглоба, що є поєднанням як інструментального, так і клінічного обстеження.

Доступність методу полягає в тому, що обстеження проводиться на діагностичних системах середнього й експертного класів, які наявні в більшості лікувальних закладів України. Єдиною вимогою для діагностичної системи є наявність доплерівського картування, що становить базову опцію для абсолютно всіх сучасних систем.

Обстеження проводиться протягом 10-15 хв (для одного суглоба) у зручному для пацієнта положенні тіла. Вартість обстеження на порядок нижча від аналогічної МРТ, воно є безпечним, оскільки не пов'язане з іонізуючим випромінюванням, як рентгенографія. Вищевказані обставини дозволяють виконувати обстеження відносно часто, при клінічній потребі або для скринінгу стану суглоба.

Проте найбільшою перевагою УЗД є можливість докладної візуалізації й оцінювання синовіальної оболонки суглоба. Як було зазначено вище, остання під дією заліза крові патологічно змінюється і стає джерелом прозапальних цитокінів, а також джерелом повторних гемартрозів. Основними ознаками цієї патологічної зміни є проліферація, гіпертрофія та неоваскуляризація ворсинок синовії. Автори переконані, що функція доплерографії, яка використовується в апаратах УЗД, дозволить реєструвати цей низькошвидкісний потік крові по судинах синовії і тим самим ідентифікувати у ній патологічні зміни. Ці дані можна використати як ознаку ефективності лікування та профілактики, а також як показання для хірургічного лікування (синовектомії). Слід наголосити, що жоден інший метод діагностики (крім, звичайно, гістологічного дослідження видаленої синовіальної оболонки при хірургічній синовектомії) не дозволяє реєструвати низькошвидкісний кровотік по судинах синовії.

Метою нашої роботи є визначення можливостей УЗД для оцінювання властивостей синовіальної оболонки (товщини, характеру проліферації, васкуляризації), що дозволить ідентифікувати її патологічну зміну (гемосидерозний синовіїт). Для досягнення цієї мети поставлені такі завдання:

1. Визначити оптимальні показники УЗД-апарата й трансдюсера для найбільш інформативної візуалізації синовіальної оболонки.
2. Визначити оптимальні доступи для найкращої візуалізації синовії в колінному, ліктьовому та надп'яtkово-гомільковому суглобах (суглоби, які найчастіше уражаються при ГА).
3. Дослідити основні види проліферації синовії.
4. Визначити оптимальні режими доплерівського сканування синовії для вивчення її васкуляризації.
5. Застосувати отримані результати для дослідження й опису стану синовіальної оболонки в пацієнтів.

Матеріали та методи

Для обстеження пацієнтів з ГА застосовували діагностичну систему Acuson Sequoia 512 з лінійним трансдюсером зі змінними частотами від 7,5 до 12 МГц, функцією доплерографії (енергетичної та швидкісної). Були оглянуті 65 пацієнтів з клінічними та рентгенологічними

ознаками ГА віком від 8 до 36 років, у яких було обстежено 105 уражених суглобів (50 колінних, 31 надп'яtkово-гомільковий, 24 ліктьових).

Обстеження колінного суглоба. Для обстеження основних заворотів капсули суглоба використовували такі стандартні доступи:

- поздовжній аксіальний над основою наколінка — для візуалізації наднаколінкового завороту;
- поздовжній передньо-медіальний по медіальному краю наколінка — для візуалізації медіального крилоподібного завороту;
- поздовжній передньо-латеральний по латеральному краю наколінка — для візуалізації латерального крилоподібного завороту;
- поздовжній медіальний на рівні суглобової щілини — для візуалізації медіального надменіскового та медіального підменіскового заворотів;
- поздовжній латеральний на рівні суглобової щілини — для візуалізації латерального надменіскового та латерального підменіскового заворотів;
- задній сагітальний — для візуалізації заворотів задньої фіброзої капсули та кісти Бейкера;
- поздовжній задньо-латеральний на рівні суглобової щілини — для візуалізації заднього верхнього та нижнього латеральних заворотів;
- поздовжній задньо-медіальний на рівні суглобової щілини — для візуалізації заднього верхнього та нижнього медіального заворотів.

Обстеження ліктьового суглоба:

- передній сагітальний доступ на рівні коронарної ямки плечової кістки;
- передній горизонтальний на рівні коронарної ямки плечової кістки;
- поздовжній медіальний (ліктьовий) на рівні суглобової щілини;
- поздовжній латеральний (промене-вий) на рівні суглобової щілини;
- задній сагітальний доступ на рівні ліктьової ямки плечової кістки в положенні зігнутого до 90° суглоба.

Обстеження надп'яtkово-гомількового суглоба:

- передній сагітальний доступ на рівні блоку надп'яtkової кістки;
- поздовжній медіальний по передньому краю медіальної кісточки;
- поздовжній латеральний по передньому краю латеральної кісточки;
- задній сагітальний доступ на рівні блоку надп'яtkової кістки.

З вищевказаних доступів можна візуалізувати основні великі завороти суглобів, у яких можна чітко диференціювати синовіальну оболонку, провести її вимірювання та доплерографічне дослідження.

Вимірювання синовіальної оболонки проводили засобами діагностичної системи з точністю до 0,1 мм. Доплерографію виконували у 2 основних режимах: енергетичному та швидкісного картування. При цьому визначали наявність доплерівського сигналу в товщі синовії, що свідчило про рух крові по судинах синовії. Для диференціювання цього сигналу від можливих артефактів та невимусовного руху самого трансдюсера проводили реєстрацію сигналу у вигляді кривої (ду-плексне обстеження). Отримана крива чітко вказувала на пульсову хвилю та була свідченням, що отриманий сигнал не є артефактом.

Результати

При обстеженні суглобів отримані такі результати (рис. 1-4).

Колінні суглоби (всього обстежено 50). У 42 суглобах у порожнині заворотів визначався патологічний випіт, у 35 з них на фоні випоту мала місце проліферація синовіальної оболонки. Товщина синовії сягала від 3 до 7 мм. Проліферація в більшості випадків була нерівномірною, найбільше проявлялась у наднаколінковому та латеральних заворотах суглобів. Типи проліферації — дифузне потовщення (12), формування гіпермобільних гіпертрофованих ворсинок (15), а також змішаний тип проліферації (8). При доплерографії васкуляризація синовії була виявлена у 28 випадках. Васкуляризація найчастіше визначалась у ділянках прикріплення капсули до кістки, переважно в дистальних відділах крилоподібних заворотів, а також у над- та рідше підменіскових заворотах. Більш чутливим для визначення васкуляризації синовії є енергетичне доплерівське сканування.

Ліктьові суглоби (всього обстежено 24). У 20 у порожнині заворотів визначався патологічний випіт, у 15 з них на фоні випоту мала місце проліферація синовіальної оболонки. Товщина синовії в цих випадках сягала від 2 до 5 мм. Проліферація в більшості випадків була нерівномірною, найбільше проявлялась у ділянці ліктьової та коронарної ямок плечової кістки. Типи проліферації — дифузне потовщення (9), формування гіпермобільних гіпертрофованих ворсинок (2), а також змішаний тип проліферації (4). При доплерографії васкуляризація синовії була виявлена у 15 випадках. Васкуляризація найчастіше визначалась у ділянках прикріплення капсули до кістки, переважно в бічних заворотах і в ділянці коронарної ямки. Більш чутливим для визначення васкуляризації синовії є енергетичне доплерівське сканування.

Надп'яtkово-гомількові суглоби (всього обстежено 31). У 22 у порожнині заворотів визначався патологічний випіт, у 12 з них на фоні випоту мала місце проліферація синовіальної оболонки. Товщина синовії в цих випадках сягала від 2 до 4 мм. Проліферація в більшості випадків була



Рис. 1. Ліктьовий суглоб, ліктьова ямка плечової кістки. Зірочкою відмічений патологічний випіт у порожнині суглоба через перенесений епізод гемартрозу 2 дні тому. Стрілками показана рівномірна проліферація синовіальної оболонки

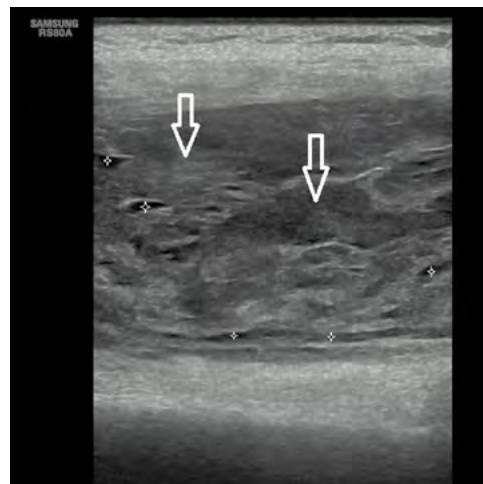


Рис. 2. Колінний суглоб, наднаколінковий заворот. Наднаколінковий заворот повністю заповнений проліферованою синовіальною оболонкою (стрілки), у проміжках між ворсинками якої визначається незначна кількість рідини (зірочки)



Рис. 3. Ліктьовий суглоб, коронарна ямка плечової кістки. При доплерографії в товщі проліферованої синовіальної оболонки виявлені локуси васкуляризації. Спектральна крива вказує на низькошвидкісний артеріальний кровотік по судинах



Рис. 4. Надп'яtkово-гомільковий суглоб, латеральний край суглобової щілини. При доплерографії виявлені локуси васкуляризації синовіальної оболонки, що підтверджує спектральна крива, характерна для низькошвидкісного артеріального кровотоку

нерівномірною, найбільше проявлялась у ділянці переднього завороту суглоба. Типи проліферації — дифузне потовщення (10), формування гіпермобільних гіпертрофованих ворсинок (3), а також змішаний тип проліферації (5). При доплерографії васкуляризація синовії була виявлена у 8 випадках. Васкуляризація найчастіше визначалась у ділянках прикріплення капсули до кістки, переважно в бічних заворотах і ділянці переднього завороту. Більш чутливим для визначення васкуляризації синовії є енергетичне доплерівське сканування.

Висновки

Золотим стандартом запобігання розвитку ГА є індивідуалізована профілактика факторами згортання крові на основі показників фармакокінетики. Отримані дані дозволяють планувати адекватну персоналізовану профілактику й обирати подальшу тактику лікування пацієнта.

Хворі на гемофілію з атипичним клінічним перебігом та прогресуючою артропатією потребують своєчасного хірургічного втручання — артроскопічної синовектомії.

УЗД суглобів у пацієнтів з ГА зарекомендувало себе як доступний високоінформативний метод діагностики патологічних змін синовіальної оболонки, які об'єднані терміном «гемосидерозний синовіїт». За допомогою доплерографії УЗД дозволяє виявити основну ознаку патологічної зміни синовіальної оболонки — її патологічну васкуляризацію.

Література

1. Wessel L.M., Scholz S., Rusch M. Characteristic pattern and management of intra-articular knee lesions in different pediatric age groups. J Pediatr Orthop. 2001; 21: 14-9.
2. Roosendaal G., Lafeber F.P. Pathogenesis of haemophilic arthropathy. Haemophilia. 2006; 12(suppl. 3): 117-21.
3. Jansen N.W., Roosendaal G., Wenting M.J., Bijlsma J.W., Theobald M., Hazewinkel H.A., Lafeber F.P. Very rapid clearance after a joint bleed in the canine knee cannot prevent adverse effects on cartilage and synovial tissue. Osteoarthritis Cartilage. 2009; 17: 433-40.
4. Saxne T., Heinegard D. Cartilage oligomeric matrix protein: a novel marker of cartilage turnover detectable in synovial fluid and blood. Br J Rheumatol. 1992; 31: 583-91.
- ... 34. Journeyake J.M., Miller K.L., Anderson A.M., Buchanan G.R., Finnegan M. Arthroscopic synovectomy in children and adolescents with hemophilia. J Pediatr Hematol Oncol. 2003; 25: 726-31.

Повний список літератури знаходиться в редакції.



Пухлинне мікрооточення: досягнення у боротьбі з пухлинами

Традиційно лікування раку ґрунтувалося на впливі на неопластичні клітини. Пухлинне мікрооточення може мати предиктивне значення та дає змогу дослідити реакцію ракових клітин на лікування. Пухлинне мікрооточення складається з фіброblastів, імунних клітин і клітин кровеносних судин, а також включає білки, що виробляються всіма наявними в пухлинні клітинами та підтримують ріст ракових клітин. Моніторинг змін пухлинного мікрооточення за допомогою встановлення його молекулярного та клітинного профілю у міру прогресування злоякісного новоутворення життєво важливий для визначення клітинних або білкових мішеней з метою профілактики та лікування раку.

Пухлинне мікрооточення — це клітинне середовище, в якому пухлина перебуває в організмі людини. Воно включає клітини судин, фіброblastи, клітини імунної системи, запальні клітини кісткового мозку, лімфоцити та позаклітинний матрикс. Пухлина може взаємодіяти з навколишнім мікрооточенням, що призводить до різних наслідків. Так, пухлина може взаємодіяти з мікрооточенням, подаючи позаклітинні сигнали, що сприятиме неоангіогенезу й індукуватиме імунну толерантність. Імунні клітини пухлинного мікрооточення також можуть впливати на ріст та еволюцію ракових клітин. Пухлинне мікрооточення сприяє неоднорідності пухлини, воно визнане ключовим фактором, що спричиняє прогресування раку та розвиток стійкості до медикаментозного лікування. Рисунок показує взаємодії різних клітин, які сприяють прогресуванню, інвазивному росту та метастазуванню ракових клітин.

Рак не ізольований у навколишньому середовищі; відбувається взаємодія різних типів клітин, що неконтрольовано ростуть. Ракові клітини також мають характерні особливості, які відрізняються від властивостей здорових тканин, що дозволяє здійснювати прицільний фармакологічний вплив. Ракові клітини — це злоякісні маси клітин, які можуть пошкодити сусідні клітини. Взаємодія між злоякісними та нормальними клітинами створює пухлинне мікрооточення. Незлоякісні клітини пухлинного мікрооточення виконують динамічну функцію та сприяють розвитку пухлини на всіх стадіях канцерогенезу. Пухлинне мікрооточення свідчить про різні рівні метаболічних характеристик пухлин, і це може бути використано для планування лікування. Деякі характеристики пухлинного мікрооточення дозволяють припустити, що непухлинні клітини або медіатори їх взаємодії можуть бути мішенями лікування.

Щоб прогресувати і стати небезпечною для життя, пухлина має розвинути чотири характерні риси:

- 1) здатність до руху;
- 2) здатність деградувати позаклітинний матрикс;
- 3) здатність виживати в крові;
- 4) здатність прижитися в новому тканинному середовищі.

Тканинне мікрооточення має вирішальне значення для вивчення прогресування пухлини та її розвитку в тканинах. Значення мікрооточення під час росту та прогресування пухлини є вирішальним для вивчення та розуміння біології раку, що буде корисним як для діагностики, так і для лікування. Судинна структура пухлин негерметична, і вона накопичує сторонні молекули в крові більшою мірою, ніж нормальні тканини. Мікросередовище пухлини, як правило, гіпоксичне. Оскільки маса пухлини збільшується і вона росте на віддалі від кровеносних судин, це призводить до генетичної неповноцінності. Нестача кисню може також спричинити гліколітичну поведінку в клітинах, викликаючи більшу міграцію клітин *in vivo* та *in vitro*. Це також може призвести до деградації позаклітинного матриксу. Реактивні клітини стромы карциноми — це сполучотканніні клітини, розташовані під базальною пластиною, такі як фіброblastи, позаклітинний матрикс, клітини, що відповідають за імунітет, та ін. Строма, що оточує пухлину, часто реагує на інтрузію через запалення, подібно до реакції на рани. Запалення може посилити ангіогенез, різко збільшити клітинний цикл, запобігти загибелі клітин і посилити ріст пухлини. Асоційовані з карциномою фіброblastи (CAF) — гетерогенна група фіброblastів, природна функціональність яких перепрямовується в бік канцерогенезу. CAF виникають із нормальних фіброblastів у прилеглої стромі, але також можуть походити з перитивів, фіброцитів, мезенхімальних клітин, клітин гладеньких м'язів, епітеліального або ендотеліального мезенхімального перетворення. CAF *in vitro* не стримують ріст раку і виконують кілька функцій, що підтримують ріст пухлини. CAF також секретують судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF), фактор росту фіброblastів (FGF), фактор росту тромбоцитів (PGGF) та інші проангіогенні сигнали, які індукують ангіогенез. CAF також виділяють трансформувальний фактор росту бета (TGF-β), який асоціюється з епітеліальним мезенхімальним перетворенням, і за цим процесом ракові клітини метастазують та інгібують цитотоксичні Т-клітини та природні Т-клітини-кілери. CAF обмежують розподіл клітин, фізично виключаючи клітинним матриксом, а також за допомогою біосинтезу CXXL12.

Останні досягнення в дослідженні пухлинного мікрооточення. Стандартні методи лікування раку ефективні проти ракових клітин, але вони також є причиною пошкодження здорових клітин і тканин. Повільний або швидкий ріст пухлинних клітин призводить до нездатності кровеносних судин забезпечувати оксигенацію та доставку до них поживних речовин, що призводить до дефіциту кисню або появи гіпоксичних ділянок всередині пухлини.

Пухлинне мікрооточення вважається важливим для терапії раку через різний рівень впливу різних методів лікування. Недоліки традиційних методів лікування раку полягають у тому, що судинні структури пухлини є негерметичними та значно дезорієнтованими. Недостатня оксигенація пухлинного ядра призводить до нечутливості до лікування, оскільки клітини, далекі від судин, не отримують — і не отримують — поживних речовин, а також і хімотерапевтичних препаратів.

Сучасні дослідження з лікування пухлин зосереджені на мікрооточенні як окремо асоційованому з раком об'єкту, який

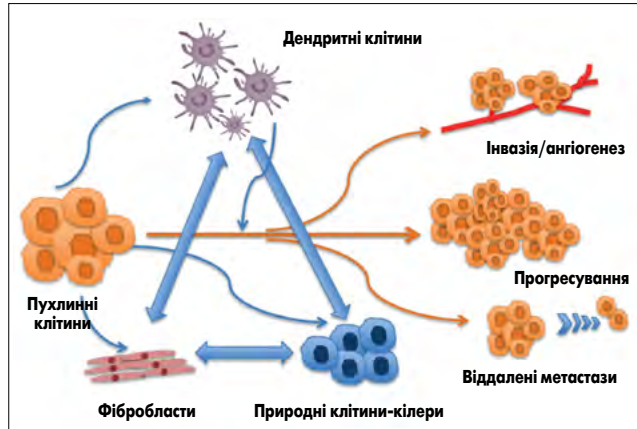


Рис. Пухлинне мікрооточення показує міжклітинну взаємодію, що сприяє прогресуванню, інвазії та метастазуванню ракових клітин

може бути мішенню лікування. У хворих на меланому розвивається стійкість як до хімотерапії, так і до мішеневих препаратів. Хімотерапія та мішенева терапія, загальноприйняті методи лікування блокуванням імунних контрольних точок не ефективні у всіх хворих на меланому. Низка факторів, таких як генні мутації, функціональна фізіологія клітин і неоднорідність злоякісного новоутворення, сприяють стійкості пухлинних клітин до лікування. Нещодавно проведені дослідження показали роль запального мікрооточення пухлини. Крім того, було доведено, що мульти-modalний підхід мішеневі терапії має включати, крім злоякісних клітин, мікрооточення пухлини.

Ангіогенез — утворення нових кровеносних судин, він охоплює міграцію, ріст і диференціювання ендотеліальних клітин, що вистилають внутрішню стінку судин, які контролюються хімічними сигналами в організмі. Контроль ангіогенезу є критичним етапом у прогресуванні раку та його потенційному лікуванні. Роль пухлинного мікрооточення в контролі ангіогенезу та молекулярних взаємодій покращує прогнозування та полегшує мішеневу терапію.

Наше розуміння будови пухлинної стромы у поширеному раку покращується за допомогою 3D-систем. Системи доставки ліків, виготовлені із синтетичних і природних біоматеріалів, доправляють ліки для знищення стромальних клітин або перепрограмування мікрооточення з метою інгібування пухлини.

Хімопрофілактика — це використання фармакологічних або природних засобів, які пригнічують розвиток інвазивного раку, блокуючи пошкодження ДНК, що ініціює канцерогенез, або зупиняючи чи зворотно розвиваючи клітини на стадії передраку. Дослідження первинної дисфункції в пухлинному мікрооточенні та епітеліальної дисфункції мають вирішальне значення для розуміння канцерогенезу, особливо для хімопрофілактики раку.

Гіпоксичні пухлинні клітини стійкі до лікування, що може бути на поширених стадіях захворювання. Ці клітини пригнічують диференціацію пухлинних клітин і відіграють безпосередню роль у підтримці стовбурових пухлинних клітин. Було виявлено, що вони чинять глибокий вплив на еволюцію пухлинного стромального мікрооточення. Гіпоксія може дозволити створити мікросередовище для диференціації пухлинних і стромальних клітин, тому можна припустити, що націлювання лікування на гіпоксичні стовбурові клітини може бути ключем до його успіху.

У проведених дослідженнях аналізували тимчасові зміни в експресії генів, при яких клітини раку грудної залози виживають і ростуть у головному, кістковому мозку та легеневій тканині, що підтримується в культурі *in vivo* як моделі метастатичної колонізації цих тканин. Помічено, що тимчасова активність генів, пов'язана з гомеостазом і стресом, пізніше шляхом ускладнення клітинної морфології та клітинного поділу призводить до пристосування та росту клітин у мікросередовищі тканин хазяїна.

При лікуванні раку грудної залози з використанням мікрооточення шляхом генерації вставок ДНК пригнічують топоізомеразу II і перешкоджають реплікації ДНК. Хімотерапевтичні засоби вбивають ракові клітини, і лікування викликає стромальну реакцію, що призводить до продукування фактора некрозу пухлини ендотеліальними й іншими стромальними клітинами. Мережа м'якої ендотеліально-пухлинних сигнальних взаємодій забезпечує механізм, що пов'язує хімо-резистентність і метастазування з можливістю впливу на них.

Розвиток раку передміхурової залози не обмежується тільки епітеліальними клітинами, а включає також пухлинне мікрооточення. Рак передміхурової залози часто метастазує в кістки, тому проводяться масштабні дослідження з метою аналізу взаємодії між клітинами епітеліального раку передміхурової залози та мікрооточенням кісток. Сигнальні шляхи існують між епітеліальними, стромальними клітинами та позаклітинним матриксом для підтримки прогресування пухлини з первинного місця локалізації до регіонарних лімфатичних вузлів і віддалених органів. Сигнальні шляхи, які

беруть участь у нормальному розвитку передміхурової залози та кісток, призводять до порушення регуляції при раку, імітуючи тим самим надмірний ріст клітин і неоваскуляризацію та зумовлюючи інвазивні властивості епітеліальних клітин, ослаблення протипухлинного імунітету та розвиток кастраційно-резистентного захворювання.

Набута стійкість до протипухлинного лікування істотно перешкоджає зменшенню захворюваності та смертності внаслідок злоякісних пухлин. Встановлено, що тканинне мікросередовище впливає на клітинні фенотипи та сприйнятливості до токсичного інсульту. Експресія WNT16B в пухлинному мікрооточенні передміхурової залози послаблювала ефекти цитотоксичної хімотерапії *in vivo*, тим самим сприяючи виживанню пухлинних клітин і прогресуванню захворювання. Ці результати окреслюють механізм, за допомогою якого генотоксичне лікування, що проводиться циклічно, може посилити подальшу стійкість до лікування у зв'язку з неавтономними ефектами клітин, яким сприяє пухлинне мікрооточення.

Мікросередовище кісткового мозку забезпечує виживання, диференціацію та проліферацію гемопоетичних клітин, які підтримуються фіброblastоподібними стромальними клітинами кісткового мозку, остеобластами й остеокластами. Ці клітини секретують розчинні фактори та білки позаклітинного матриксу, які опосередковують ці функції. Це робить нормальні гемопоетичні клітини та клітини пухлини епітелію, яка метастазує у кістки, захищеними від хімотерапевтичних засобів. Завдяки цій медикаментозній стійкості клітини пухлини захищені від апоптозу, викликаного як хімотерапією, так і фізіологічними медіаторами загибелі клітин, це дозволяє їм вижити і спричинити формування мінімальної залишкової хвороби, підвищуючи ймовірність розвитку набутої медикаментозної резистентності.

Рак підшлункової залози є однією з основних причин смерті від раку у світі. Структурні білки пухлинного мікрооточення раку підшлункової залози, включаючи гіалуронан, колаген і секретований білок, багатий цистеїном, можуть бути модифіковані або уражені відповідним лікуванням. Сучасні методи медикаментозного лікування використовують, а не руйнують пухлинне мікрооточення шляхом нормалізації структурних білків, зворотного епітеліально-мезенхімального переходу. Відзначено корисні результати, які можуть бути клінічно оцінені.

Для виявлення тканинної гіпоксії при раку легені зазвичай використовують три методи: 1) вимірювання парціального тиску кисню (pO₂) голковими електродами; 2) виявлення індукованих гіпоксією білків у пухлині або крові; 3) візуалізацію гіпоксії та судинної системи пухлини. Сьогодні існує кілька перспективних методів візуалізації гіпоксії та судинної системи пухлини, зокрема динамічна перфузійна візуалізація та позитронно-емісійна томографія із використанням радіо-мічених нітроімідозолів.

Незважаючи на прогрес у лікуванні раку, більшість злоякісних В-клітинних пухлин залишаються невиліковними. Докази свідчать, що перехресні зв'язки з додатковими стромальними клітинами в спеціалізованих тканинних мікросередовищах, таких як кістковий мозок і вторинні лімфоїдні органи, сприяють прогресуванню захворювання, допомагаючи росту злоякісних В-клітин і їх стійкості до лікарських засобів. При лікуванні окремих В-клітинних злоякісних новоутворень відбувається зміна парадигми до поєднання цитотоксичних препаратів з агентами, які перешкоджають активному впливу пухлинного мікрооточення. Сподіваємось, такі підходи допоможуть усунути залишкові захворювання, тим самим покращуючи наші нинішні терапевтичні зусилля.

Розроблення лікарських препаратів з урахуванням важливості пухлинного мікрооточення. Дослідження мікрооточення пухлини, її клітинних і молекулярних компонентів, а також того, як вони впливають на прогресування пухлини, є новими темами у вивченні раку. Фактори, що виділяють самі пухлинні клітини, зокрема про- чи протизапальні молекули або про- чи антиангіогенні медіатори, сприяють створенню пухлинного середовища. Реакції та молекули, що беруть участь у цих перехресних зв'язках у пухлинному мікрооточенні, стали привабливими мішенями протипухлинного лікування. Строма, що оточує ракові клітини, відіграє важливу роль у вивченні розвитку, прогресування та поведінки пухлини. Повідомлялося, що взаємодія між стромою та новоутвореними клітинами є головним фактором для вивчення росту пухлини та її прогресування. Нове спрямування лікування на пухлинне мікрооточення не лише є перспективним методом, а й допоможе у розробленні препаратів для лікування раку. Мікросередовище пухлини є невід'ємною частиною її фізіології, структури та функціонування, це важливий аспект властивості пухлини, оскільки забезпечує необхідний поживний субстрат для злоякісного процесу. Фундаментальне порушення зв'язків між пухлинними і стромальними клітинами необхідне для росту та прогресування пухлинних метастазів. Стромальні клітини всередині пухлинного мікрооточення є генетично стабільними і можуть служити терапевтичною мішенню при мінімальному ризику будь-яких побічних ефектів або повторного виникнення пухлини. Покращення розуміння цієї взаємодії може забезпечити нові та клінічно цінні мішені лікування раку, а також оцінку ризику та профілактику. Незлоякісні клітини та білки, що секретуються клітинами пухлини та стромы, є активними учасниками прогресування раку.

За матеріалами Wang J.-J., Lei K.-F., Han F. Tumor microenvironment: recent advances in various cancer treatments. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2018; 22: 3855-3864.

Підготував Назар Лукавецький

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

НАЙВАЖЛИВІШЕ — ЦЕ СИЛА

НОВІ ДАНІ

KISQALI — інгібітор CDK4/6 з трьома показаннями до ТЕРАПІЇ ПЕРШОЇ ЛІНІЇ, що підтверджують дані ТРЬОХ ДОСЛІДЖЕНЬ ІІІ ФАЗИ*

НОВЕ ПОКАЗАННЯ

ПРЕМЕНОПАУЗА

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

НОВЕ ПОКАЗАННЯ

ПОСТМЕНОПАУЗА

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

ПОСТМЕНОПАУЗА

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

KISQALI (KISQALI)

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

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

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

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

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

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

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

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

Зображення не є зображенням реального пацієнта.

Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу KISQALI® 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, м. Київ, пр-т Степана Бандери, 28А (літера Г). Тел.: +38 (044) 389 39 30, факс: +38 (044) 389 39 33.

Сучасна концепція ведення пацієнтів з HR+/HER2-раком грудної залози з позицій останніх рандомізованих плацебо-контрольованих клінічних досліджень

У зв'язку з високою поширеністю раку грудної залози (РГЗ) та смертністю внаслідок цієї патології в Україні особлива увага сьогодні приділяється скринінгу РГЗ у жінок після 40 років з метою виявлення хвороби на ранній стадії, що є основною умовою успішності лікування. З нагоди Всеукраїнського дня боротьби з раком грудної залози 22 жовтня відбулася Науково-практична конференція з міжнародною участю «Діагностично-лікувальні стратегії менеджменту раку грудної залози – від міжнародних протоколів до персоналізованої тактики». Головним завданням заходу було створення єдиної колегіальної концепції ведення РГЗ від діагностики до реконструкції шляхом обміну досвідом між командою європейських та українських експертів.

Під час урочистого відкриття заходу завідувач хірургічного відділення Київського міського клінічного онкологічного центру Микола Федорович Анікусько та президент Асоціації мамологів України, завідувач науково-дослідницького відділення пухлин грудної залози та її реконструктивної хірургії Національного інституту раку (м. Київ), доктор медичних наук, професор Іван Іванович Смоланка привітали учасників конференції та розповіли про актуальні проблеми розвитку мамології в умовах реформування медицини в Україні.



З доповіддю «Сучасний підхід до комбінованого лікування РГЗ – кому? як? коли?» виступив професор Іван Іванович Смоланка.

— За даними Національного канцер-реєстру, у 2018 р. в Україні (за винятком АР Крим, м. Севастополь, Донецької та Луганської областей) зареєстровано 15017 нових випадків РГЗ (145 – у чоловіків та 14872 – у жінок) та 5679 смертей унаслідок РГЗ. При цьому I стадію захворювання виявлено у 20,6% осіб, II – у 52,7%, III – у 15,2% та IV – у 8,9%. Сьогодні в Україні РГЗ у жінок займає перше місце у структурі захворюваності (20,6%) та смертності (20,5%) від злоякісних новоутворень.

Сучасне хірургічне лікування РГЗ полягає у проведенні органозбережних операцій (онкопластична резекція), застосуванні методики визначення сторожових лімфатичних вузлів і радикальної мастектомії з одномоментною чи відтермінованою реконструкцією. Якщо об'єм видалених тканин грудної залози (ГЗ) не перевищує четвертої частини залози, можливе проведення органозбережної операції у поєднанні з коригуючою операцією на контрлатеральній залозі, у разі потреби видалення понад 25% тканин ГЗ рекомендовано виконувати мастектомію з одномоментною чи відстроченою реконструкцією.

Сьогодні існує можливість проведення органозбережних і реконструктивних операцій у таких клінічних випадках, при яких раніше це було неможливо: після неoad'ювантної хіміотерапії, яку призначають при початково неоперабельному РГЗ, місцево-поширеному РГЗ та набряково-інфільтративній формі РГЗ. Перед проведенням неoad'ювантної хіміотерапії важливою процедурою на доопераційному етапі є маркування пухлини та уражених метастазами лімфатичних вузлів за допомогою татуажу чи металічних міток для візуалізації зони первинного ураження. Ця важлива інформація повинна бути врахована при подальшому хірургічному лікуванні. Згідно з сучасними міжнародними рекомендаціями щодо визначення країв резекції при протоковій карциномі *in situ* (Ductal Carcinoma In-Situ, DSIC), негативний край резекції має бути на відстані не менше 2 мм від пухлини, а при інвазивному РГЗ оптимальний край резекції зумовлюється відсутністю пухлинних клітин у пофарбованому краї резекції. Такий підхід дає можливість знизити частоту мастектомії на 16% та збільшити кількість органозбережних операцій на 13%. Неoad'ювантна гормонотерапія сьогодні розглядається як важлива складова при люмінальному РГЗ і як можливість збільшити кількість органозбережних операцій та зменшити об'єм аксиллярної дисекції.

Згідно з даними дослідження ACOSOG Z1031 за участю жінок у постменопаузі з РГЗ та експресією естрогенових

рецепторів II та III стадії, використання в передопераційний період інгібіторів ароматази (ІА; екземестану, летрозолу й анастрозолу) дало можливість провести органозбережні операції у 51% пацієнтів. При застосуванні ІА розміри пухлин зменшувалися за 4 міс у середньому на 60%, а за 8 міс – на 70% (M.J. Ellis, 2011). Тривалість терапії у пацієнтів з II-III стадіями РГЗ переважно складає 4-6 міс. Маркером оцінки ефективності неoad'ювантної гормонотерапії є рівень Ki-67, що свідчить про проліферативну активність пухлини. Експресія Ki-67 нижче 10% свідчить про ефективність лікування, а більше ніж 10% – про потребу подальшого проведення хіміотерапії.

Згідно з настановами Європейського товариства медичної онкології (ESMO), інгібітори циклінзалежних кіназ (CDK) 4 та 6 рекомендовано призначати у лікуванні РГЗ з експресією естрогенових рецепторів (ER+) та без експресії рецепторів до людського епідермального фактора росту 2 типу (HER2-) у пре-, пери- та постменопаузальний період у першій та другій лінії терапії у комбінації з ІА та фулвестрантом. У серпні цього року в Україні зареєстровано препарат **Кіскалі** (рибоцикліб – інгібітор CDK 4/6), що має три показання до застосування як терапії першої лінії: у жінок у пре- та перименопаузі у комбінації з ІА та агоністом лютеїнізуючого гормону рилізінг-гормону (ЛГРГ), у постменопаузі – в поєднанні з ІА, а також з фулвестрантом (в останньому випадку рибоцикліб рекомендовано використовувати у терапії першої або другої лінії).

Таким чином, препарат **Кіскалі** показаний у поєднанні з ІА чи фулвестрантом для лікування жінок з місцево-поширеним чи метастатичним HR+/HER2- РГЗ як початкова ендокринна терапія або пацієнток, котрі раніше отримували ендокринне лікування. У жінок у пременопаузі антинеопластичний засіб **Кіскалі** слід призначати в поєднанні з ЛГРГ.

Отже, реконструктивна операція є важливим і необхідним етапом у комплексному лікуванні хворих на РГЗ, при цьому вибір методів і строків реконструкції залежить від стадії, конституційних особливостей пацієнток та попередньої терапії.



Провідний науковий співробітник ДУ «Республіканський науково-практичний центр онкології та медичної радіології (РНПЦ ОМР) ім. М.М. Александрова» (Республіка Білорусь), кандидат медичних наук Микола Борисович Єрмаков виступив з доповіддю «Лікування РГЗ в Республіці Білорусь: від міжнародних рекомендацій до місцевих протоколів».

Особливу увагу іноземний спікер звернув на структуру надання онкологічної допомоги в Білорусі та важливу участь РНПЦ ОМР ім. М.М. Александрова у координуванні онкологічної допомоги у сфері організації протиракетової боротьби та фундаментальних досліджень. За даними Білоруського канцер-реєстру 2019 р., протягом 1992-2016 рр. відмічався ріст онкозахворюваності на 36,6% та паралельне зниження смертності на 21,8%, що свідчить про високий рівень надання медичної допомоги в країні, який дозволяє зменшити кількість летальних випадків.

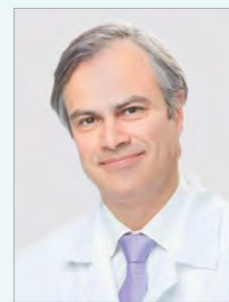
Згідно з аналізом даних Білоруського канцер-реєстру за 2005-2018 рр., РГЗ залишається найбільш поширеним злоякісним новоутворенням у жінок і найчастішою

причиною смерті від онкопатології. Як відомо, у США відсутня тенденція до збільшення рівня захворюваності на РГЗ, що є беззаперечним прикладом для інших країн світу, в яких відзначається протилежна ситуація. Важливими проблемами, які потребують негайного вирішення, є ріст захворюваності на РГЗ і прогресування хвороби у 47,9% пацієнток після радикального лікування. Для цього важливо посилити охоплення жіночого населення програмою скринінгу РГЗ, яка полягає в регулярному мамографічному дослідженні (зазвичай 1 раз на 2-3 роки) у жінок 50-69 років, виявлення підозрілих змін у ГЗ з проведенням біопсії чи видаленням частини залози. У країні з населенням 9,5 млн скринінгову мамографію з 2016 по 2019 р. пройшла 226 271 жінка, що дало змогу виявити РГЗ на ранній стадії.

Діагностика та лікування РГЗ у Республіці Білорусь проводиться згідно з чинними настановами, які повторюють актуальні рекомендації ESMO. З появою у країні позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) якість діагностики значно підвищилася.

Основні принципи лікування РГЗ у Республіці Білорусь полягають у проведенні органозбережних операцій, реконструктивних втручань із використанням місцевих тканин, імплантів, застосуванні ад'ювантної хіміотерапії (антрацикліни, таксани, препарати платини). Неoad'ювантну терапію первинно резектабельного РГЗ проводять за наявності повної інформації про гістологічну чи молекулярно-генетичну структуру пухлини. Пацієнтам з гормоночутливими пухлинами за відсутності серйозних супутніх захворювань призначають ад'ювантну гормонотерапію (тамоксифен – ТАМ, ІА). Беззаперечним показанням до проведення променевої терапії є розмір пухлини понад 5,0 см незалежно від ураження лімфатичних вузлів, а також виявлення метастазів більш ніж у трьох лімфатичних вузлах.

Лікування метастатичного РГЗ насамперед полягає в оцінці поширеності пухлинного процесу, анамнестичних даних, визначенні статусу HER2 і HR. При гормоночутливих пухлинах використовують 3 лінії гормонотерапії: ІА, ТАМ та медроксипрогестерону ацетат. У разі прогресування захворювання на тлі першої лінії гормонотерапії розглядають доцільність призначення другої та можливість переходу на хіміотерапію, яка первинно показана пацієнтам з HR- РГЗ та загрозою вісцерального кризу. Особливу увагу М.Б. Єрмаков звернув на таргетну терапію при HER2/неу-позитивному РГЗ; з цією метою найчастіше призначають трастузумаб протягом 6 міс, при цьому інші протипухлинні засоби (пертузумаб, лапатиніб, трастузумаб емтанзин) використовують рідше. Трастузумаб емтанзин показаний у разі прогресування захворювання на фоні ад'ювантної терапії трастузумабом або через 6 міс після завершення лікування. При HER2/неу-негативному РГЗ найбільш ефективними засобами є інгібітори CDK4/6. У травні 2020 р. у Республіці Білорусь був зареєстрований рибоцикліб (протипухлинний засіб **Кіскалі**), використання якого сприяло підвищенню ефективності лікування та зменшенню навантаження на систему охорони здоров'я Республіки Білорусь.



Про дані доказової медицини щодо нової ролі селективного інгібітора CDK4/6 (антинеопластичного засобу **Кіскалі**) при метастатичному РГЗ розповів керівник Центру здоров'я грудної залози Віденського медичного університету (Австрія), доктор медичних наук, професор Крістіан Зінгер.

— Основні труднощі ведення хворих із метастатичним РГЗ полягають у залежності перебігу захворювання від біологічних особливостей пухлини, часу появи рецидивів, локалізації метастазів і фактичної невиліковності онкопатології. Тому первинні завдання лікування цієї групи пацієнтів

Продовження на стор. 18.

Сучасна концепція ведення пацієнтів з HR+/HER2-раком грудної залози з позицій останніх рандомізованих плацебо-контрольованих клінічних досліджень

Продовження. Початок на стор. 17.

полягають у підтримці якості життя, покращенні загальної виживаності (ЗВ) та зменшенні кількості асоційованих з терапією побічних ефектів. У країнах Європи перевагу надають стратегії гормонального лікування, яку не рекомендовано застосовувати у пацієнтів із вісцеральним кризом.

Останніми роками широко обговорюється участь активного комплексу циклін D – CDK4/6-протеїн, який фосфорилує протеїн ретинобластоми (pRb), що сприяє вивільненню транскрипційного фактора E2 (E2F). Останній активує транскрипцію генів, які відповідають за перехід фази G1 (підготовки до синтезу ДНК) у фазу S (синтезу ДНК), що призводить до продовження клітинного циклу (S. Hosford et al., 2014; C. Thangavel et al., 2011). Оскільки сигнальний шлях CDK 4/6 відіграє важливу роль у прогресуванні онкопатології, то селективні інгібітори CDK 4/6 (рибоцикліб) можна розглядати як терапевтичну опцію у пацієнтів з HR+ РГЗ (G.R. Infante et al., 2016; G.N. Hortobagyi et al., 2016).

Згідно з результатами дослідження N.A. O'Brien та співавт. (2014), застосування комбінації рибоциклібу з летрозолом на моделі ксенотрансплантата, отриманого від пацієнта з ER+ РГЗ, супроводжувалося більш вираженою протипухлинною активністю та відстроченням її росту після припинення терапії порівняно з монотерапією летрозолом чи рибоциклібом.

З метою дослідження ефективності селективних інгібіторів CDK 4/6 (рибоцикліб, **Кіскалі**) було проведено 3 масштабні клінічні дослідження III фази (MONALEESA-2, -3 та -7) у жінок із метастатичним РГЗ у пре- та постменопаузальний період, у тому числі у пацієнтів з вісцеральними метастазами.

Клінічне дослідження MONALEESA-2 проводилося за участю 668 пацієнок у постменопаузі із поширеним HR+/HER2- РГЗ за умови відсутності в анамнезі попередньої терапії з приводу поширеного захворювання. Усіх учасників було рівномірно розподілено на 2 групи: пацієнткам першої групи призначали рибоцикліб по 600 мг/день протягом 3 тижнів з тижневою перервою у комбінації з летрозолом у дозі 2,5 мг/день щоденно. Хворі другої групи приймали плацебо протягом 3 тижнів з тижневою перервою у поєднанні з летрозолом по 2,5 мг/день щоденно.

У результаті виявлено клінічно значуще зростання медіани виживаності без прогресування (ВБП), яка складала 25,3 міс (95% довірчий інтервал – ДІ – 23,0-30,3) у групі рибоциклібу та летрозолу й 16,0 міс (95% ДІ 13,4-18,2) в групі плацебо та летрозолу. Статистично значущої різниці ЗВ між групами не виявлено. Ефективність застосування комбінації рибоциклібу з летрозолом відмічалася у всіх визначених підгрупах незалежно від попередніх характеристик пацієнтів, неoad'ювантної чи ад'ювантної хіміотерапії або гормонального лікування в анамнезі, уражень печінки, легень чи метастазів у кістках (G.N. Hortobagyi et al., 2016). Статистично значуще зростання частоти загальної відповіді було більш вираженим у групі рибоциклібу з летрозолом, ніж плацебо з летрозолом (54,5 проти 38,8%; $p < 0,001$) протягом 8 тижнів спостереження. Крім того, за цей проміжок часу клінічно значуще зменшення рівня больових відчуттів відмічалася у пацієнтів групи рибоциклібу (-6,3 бала) порівняно з плацебо (-2,7 бала; W. Janni et al., 2018).

Клінічне дослідження III фази MONALEESA-3 проводили за участю 726 чоловіків і жінок у постменопаузі із поширеним HR+/HER2- РГЗ, які попередньо не проходили лікування з приводу прогресування захворювання чи отримували одну лінію терапії у зв'язку з метастазуванням РГЗ або з анамнезом рецидиву після 12 міс ад'ювантної чи неoad'ювантної ендокринної терапії. Пацієнти, які раніше отримували хіміотерапію, фулвестрант чи інгібітори CDK4/6, не були включені в дослідження.

Пацієнти були рандомізовані у співвідношенні 2:1 для отримання рибоциклібу у дозі 600 мг протягом 21 дня з 7 днями перерви чи плацебо з аналогічною схемою прийому. Хворі обох груп отримували фулвестрант у дозі 500 мг в/м в усі дні 28-денного циклу з додатковою дозою у 15-й день першого циклу.

Попередні результати дослідження свідчать про статистично значуще зростання медіани ВБП у групі

рибоциклібу порівняно з плацебо – 20,5 та 12,8 міс відповідно (відносний ризик – ВР – 0,587; 95% ДІ 0,480-0,732; $p < 0,001$). Медіана ВБП у пацієнтів, які отримували першу лінію лікування, складала 33,6 міс у групі рибоциклібу та 19,2 міс у групі плацебо (ВР 0,546; 95% ДІ 0,415-0,718). У хворих із ранніми рецидивами чи другою лінією терапії медіана ВБП у групі рибоциклібу дорівнювала 14,6 міс, а в групі плацебо – 9,1 (ВР 0,571; 95% ДІ 0,443-0,737). ЗВ, визначена методом Каплана – Маєра, через 42 міс у групі рибоциклібу складала 57,8% (95% ДІ 52,0-63,2), у групі плацебо – 45,9% (95% ДІ 36,9-54,5), зниження відносного ризику смерті при використанні рибоциклібу складало 28% (ВР 0,72; 95% ДІ 0,57-0,92; $p = 0,00455$). На момент аналізу медіана ЗВ у групі рибоциклібу не досягнута, у групі плацебо складала 40,0 міс (D.J. Slamon et al., 2020). У пацієнок з метастазами в печінці комбінована терапія із застосуванням рибоциклібу забезпечувала зниження ризику смерті на 37% (медіана ЗВ 36,1 проти 24,1 міс; ВР 0,629; 95% ДІ 0,421-0,942; D.A. Yadley et al., 2020).

Клінічне дослідження MONALEESA-7 проводилося за участю 672 жінок у пре- та перименопаузі з прогресуючим HR+/HER2- РГЗ, яким раніше не проводили ендокринну терапію при поширеному РГЗ та ≤ 1 лінії попередньої хіміотерапії при поширеному РГЗ. Усіх учасників дослідження було рандомізовано на 2 групи: пацієнткам першої групи ($n = 335$) призначали рибоцикліб у дозі 600 мг/добу протягом 3 тижнів з тижневою перервою у комбінації з гозереліном та нестероїдним ІА (НСІА) чи ТАМ, а другої ($n = 337$) – плацебо упродовж 3 тижнів з тижневою перервою у поєднанні з гозереліном і НСІА/ТАМ.

Медіана ВБП у групі рибоциклібу складала 23,8 міс, у групі плацебо – 13,0 міс (ВР 0,553; 95% ДІ 0,441-0,694; $p < 0,001$). ЗВ, визначена методом Каплана – Маєра через 42 міс, у групі рибоциклібу становила 70,2% (95% ДІ 63,5-76,0), а у групі плацебо – 46,0% (95% ДІ 32,0-58,9), що свідчить про зниження відносного ризику смерті приблизно на 29% у групі рибоциклібу (ВР 0,71; 95% ДІ 0,50-0,95; $p = 0,00973$). Медіана ЗВ у групі рибоциклібу не досягнута, у групі плацебо дорівнювала 40,9 міс. Імовірність прогресування захворювання чи смерті на тлі наступної лінії терапії була нижчою у групі рибоциклібу порівняно з плацебо (медіана ВБП2 не досягнута та 32,3 міс відповідно; ВР 0,692; 95% ДІ 0,548-0,875; Seock-Ah Im et al., 2019). У пацієнок з метастазами в печінці в групі рибоциклібу відмічалася зниження ризику смерті на 47% (медіана ЗВ не була досягнута проти 33,6 міс; ВР 0,531; 95% ДІ 0,321-0,877; D.A. Yadley et al., 2020).

Найчастішими побічними реакціями при застосуванні рибоциклібу були нейтропенія, лейкопенія та нудота. При проведенні лікування слід контролювати рівень нейтрофілів у загальному аналізі крові, рівень аланінамінотрансферази/аспартатамінотрансферази та тривалість інтервалу QT на електрокардіограмі. Знижувати дозу рибоциклібу необхідно при вираженій нейтропенії у пацієнта.

Результати масштабних клінічних досліджень MONALEESA-2, -3 та -7 демонструють статистично значуще зростання виживаності при лікуванні рибоциклібом у поєднанні з ендокринною терапією, незалежно від статусу менопаузи та лінії терапії.



З доповіддю «Менеджмент пацієнтів з HR+/HER2- прогресуючим РГЗ в Грузії» виступила завідувачка онкологічного відділення медичного центру Мардалейшвілі (Грузія) Ніно Шарикадзе.

— РГЗ посідає перше місце серед усіх онкозахворювань у Грузії, при цьому смертність у країні є вищою, ніж в інших державах. Це більшою мірою зумовлено встановленням діагнозу РГЗ на пізніх стадіях захворювання. Тому сьогодні в Грузії велика увага прикута до посилення охоплення населення програмами скринінгу РГЗ.

Люмінальний тип А (HR+/HER2-) РГЗ – найбільш частий тип пухлин ГЗ, який характеризується повільнопрогресуючим перебігом і меншою агресивністю порівняно з іншими субтипами. Оскільки ця група пухлин може бути

рефрактерною до терапії, у лікування потрібно включати таргетні препарати, використання яких супроводжувалося покращенням ЗВ і якості життя пацієнтів із метастатичним HR+ РГЗ. Перед початком терапії слід враховувати загальний стан пацієнта, наявність супутніх захворювань, спадкової обтяженості щодо раку, ступінь агресивності раку та попередньо проведене лікування. У пацієнтів з HR+/HER2- РГЗ основу терапії складає ендокринна терапія з таргетними препаратами при виключенні вісцерального кризу, який характеризується тяжкою дисфункцією органів із характерними клінічними ознаками, лабораторними даними та швидким прогресуванням.

Згідно з даними великих досліджень MONALEESA-2, -3 та -7, інгібітори CDK4/6 у комбінації з ендокринною терапією покращували ВБП, ЗВ і якість життя пацієнтів з ER+/HER2- метастатичним РГЗ. Рибоцикліб (препарат **Кіскалі**) зареєстрований у Грузії у 2019 р., при цьому 1 вересня 2020 р. лікарський засіб було закуплено на державному рівні, що покращило його доступність для пацієнтів.

Клінічний випадок

Пацієнтка Б., 51 рік.

У 2013 р. встановлено діагноз рак лівої грудної залози G3 pT1cpN1aM0 (IIA стадія). У 2018 р. виявлено метастази у медіастинальних лімфатичних вузлах.

Онкологічний анамнез: у батька – злоякісне новоутворення шлунка, у бабусі – рак очеревини та у тітки – ракова товстої кишки.

Анамнез життя: шкідливі звички та вживання алкогольних напоїв заперечує. Має 2 дітей.

Анамнез захворювання:

- у 2013 р. була проведена лівобічна радикальна мастектомія з лімфодисекцією; патоморфологічний діагноз pT1cpN1aM0 (IIA стадія) G3, ER+, PR+, Her2neu(2+), Ki-67 – 38-40%; CISH(-);
- з січня до липня 2014 р. пацієнтка пройшла 6 курсів ад'ювантної хіміотерапії;
- з 2014 р. по грудень 2017 р. хвора приймала ТАМ.

У кінці грудня 2017 р. виявлено збільшення лімфатичних вузлів середостіння, у зв'язку з чим пацієнтку було переведено на анастрозол;

- 04.12.2018 р. хворій було проведено комп'ютерну томографію (КТ), виявлено збільшення лімфатичних вузлів середостіння. 12.12.2018 р. проведено ПЕТ/КТ, зафіксовано гіперметаболічне вогнище у лівій ділянці грудної клітки. Хворій рекомендували проведення трансторакальної біопсії, проте вона відмовилася. Було прийнято рішення перевести пацієнтку на фулвестрант;
- у лютому 2019 р. проведено променеву терапію на зону середостіння (8 Гр – 5 фракцій до ПЕТ-позитивних уражень і 7 Гр – 5 фракцій до ПЕТ-негативних уражень);
- ПЕТ/КТ (19.03.2019) не виявило прогресування захворювання, було продовжено прийом фулвестранту;
- 15.10.2019 р. на ПЕТ/КТ встановлено збільшення медіастинальних і надключичних лімфатичних вузлів;
- 13.11.2019 р. було проведено біопсію медіастинальних лімфатичних вузлів з імуногістологічним встановленням ER – 80%, PR – 84%, HER2(-), TTF1(-), Ki-67 – 50%. Вирішено перевести хвору на екземестан і рибоцикліб. Терапію пацієнтка переносила добре, без виражених негативних побічних реакцій;
- при повторній КТ (02.04.2020) виявлено зменшення розмірів надключичних і верхніх медіастинальних лімфатичних вузлів, а 30.06.2020 при проведенні КТ прогресування захворювання не відзначалося.

Особливу увагу учасників заходу привернули доповіді Миколи Федоровича Анікуська «Сучасні інструментальні методи діагностики РГЗ», завідувача кафедри онкології Запорізької медичної академії післядипломної освіти МОЗ України, доктора медичних наук, професора Олексія Олексійовича Ковальова «РГЗ в складі сімейних та спадкових онкологічних синдромів» та завідувача хіміотерапевтичного відділення КНП ЛОР «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр», кандидата медичних наук Ярослава Васильовича Шпарика «Імунотерапія РГЗ: чи настала пора?».

Ексклюзивні доповіді, панельні дискусії провідних європейських і вітчизняних експертів у рамках науково-практичної конференції допомогли створити чітке бачення стратегічної концепції ведення пацієнок з РГЗ від етапу діагностики до реконструктивної операції.

Підготувала Ірина Неміш

Більше матеріалів тут:



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



Найважливіші досягнення в лікуванні солідних пухлин

Конгрес Європейського товариства медичної онкології (ESMO) відбувся в запланований час, 18-22 вересня, але у віртуальному просторі (формально його приймав Мадрид). Пандемія коронавірусу, безумовно, негативно відображається на клінічних дослідженнях у галузі онкології, але цього річні повідомлення на ESMO ґрунтувалися на аналізі результатів, отриманих ще у попередні роки. Зупинимося на повідомленнях, які вже найближчим часом можуть зумовити зміни у щоденній клінічній практиці, а також на тих, які окреслюють перспективні шляхи лікування хворих зі злоякісними пухлинами.

Рак грудної залози

Упродовж останніх років у клінічних дослідженнях чітко розмежовують імуністогенні підтипи раку грудної залози (РГЗ): потрійний негативний (ПН) РГЗ, гормонорецепторпозитивний (HR+) HER2-негативний РГЗ і HER2-позитивний РГЗ.

Найбільші надії щодо лікування найагресивнішого на сьогодні підтипу – ПН РГЗ – покладаються на імунотерапію. Ще у березні 2019 р. Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) схвалило комбінацію атезоліумабу з наб-паклітакселом (препарат не зареєстрований в Україні) для лікування PD-L1-позитивного ПН РГЗ (враховувалася інфільтрація пухлини імунними клітинами $\geq 1\%$, тобто IC $\geq 1\%$) за результатами дослідження IMpassion130, у якому брали участь і чотири українські онкологічні центри. На конгресі

ESMO-2020 повідомлялися фінальні результати цього дослідження щодо загальної виживаності (ЗВ) пацієнтів. Зокрема 3-річна ЗВ при PD-L1-позитивних пухлинах склала 36 проти 22% на користь імунотерапії (рис. 1). Медіана ЗВ відповідала раніше повідомленим даним: 25,4 проти 17,9 міс; відношення ризиків (ВР) дорівнювало 0,69 (Emens L.A. et al. Abstr. LBA16).

В аналогічному за дизайном дослідженні IMpassion131 наб-паклітаксел було замінено на паклітаксел (Miles D.W. et al. Abstr. LBA15). З'ясувалося, що додавання імунотерапії не поліпшило результатів лікування: медіана виживаності без прогресування (ВБП) при PD-L1-позитивних пухлинах склала 6,0 проти 5,7 міс, а медіана ЗВ – 22,1 проти 28,3 міс у групах з імунотерапією і без неї відповідно (рис. 2). Автори аналізували причини цієї невдачі

та схиляються до думки, що на результат вплинула необхідність застосування кортикостероїдів у програмі премедикації при застосуванні паклітакселу. FDA 8 вересня 2020 р. видало спеціальне застереження щодо недопустимості заміни наб-паклітакселу на паклітаксел у цьому режимі терапії занедбаного ПН РГЗ.

Доведена ефективність комбінації наб-паклітакселу з атезоліумабом зумовила її застосування в неоад'ювантному режимі. У дослідженні IMpassion031 з'ясовано, що частота повного морфологічного регресування (pCR, яке визначалося як ypT0/isN0) склала 57,6% у групі атезоліумабу з хіміотерапією (наб-паклітаксел щотижня 12 циклів і доксорубіцин із циклофосфамідом через кожні 2 тижні ще 4 цикли) проти 41,1% (при застосуванні лише хіміотерапії). Різниця спостерігалася як при PD-L1-позитивних (68,8 проти 49,3%), так і при PD-L1-негативних пухлинах (47,7 проти 34,4%). Про віддалені результати говорити передчасно, але дослідники вже відзначили тенденцію до поліпшення безрецидивної і загальної виживаності (Harbeck N. et al. Abstr. LBA11).

Істотним проривом у лікуванні занедбаного ПН РГЗ може стати застосування нового антитіла, з'єднаного з цитостатиком. Антитіло RS7 спрямоване проти антигену TROP-2, який експресується на клітинах багатьох злоякісних солідних пухлин епітеліального походження (у тому числі ПН РГЗ) і пов'язаний із несприятливим прогнозом. До нього приєднали похідне іринотекану SN-38 (інгібітор топоізомерази, який більш ніж у 100 разів потужніший від базового препарату). До кожної молекули антитіла приєднано по 7-8 молекул цитостатика (структурний принцип подібний до такого у добре відомого препарату T-DM1, в якому до трастузумабу приєднаний цитостатик мертанзін). Отриманий кон'югат антитіла з цитостатиком назвали сацитузумаб. У кислому пухлинному мікросередовищі SN-38 вивільняється

і проникає у пухлинні клітини. У дослідженні ASCENT (включено 529 хворих) доведено істотні переваги сацитузумабу над традиційною хіміотерапією у хворих, які до того отримували принаймні дві лінії лікування. Медіана ВБП склала 5,6 проти 1,7 міс (ВР 0,41), а ЗВ – 12,1 проти 6,7 міс (ВР 0,48; рис. 3). Цей препарат вже став новим стандартом лікування метастатичного ПН РГЗ (затверджений FDA 22 квітня 2020 р.), а також заслуговує на вивчення у режимах радикального лікування (Bardia A. et al. Abstr. LBA17).

Вже понад 5 років інгібітори CDK 4/6 успішно застосовують у комбінації з гормонотерапією при занедбаному HR+/HER2- РГЗ. Традиційними засобами гормонотерапії в цих комбінаціях у першій лінії є інгібітори ароматази, тоді як у другій лінії застосовують комбінацію інгібіторів CDK 4/6 з фулвестрантом. Нещодавно з'ясували, що в режимі монотерапії першої лінії фулвестрант має помірні переваги над інгібіторами ароматази (за результатами дослідження FALCON). Дослідження GEICAM/2014-12 (FLIPPER) довело очікувану, мабуть, перевагу комбінації фулвестранту з палбоциклібом над монотерапією фулвестрантом у першій лінії: медіана ВБП становила 31,8 проти 22,0 міс. Більша різниця ефективності була у первинних (*de novo*) хворих (Albanell J. et al. Abstr. LBA19).

На конгресі ESMO-2020 вперше повідомлено результати застосування інгібіторів CDK 4/6 у ад'ювантній терапії. У великому дослідженні monarchE (5637 хворих, у тому числі 105 із 7 центрів в Україні) у пацієнтів з високим ризиком рецидиву (наприклад, ураження 4 і більше лімфатичних вузлів) порівнювали ефективність стандартної ад'ювантної гормонотерапії (5-10 років) і її комбінації з інгібітором CDK 4/6 абемациклібом упродовж перших двох років. Дворічне спостереження

Продовження на стор. 20.

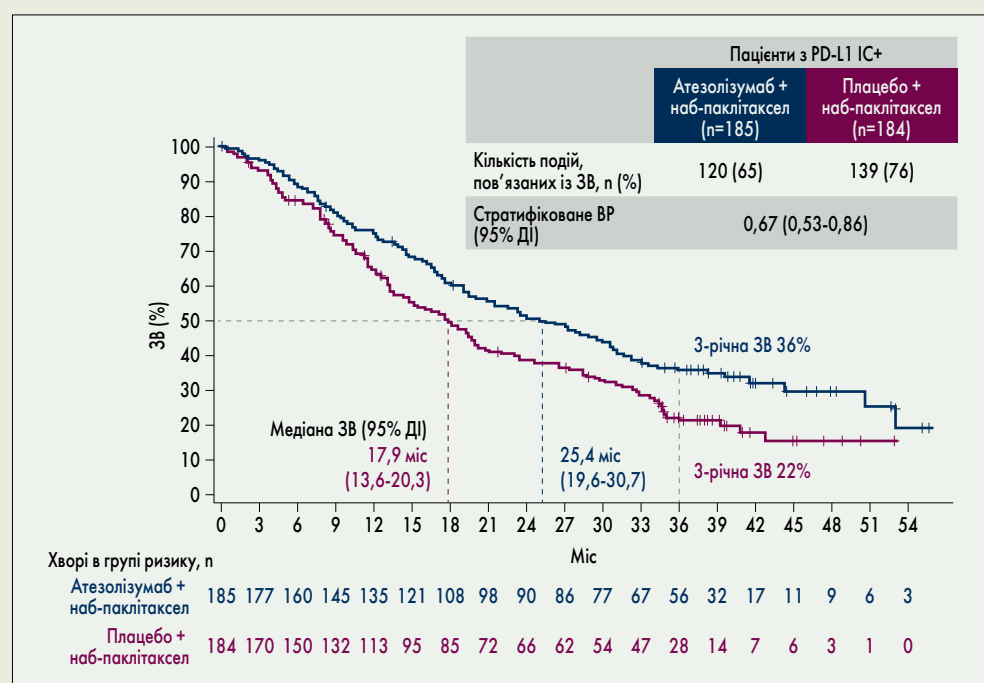


Рис. 1. ЗВ хворих на PD-L1-позитивний ПН РГЗ у дослідженні IMpassion130. ДІ – довірчий інтервал

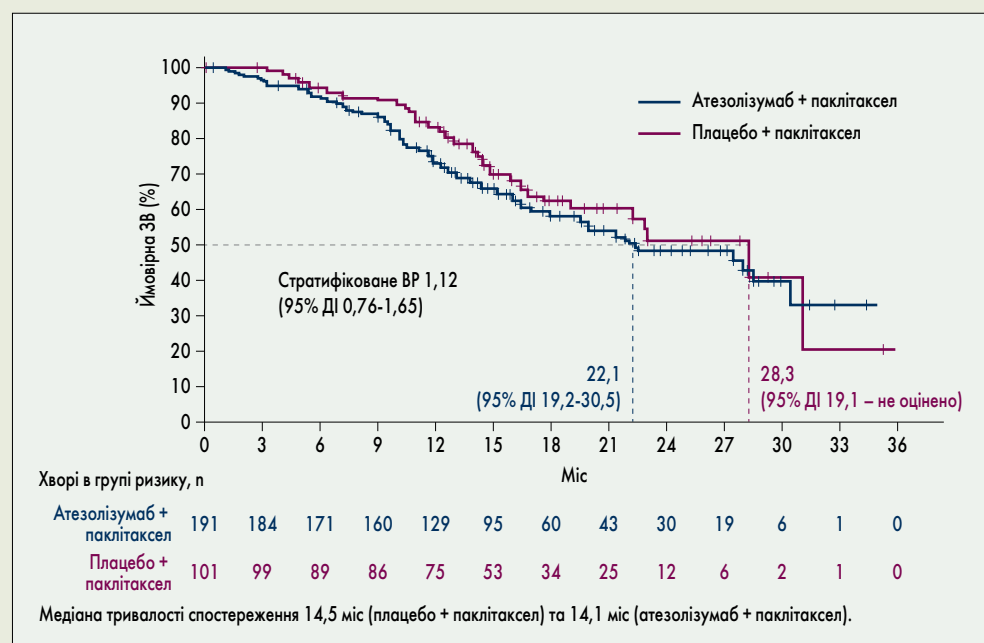


Рис. 2. ЗВ хворих на PD-L1-позитивний ПН РГЗ у дослідженні IMpassion131

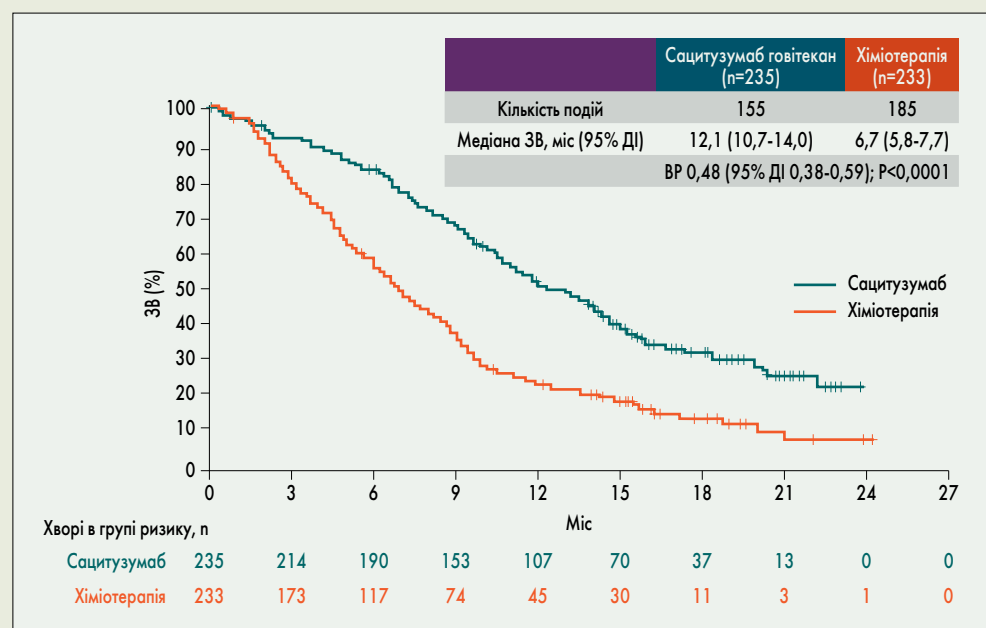


Рис. 3. ЗВ хворих на ПН РГЗ при застосуванні сацитузумабу порівняно з хіміотерапією у дослідженні ASCENT

Найважливіші досягнення в лікуванні солідних пухлин

Продовження. Початок на стор. 19.

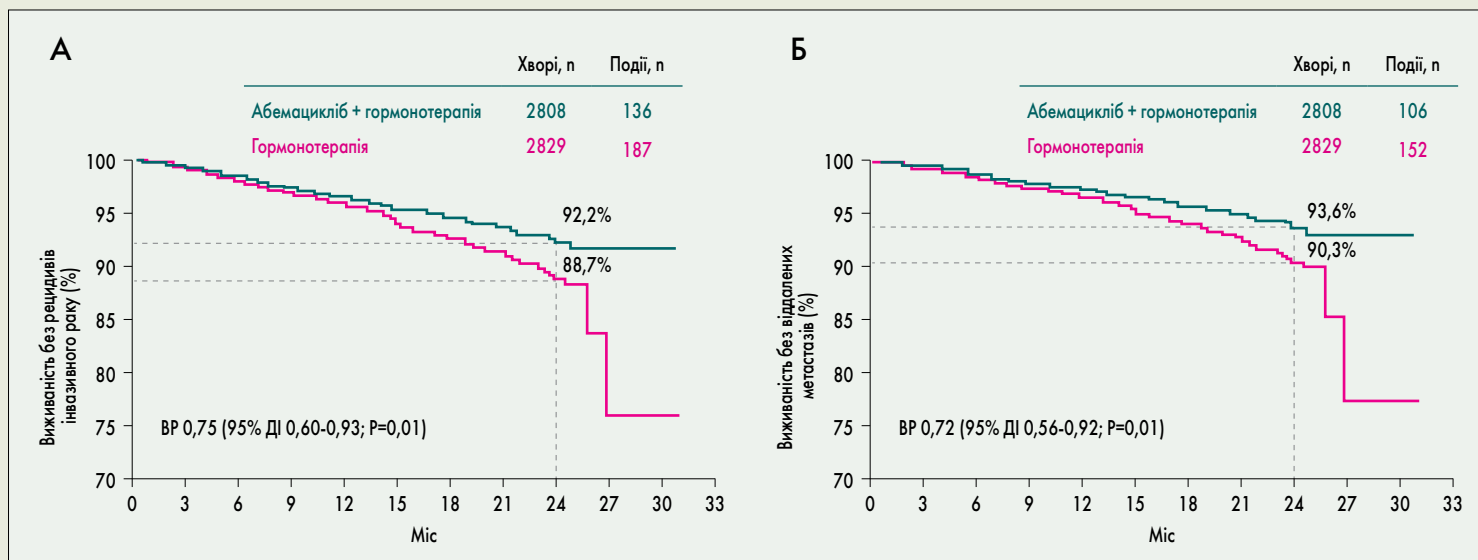


Рис. 4. Вживаність без рецидивів інвазивного раку (А) і віддалених метастазів (Б) при ад'ювантній гормонотерапії в комбінації з інгібітором CDK 4/6 у дослідженні monarchE

продемонструвало поліпшення виживаності без рецидивів інвазивного раку і розвитку віддалених метастазів (рис. 4; Johnston S.R.D. et al. Abstr. LBA5_PR). Експерти відзначають, що це перший успіх ад'ювантної терапії HR+/HER2- РГЗ після того, як ще у 2002 р. доведено перевагу анастрозолу над тамоксифеном.

В аналогічному за дизайном дослідженні PALLAS (5760 хворих) не виявили переваг комбінації гормонотерапії з палбоциклібом над гормонотерапією (Mayer E.L.

et al. Abstr. LBA12). У дискусії аналізували причини розбіжностей у результатах. Можливо, вплинуло включення у дослідження monarchE хворих із вищим ризиком розвитку рецидивів (наприклад, ураження лімфатичних вузлів N2/3 у 59% пацієнтів проти 37% у PALLAS), рідшою була необхідність у припиненні прийому інгібіторів CDK 4/6 (16,6 проти 42,2%). Врешті залишаються і глобальні питання, на які ми чекаємо відповіді. Чи перетвориться поліпшення безрецидивної

виживаності в підвищення ЗВ? Чи впливають інгібітори CDK 4/6 на пізні рецидиви (вже після закінчення їх прийому)? Яка оптимальна тривалість такої терапії?

Тривають пошуки таргетних препаратів, які можуть бути ефективними при HR+/HER2- РГЗ. Серед можливих мішеней — мутація гена *PIK3CA*, яка трапляється у 40% пухлин і свідчить про несприятливий прогноз. Аппелісіб — це альфа-селективний інгібітор PI3K. Раніше було показано, що його комбінація з фулвестрантом у другій лінії гормонотерапії поліпшує ВБП порівняно з лише гормонотерапією — 11,0 проти 5,7 міс (BP 0,65). На конгресі ESMO-2020 повідомлено остаточні результати дослідження SOLAR-1 — медіана ЗВ поліпшилася на 7,9 міс: 39,3 проти 31,4 міс; BP 0,86 (Andre F. et al. Abstr. LBA18). Тривають дискусії щодо послідовності застосування різних видів таргетної терапії при цьому типі РГЗ. Вважають, що спочатку разом з гормонотерапією слід призначити інгібітор CDK 4/6, а вже потім — інгібітор PI3K.

Порушення сигнального шляху PIK3CA/AKT1/PTEN наявне у 50% хворих на HR+/HER2- РГЗ і свідчить про несприятливий прогноз. Дослідники сподівалися, що інгібітор АКТ іпатасертиб зможе підвищити ефективність хіміотерапії у таких хворих, бо він посилював дію фулвестранту в другій лінії гормонотерапії. У дослідженні IPATunity130 (146 хворих, у тому числі з 6 центрів в Україні) не виявлено переваг від додавання іпатасертибу

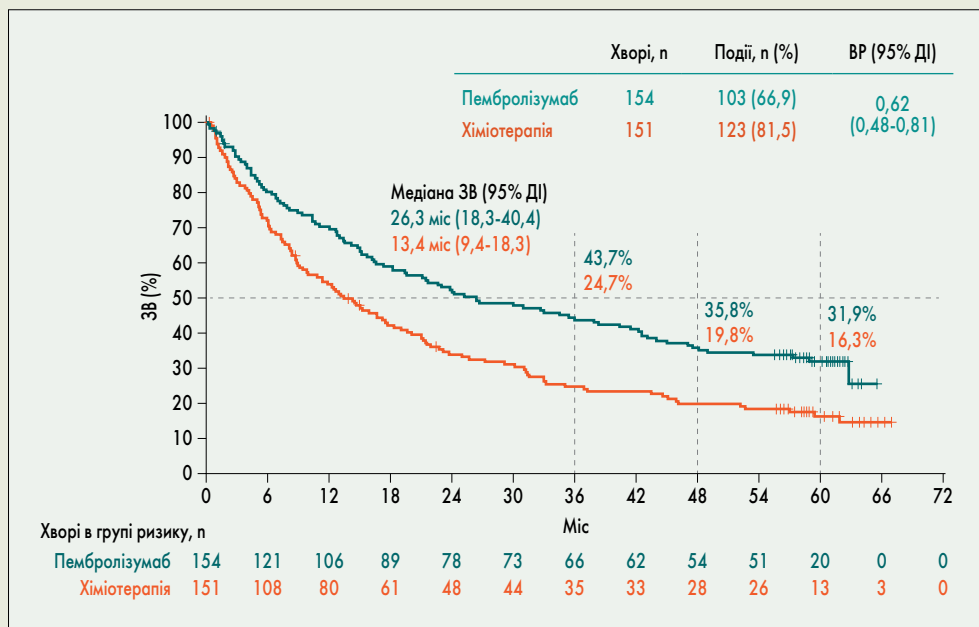


Рис. 5. П'ятирічна ЗВ при імунотерапії НДРЛ з експресією PD-L1 ≥50% у дослідженні KEYNOTE-024

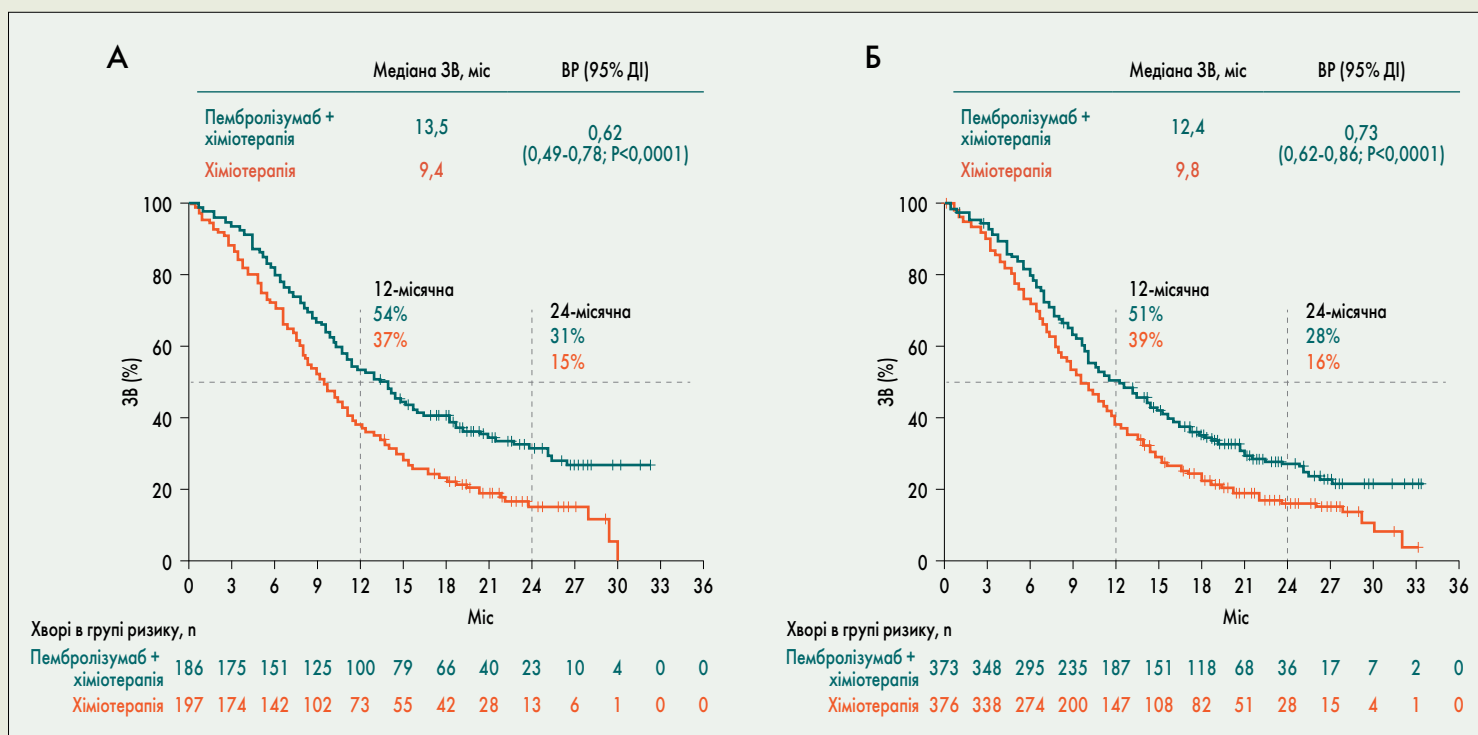


Рис. 6. ЗВ у підгрупі хворих із PD-L1 CPS ≥10 (А) і загальній групі (Б) у дослідженні KEYNOTE-590

до паклітакселу: медіана ВБП в обох групах складала по 9,3 міс (Turner N. et al. Abstr. 283MO).

Недрібноклітинний рак легені

Основними напрямками досліджень щодо лікування недрібноклітинного раку легені (НДРЛ) нині є таргетна терапія та імунотерапія. На конгресі ESMO-2020 було кілька важливих повідомлень як про нові уточнюючі результати вже відомих досліджень, так і про інноваційні підходи.

Ще за даними дослідження KEYNOTE-001 5-річна виживаність хворих, які отримували монотерапію пембролізумабом у першій лінії (незалежно від експресії PD-L1) складала 23,2%. На цьогорічному конгресі ESMO оприлюднено результати дослідження KEYNOTE-024, у якому в пацієнтів із метастатичним НДРЛ та експресією PD-L1 ≥50% 5-річна ЗВ при застосуванні монотерапії пембролізумабом була удвічі вищою, ніж хіміотерапії — 31,9 проти 16,3% (BP 0,62; рис. 5). Слід зауважити, що 66% учасників групи хіміотерапії після прогресування захворювання отримували імунотерапію, і саме цим можна пояснити відносно високу виживаність у контрольній групі. Бо у дослідженнях, присвячених хіміотерапії метастатичного НДРЛ платиновими дублетами, показники 2-річної виживаності зупинилися всього на 10-13% (Schiller J.H. et al., 2002). Отже, можна сказати, що в дослідженні KEYNOTE-024 порівнювали ефективність пембролізумабу у першій лінії з імунотерапією після прогресування на тлі хіміотерапії. Деякі з результатів цього дослідження мають значення для розуміння загальних принципів імунотерапії. Зокрема, медіана ВБП відрізнялася у порівнюваних групах лише на 2 міс — 7,7 проти 5,5 міс. Проте 3-річна ВБП була істотно вищою у групі імунотерапії — 22,8 проти 4,1% (BP 0,5). Крім того, ми починаємо отримувати відповіді на питання щодо тривалості терапії пембролізумабом (мабуть, цей принцип можна перенести і на інші анти-PD-1/PD-L1 препарати) — відновлення лікування при прогресуванні захворювання вже після закінчення стандартної імунотерапії тривалістю 2 роки є ефективним (Brahmer J.R. et al. Abstr. LBA51).

Новий анти-PD-L1 засіб цеміплімаб продемонстрував фактично таку ж ефективність, як і пембролізумаб, при експресії PD-L1 ≥50%. У дослідженні ІІІ фази EMPOWER Lung 1 (710 пацієнтів зі 188 центрів, у тому числі з 12 в Україні) медіана ВБП у групі імунотерапії складала 8,2 проти 5,7 міс у групі хіміотерапії. Медіана ЗВ у групі цеміплімабу при експресії PD-L1 ≥50% ще не досягнута, тоді як при хіміотерапії вона складала 14,2 міс, а 2-річна виживаність — 50,4 проти 27,1%. Зауважимо, що дозволявся перехід на імунотерапію після прогресування захворювання на тлі хіміотерапії (Sezer A. et al. Abstr. LBA51).

За результатами дослідження IMpower150 відомо, що одним з оптимальних режимів при неплоскоклітинному НДРЛ є своєрідний триплет: хіміотерапія з препаратами платини + антиангіогенна терапія бевацизумабом + імунотерапія атезолізумабом. Відзначається його потенційно краща ефективність в особливих групах хворих, які не чутливі до монотерапії інгібіторами імунних контрольних точок (наявність мутацій *EGFR/ALK*, а також печінкових метастазів). Японські онкологи у хворих із високою експресією PD-L1 застосовували комбінацію атезолізумабу з бевацизумабом (без хіміотерапії). Медіана ВБП складала 15,4 міс, а 1-річна ВБП — 54,9% (Seto T. et al. Abstr. LBA55).

Французькі онкологи розпочали кропітку роботу з пошуку біомаркерів, які допоможуть індивідуалізувати

імунотерапію, як молекулярно-генетичні дослідження (зокрема, виявлення драйверних мутацій) індивідуалізували таргетну терапію і зробили її високоефективною. У дослідженні PIONEER вивчали понад 400 біомаркерів. Отримані перші результати не лише накреслюють шляхи подальших досліджень, а й забезпечують можливість у майбутньому інтегрувати в імунограмах кілька різних біомаркерів, що допоможуть у прогнозуванні чутливості та рефрактерності до імунотерапії (Barlesi F. et al. Abstr. LBA53).

За результатами дослідження III фази CROWN розширено коло ALK-інгібіторів третього покоління для терапії НДРЛ з наявністю вказаної перебудови гена. Новий препарат лорлатиніб (подібно до інших засобів з цієї підгрупи алектинібу та бригадинібу) продемонстрував істотні

переваги над препаратом першого покоління — кризотинібом. Особливо це стосується метастазів у мозку, які є найчастішою ознакою прогресування ALK-позитивного НДРЛ. Лорлатиніб був ефективним у 82% пацієнтів з метастазами в мозку, причому у 71% із них спостерігалось повне регресування таких метастазів. Однорічна ВБП склала 78,1 проти 38,7% при застосуванні кризотинібу (Solomon B. et al. Abstr. LBA2).

Перші обнадійливі результати дослідження ADAURA (брали участь 4 українських онкологічних центри), в якому при EGFR-позитивному НДРЛ застосовували ад'ювантну терапію осимертинібом, повідомлялися пів року тому на з'їзді ASCO. На конгресі ESMO-2020 зосередилися лише на інформації щодо метастазів у мозку, які є чи не найчастішою ознакою

прогресування EGFR-позитивного НДРЛ. При тривалості спостереження з медіаною 22 міс частота виникнення метастазів у центральній нервовій системі у групі осимертинібу знизилася на 82% (Tsuboi M. et al. Abstr. LBA1). Зауважимо однак, що відносно короткий термін спостереження не дає можливості відповісти на основне питання: чи здатний осимертиніб повністю усунути всі мікровогнища пухлини (так звана мінімальна резидуальна хвороба — MRD) — як місцеві, так і віддалені? Бо є ймовірність, що застосування потужного інгібітора EGFR дає можливість лише істотно подовжити час до прогресування залишкових пухлинних вогнищ (як це доведено у дослідженні FLAURA при метастатичному НДРЛ), а не знижити їх. Тобто про вплив ад'ювантної терапії осимертинібом на виживаність (як безрецидивну, так і загальну) можна буде впевнено говорити лише через кілька років.

Інші пухлини

Андрогенна деприваційна терапія (АДТ) тривалий час була стандартом першої лінії лікування хворих на метастатичний рак передміхурової залози. Кілька останніх років у первинних пацієнтів зі значним кістковим або вісцеральним ураженням разом з АДТ застосовують хіміотерапію доцетакселом. Згодом доведено переваги комбінації абіратерону (+ преднізон) з АДТ над лише АДТ (наприклад, у дослідженні LATITUDE, у якому беруть участь і українські онкологи). На конгресі ESMO-2020 повідомлено підсумки дослідження STAMPEDE (понад 1000 пацієнтів) щодо ЗВ, медіана якої склала при застосуванні абіратерону 6,6 року проти 3,8 року у контрольній групі (ВР 0,60). Поліпшення ефективності спостерігали як у групі високого, так і низького ризику, як при значному, так і при помірному метастатичному навантаженні (James N.D. et al. Abstr. 6110).

Важливим досягненням, про яке вперше повідомлено на цьогорічному конгресі, є розширення показань до імунотерапії при метастатичному раку стравоходу і стравохідно-шлункового з'єднання. У дослідженні KEYNOTE-590 (749 хворих) вивчали ефективність додавання імунотерапії пембролізумабом до стандартної для таких процесів хіміотерапії (цисплатин + 5-флуороурацил). Виявилось, що комбінація хіміотерапії з імунотерапією значно поліпшила ЗВ (рис. 6), ВБП і частоту об'єктивної відповіді порівняно з хіміотерапією. Ефект щодо ЗВ був особливо відчутним у підгрупі з PD-L1 CPS ≥ 10 та плоскоклітинного раку. Дослідники

дійшли висновку, що комбінація хіміотерапії з пембролізумабом у першій лінії є новим стандартом лікування хворих на місцево-поширений або метастатичний рак стравоходу (Kato K. et al. Abstr. LBA8_PR).

У дослідженні KEYNOTE-048 раніше доведено переваги пембролізумабу в комбінації з хіміотерапією над хіміотерапією стандартним режимом EXTREME. На конгресі ESMO-2020 оприлюднено результати тривалого спостереження (понад 4 роки), згідно з якими у хворих з експресією PD-L1 CPS навіть монотерапія пембролізумабом ефективніша, ніж хіміотерапія (таблиця; Greil R. et al. Abstr. 915MO).

Повідомлено оновлені результати дослідження ад'ювантної терапії меланоми III стадії пембролізумабом (KEYNOTE-054). Спостереження за хворими упродовж 3,5 року дало можливість констатувати істотне зниження кількості віддалених метастазів — 49,4% у групі пембролізумабу проти 65,3% у групі плацебо (рис. 7), у тому числі віддалених метастазів як першої ознаки рецидиву хвороби — 24,9 та 39,5% (ВР 0,57). Автори зауважили, що поліпшення ЗВ незначне і пояснюють це тим, що в дослідженні дозволено продовжувати лікування пембролізумабом в обох групах після прогресування захворювання. В інших дослідженнях (наприклад, при застосуванні таргетної терапії при BRAF-позитивних пухлинах) у подібній групі хворих такий перехід не практикувався (Eggermont A.M.M. et al. Abstr. LBA46).

Проте імунотерапія поліпшує результати лікування не при всіх типах пухлин. У дослідженні KEYNOTE-361 у хворих із занедбаним уротеліальним раком порівнювали три режими першої лінії: хіміотерапію (похідні платини + гемцитабін), пембролізумабу та їх комбінацію. З'ясувалося, що додавання імунотерапії до хіміотерапії не поліпшувало результатів лікування (рис. 8). Однак, за попередніми даними, монотерапія пембролізумабом не поступається за ефективністю хіміотерапії: медіана ЗВ у загальній групі склала 15,6 проти 14,3 міс, а при PD-L1 CPS ≥ 10 — 16,1 проти 15,2 міс відповідно (Alva A. et al. Abstr. LBA23).

Не відомо, чи найбільші конгреси онкологічних спільнот (ASCO, ESMO) наступного року відбудуться у звичайному форматі. Але сподіваємося, що поступ клінічної онкології не спинити, і вже найближчим часом будуть отримані нові обнадійливі результати, які допоможуть поліпшити ефективність лікування і в Україні. Дуже важливо, щоб наші клініцисти брали активну участь у науковому поступі. На жаль, різні не пов'язані з медичною обставинами (тиск фіскальних установ, надмірні бюрократичні вимоги державних органів) останнім часом обмежують участь українських онкологічних центрів у міжнародних клінічних дослідженнях. Так, українські центри (на відміну від російських) не брали участі у кількох важливих дослідженнях, які аналізувалися в цій статті (IMpassion131, SOLAR-1, CROWN, KEYNOTE-590, KEYNOTE-048, KEYNOTE-054). За даними сайту <https://www.clinicaltrials.gov/>, на середину листопада в Україні в активній фазі перебувають 95 міжнародних клінічних досліджень, присвячених лікуванню солідних пухлин, тоді як у Росії — 280, Польщі — 360, Німеччині — 957, причому лише в Мюнхені — 390, а в Білорусі — 20. З огляду на високий фаховий рівень наших клініцистів маємо підстави сподіватися, що на наступних важливих міжнародних форумах будемо гордитися досягненнями, до яких долучилася й українська медична наука.

Таблиця. ЗВ у хворих на плоскоклітинний рак голови та шиї у дослідженні KEYNOTE-048

ЗВ	CPS ≥ 1	CPS ≥ 20
Пембролізумаб проти хіміотерапії (EXTREME)		
Медіана, міс (ВР; р)	12,3 проти 10,4 (0,71; 0,0008)	14,9 проти 10,8 (0,61; 0,0003)
24-місячна ЗВ, %	28,9 проти 17,7	35,3 проти 19,7
48-місячна ЗВ, %	16,7 проти 5,9	21,6 проти 8,0
Пембролізумаб + хіміотерапія проти EXTREME		
Медіана, міс (ВР; р)	13,6 проти 10,6 (0,64; <0,0001)	14,7 проти 11,1 (0,62; 0,0008)
24-місячна ЗВ, %	30,8 проти 17,1	35,4 проти 20,0
48-місячна ЗВ, %	21,8 проти 4,1	28,6 проти 6,6

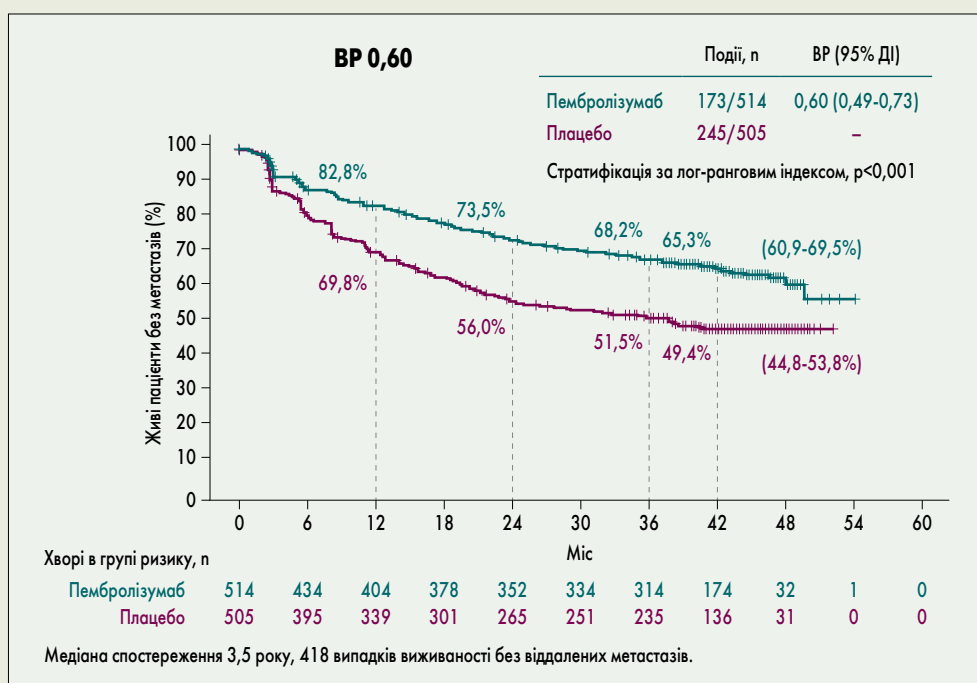


Рис. 7. Виживаність без віддалених метастазів при меланомі III стадії у дослідженні KEYNOTE-054

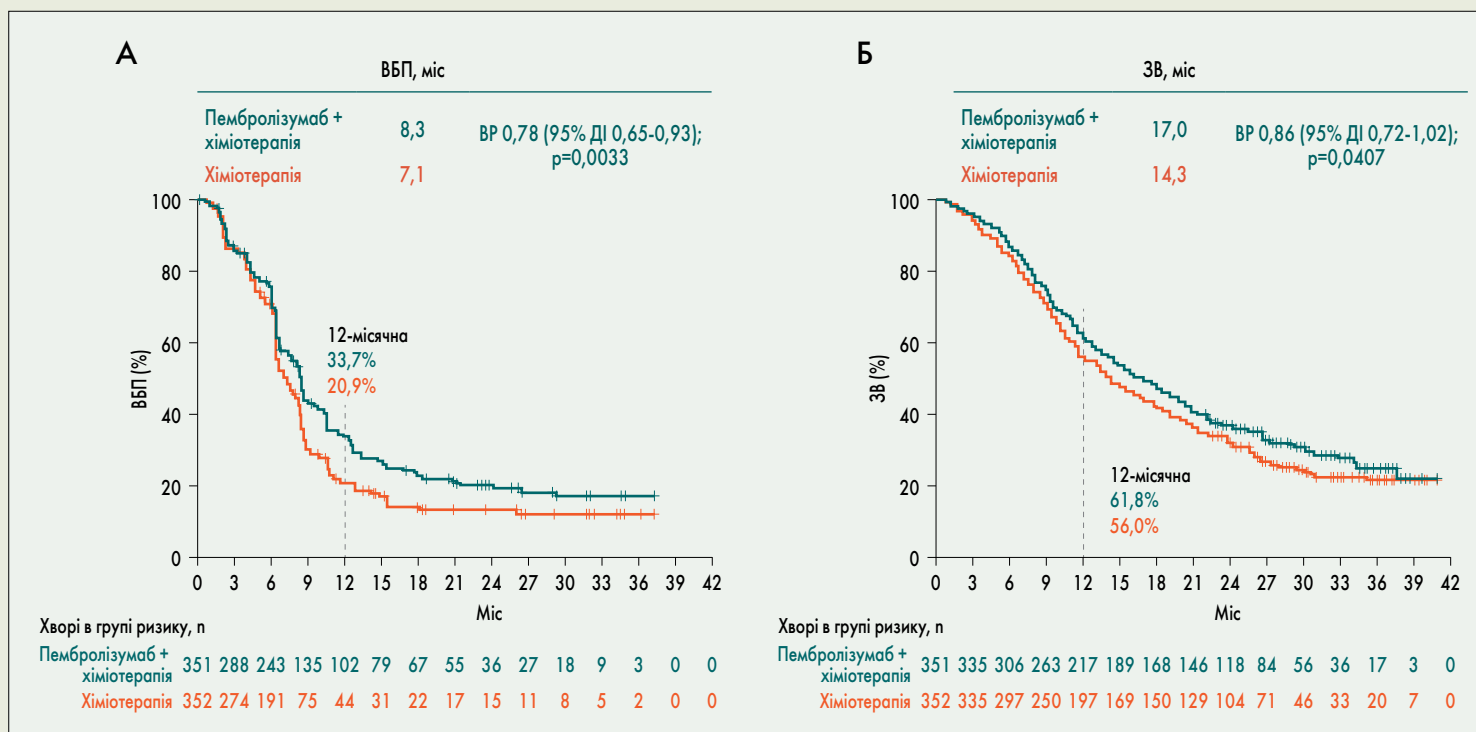


Рис. 8. Виживаність при занедбаному уротеліальному раку у дослідженні KEYNOTE-361



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

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

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

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

R&D НАПРЯМИ TAKEDA ГЛОБАЛЬНО:



ГАСТРО-
ЕНТЕРОЛОГІЯ



НЕВРОЛОГІЯ



ОНКОЛОГІЯ



РІДКІСНІ
ЗАХВОРЮВАННЯ



ТЕРАПІЯ
ДЕРИВАТАМИ
ПЛАЗМИ КРОВІ



ВАКЦИНИ

ПРІОРИТЕТНІ НАПРЯМИ TAKEDA В ОНКОЛОГІЇ:

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

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

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



C-ANPROM/UA/TAK/0003

Бригати́ниб в лечении немелкоклеточного рака легкого

В структуре онкологической заболеваемости и смертности рак легкого длительное время занимает лидирующие позиции. По данным В.А. Chan и В.Г.М. Hughes (2015), около 1/5 всех летальных исходов вследствие онкологической патологии обусловлены раком легкого. Согласно бюллетеню Национального канцер-регистра № 20 «Рак в Украине, 2017-2018», в структуре заболеваемости и смертности рак трахеи, бронха и легкого занимает соответственно 1-е место у мужчин, 6-е и 9-е место у женщин. Рак легкого является прогностически неблагоприятной формой злокачественного новообразования с низкой выживаемостью пациентов (более половины больных раком легкого умирают на протяжении года после постановки диагноза). Наиболее распространенным типом рака легкого является немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), который составляет до 90% всех злокачественных опухолей органа (Т. Sher et al., 2008). За последние годы осуществлен значительный прорыв в лечении больных НМРЛ, главным образом благодаря внедрению таргетной терапии, что позволило достичь беспрецедентного увеличения выживаемости.

Около 5% пациентов с НМРЛ имеют мутацию гена киназы анапластической лимфомы (ALK), кодирующего соответствующий онкогенный гибридный белок (W. Rao et al., 2011; L.M. Sholl et al., 2015). Белок ALK (также известен как CD246) – трансмембранная киназа тирозинового рецептора, участвует как в обеспечении некоторых физиологических функций (передача внеклеточных сигналов, контроль пролиферации, дифференциации клеток, в частности в центральной нервной системе), так и в онкогенезе при некоторых видах рака (за счет транслокации гена ALK и образования комбинированного гена NPM-ALK либо путем увеличения репликации или дублирования реального кода ДНК). Ген NPM-ALK или комбинация генов ответственны за 75% случаев анапластической крупноклеточной лимфомы (R. Chiarle et al., 2008). У 2-7% больных аденокарциномой при НМРЛ также определяют другой слитый белок – ALK-EML4 (D.W. Wong et al., 2009). Таким образом, ALK является привлекательной терапевтической мишенью у пациентов с НМРЛ.

С 2007 г. начался активный поиск простых молекул, угнетающих ALK. Представители ингибиторов ALK первого и некоторые препараты второго поколения были одобрены для лечения пациентов с НМРЛ. Вскоре оказалось, что применение перорального ингибитора тирозинкиназы (ИТК) первого поколения кризотиниба не приносило достаточного успеха. Причинами отсутствия эффективности были формирование устойчивости к ALK-ингибитору в течение 1-2 лет терапии за счет модификации мишени или передачи сигналов обходными путями (R. Katayama et al., 2012), а также тяжелая токсичность из-за воздействия препарата на центральную нервную систему (ЦНС; D.B. Costa et al., 2011). Некоторые представители ИТК второго поколения (церитиниб, алектиниб) в условиях клинического испытания показали более высокую эффективность, но на практике к этим препаратам также развивалась резистентность (L. Friboulet et al., 2014; A. Tanimoto et al., 2014).

Бригати́ниб – ALK-ингибитор второго поколения, проявляет двойную ингибирующую активность против CD246 (ALK) и трансмембранного белка EGFR (рецептора эпидермального фактора роста) или HER-1 (Huang et al., 2016). В 2016 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) признало бригати́ниб орфанным препаратом для лечения НМРЛ. В 2017 г. FDA разрешило ускоренное одобрение бригати́ниба для лечения пациентов с раком легкого, вызванным мутациями ALK и EGFR (табл. 1), в том числе пациентов с уже имеющейся резистентностью к другим ингибиторам.

Основными характеристиками бригати́ниба, которые отличают его от других ALK-ингибиторов и способствуют

взаимодействию препарата с ALK, являются наличие бис-анилин-пиримидинового фрагмента вместо аминокридинового каркаса (как у кризотиниба); две группы NH₂, присоединенные к фенильному кольцу (дополнительно присоединено к углероду 2 и 4), – группы OCH₃ и атом хлора на углероде 5 (W.S. Huang et al., 2014; W.S. Huang et al., 2016). Наличие в молекуле бригати́ниба оксида диметилфосфина (DMPO) обуславливает профиль селективности препарата по отношению ALK.

В экспериментальном исследовании *in vitro* S. Zhang и соавт. (2014) обнаружили, что применения бригати́ниба в концентрации 500 нмоль/л достаточно для преодоления резистентности к другим ингибиторам ALK. Результаты следующего эксперимента S. Zhang и соавт. (2016) с использованием клеточных линий, содержащих мутагенные субстанции, которые могут вызывать резистентность, показали, что бригати́ниб более эффективен против мутагенных вариаций, чем другие ALK-ингибиторы.

Бригати́ниб является активным пероральным ИТК, который подавляет киназу ALK с силой, в 12 раз превосходящей таковую кризотиниба (Zhang et al., 2016), и дополнительно ингибирует киназу ROS1. В доклинических исследованиях бригати́ниб проявил активность в отношении нескольких мутаций ALK, которые лежат в основе клинически обусловленной резистентности к кризотинибу. В клиническом исследовании I-II фазы, в котором оценивали разные дозы бригати́ниба (30-300 мг), частота объективного ответа (ОО) на лечение составила 72% у 71 включенного в исследование пациента с прогрессирующим ALK+ НМРЛ, который ранее получал лечение кризотинибом (Gettinger et al., 2016).

В рандомизированном клиническом исследовании II фазы ALTA была изучена эффективность и переносимость двух вариантов дозирования бригати́ниба у пациентов с рефрактерным к кризотинибу НМРЛ. Пациенты были стратифицированы по наличию метастазов в мозге и уровню ответа на предыдущую терапию кризотинибом, а затем распределены случайным образом на группы (1:1) с целью перорального применения бригати́ниба в дозах 90 мг 1 раз в сутки (группа А) или 180 мг 1 раз в сутки с предшествующим подготовительным периодом (90 мг в течение 7 дней; группа В). Первичной конечной точкой была подтвержденная частота ОО.

Исходно у 71 и 67% пациентов групп А и В соответственно наблюдались метастазы в головном мозге. После 2-летнего наблюдения оцененная исследователями частота ОО составила 46 против 56%. Медиана ВБП по оценке независимого экспертного комитета равнялась 9,2 мес (95% доверительный интервал – ДИ – 7,4-12,8)

Таблица 2. Частота ОО в когортах пациентов, получавших лечение бригати́нибом (S.N. Gettinger et al., 2016)

Когорта	Категория пациентов	Частота ОО
1	Пациенты, ранее не получавшие лечение ALK-ингибитором	100% (4/4)
2	Пациенты, которые уже принимали другой ингибитор ALK (кризотиниб)	74% (31/42)
3	EGFR ^{T790M} + НМРЛ	0%
4	Пациенты с раком легкого и другими видами рака	17% (3/18)
5	Пациенты с метастазами в ЦНС с/без предварительного лечения кризотинибом	83% (5/6)*

*У 50% (3/6) пациентов наблюдался ответ со стороны интракраниальных метастазов.

по сравнению с 16,7 мес (95% ДИ 11,6-21,4). Медиана общей выживаемости составила 29,5 мес (95% ДИ 18,2 – не достигнуто) в группе А и 34,1 мес (27,7 – не достигнуто) в группе В.

Бригати́ниб продемонстрировал высокую эффективность при использовании обеих схем (90 и 180 мг/сутки). Частота ОО была высокой, ответ достигался быстро и был стойким в обеих группах. Показатели эффективности свидетельствовали о преимуществе более высокой дозы, особенно в отношении ВБП и ответа на терапию со стороны внутричерепных метастазов. У пациентов с измеримыми интракраниальными метастазами при приеме дозы 180 мг (после начальной дозы 90 мг в течение подготовительного периода) частота ОО со стороны внутричерепных метастазов составила 67% в сравнении с 50% у пациентов, которые принимали бригати́ниб в дозе 90 мг. По данным независимого экспертного комитета, медиана ВБП в когорте пациентов с метастазами в ЦНС составила 12,8 мес (95% ДИ 9,2-18,3) в группе А и 18,7 мес (95% ДИ 12,6-23,9) в группе В (R.M. Huber et al., 2020).

В исследовании I-II фазы, проведенном в 9 университетских госпиталях США и Испании, изучали эффективность и безопасность бригати́ниба у пациентов с распространенными метастатическими стадиями ALK+ НМРЛ. Частота ОО у больных, которые ранее принимали кризотиниб, составила 74%. Серьезными побочными эффектами (за исключением прогрессирования новообразования), возникшими в связи с лечением, были одышка, пневмония и гипоксия, которые отмечались у 5% пациентов. Бригати́ниб демонстрировал приемлемый профиль безопасности у больных НМРЛ, ранее получавших кризотиниб, и пациентов, нечувствительных к кризотинибу. Во II фазе исследования были выделены 5 когорт пациентов, у которых получена разная частота ОО (табл. 2; S.N. Gettinger et al., 2016).

Рандомизированное клиническое исследование III фазы ALTA-1L. Целью исследования III фазы ALTA-1L было сравнение активности и безопасности бригати́ниба и кризотиниба в лечении больных распространенным ALK+ НМРЛ, которые ранее не получали терапию ALK-ингибиторами. 275 пациентов с ALK+ НМРЛ были распределены в группы бригати́ниба (n=137) и кризотиниба (n=138). Первые данные, полученные в 2018 г., свидетельствовали о существенном преимуществе бригати́ниба по сравнению с кризотинибом: 12-месячная БПВ – 67 против 43%; соотношение рисков (СР) 0,49; p<0,001; частота подтвержденного ОО 71 и 60% соответственно. Большое различие показателей ответа со стороны интракраниальных метастазов на терапию между группами свидетельствовало в пользу бригати́ниба – 78 против 29% (D.R. Camidge et al., 2018).

Недавно получены обновленные результаты исследования ALTA-1L. Согласно оценкам независимого контрольного комитета, медиана ВБП в группе бригати́ниба составила 24,0 мес (95% ДИ 18,5 – не достигнут), в группе кризотиниба – 11,0 мес (95% ДИ 9,2-12,9); СР 0,49; 95% ДИ 0,35-0,68; p=0,0001. По оценке исследователей СР ВБП составляло 0,43 (95% ДИ 0,31-0,61), медиана ВБП – 29,4 и 9,2 мес. Применение бригати́ниба способствовало продлению среднего времени до ухудшения общего состояния здоровья/показателей качества жизни по сравнению с кризотинибом (СР 0,70; 95% ДИ 0,49-1,00; p=0,049; D.R. Camidge et al., 2020).

Таким образом, бригати́ниб – препарат для лечения поздних стадий ALK+ НМРЛ. Широкий спектр ингибирующей активности бригати́ниба в отношении ALK позволяет использовать его при резистентности опухоли к другим ингибиторам ALK. Результаты клинического исследования ALTA-1L показывают, что прием бригати́ниба в первой линии терапии существенно увеличивает ВБП и поддерживает качество жизни пациентов с ALK+ НМРЛ по сравнению с кризотинибом. В исследованиях ALTA и ALTA-1L бригати́ниб продемонстрировал высокий уровень общего ответа и ответа со стороны интракраниальных метастазов, что, несомненно, важно для пациентов с метастазами в ЦНС.

Подготовила Илона Цюпа





Помалідомід-Віста

Помалідомід 4 мг

НОВІ МОЖЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ В ГЕМАТОЛОГІЇ



Synthon

ВИРОБНИЦТВО:
Сітон Хіспанія, С.Л.

PVd (помалідомід + бортезоміб + низькі дози дексаметазону)

■ **Пріоритетна** схема лікування рефрактерної, рецидивної множинної мієломи у пацієнтів, які раніше отримали не менше ніж один курс лікування [1]

■ **Переваги:** застосування триплету PVd (помалідомід + бортезоміб + низькі дози дексаметазону) істотно подовжує виживаність без прогресування – 11,2 міс – порівняно з Vd (бортезоміб + дексаметазон) – 7,1 міс [2]

Pd (помалідомід + низькі дози дексаметазону)

■ **Пріоритетна** схема лікування рефрактерної, рецидивної множинної мієломи у пацієнтів, які раніше пройшли не менше двох курсів лікування леналідомідом та бортезомібом та у яких відзначається прогресування захворювання на тлі останньої терапії [3-4]

■ **Переваги:** при застосуванні схеми Pd (помалідомід + низькі дози дексаметазону) істотно подовжується медіана загального виживання – 12,7 міс – у порівнянні з високими дозами дексаметазону – 8,1 міс [5]

Література:

1. Richardson P., Rocafiguera A.O., Beksac M. et al. Pomalidomide, bortezomib and low dose dexamethasone vs bortezomib and low-dose dexamethasone in lenalidomide exposed patients with relapsed or refractory multiple myeloma: phase 3 OPTIMISM trial. J Clin Oncol. 2018; 36(15_suppl.): Abstract 8001. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.8001.
2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Помалідомід-Віста (Pomalidomide-Vista).
3. NCCN guidelines, version 4.2020. Multiple Myeloma.
4. Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline, 2019.
5. San Miguel J., Weisel K., Moreau P. et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013; 14(11): 1055-66. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70380-2. PMID: 24007748.

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Помалідомід-Віста. Склад. **Діюча речовина:** помалідомід; 1 капсула містить 2 мг, 3 мг або 4 мг помалідоміду. **Фармакотерапевтична група.** Імунодепресанти. Інші імунодепресанти. Код АТХ L04A X06. **Фармакологічні властивості.** Помалідомід чинить пряму протимієломно-протипухлинну й імуномодулюючу дію та пригнічує живлення стромальних клітин, які сприяють росту клітин множинної мієломи. Підсилює клітинний імунітет, опосередкований Т-клітинами та природними кілерами, та інгібує вироблення протизапальних цитокінів (наприклад, TNF та IL-6) моноцитами. **Показання.** Помалідомід у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном показаний для лікування дорослих пацієнтів із множинною мієломою, які раніше отримували не менше ніж один курс лікування, що включав бортезоміб. Помалідомід у комбінації з дексаметазоном показаний для лікування дорослих пацієнтів із рецидивуючою та рефрактерною множинною мієломою, які раніше пройшли не менше двох курсів лікування леналідомідом і бортезомібом та у яких відзначається прогресування захворювання на тлі останньої терапії. **Рекомендована початкова доза** помалідоміду становить 4 мг перорально один раз на день з 1-го по 14-й день із повторним циклом через 21 день. Помалідомід застосовують у комбінації з бортезомібом і дексаметазоном, початкова доза бортезомібу становить 1,3 мг/м², вводять внутрішньовенно або підшкірно. **Протипоказання.** Вагітність. Жінки дітородного віку, якщо не виконані всі умови програми із запобігання вагітності. Пацієнти чоловічої статі, які не в змозі виконувати необхідні контрацептивні заходи. Підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Сітон Хіспанія, С.Л.

Реєстраційне посвідчення
№ UA/18299/01/03.
Наказ Міністерства
охорони здоров'я України
№ 2032 від 04.09.2020,
термін дії по 13.05.2025.

vista.org.ua
vista-mediclub.com

Терапевтичні можливості при рецидивуючій і рефрактерній множинній мієломі

Множинна мієлома (ММ) – злоскісне новоутворення, в основі якого лежить моноклональна проліферація клітин В-лімфоїдного ростка гемопоєзу, зокрема плазмоцитів, що продукують однорідний імуноглобулін, найчастіше класу G або A. Частка ММ складає 1% у структурі усіх злоскісних новоутворень та 10% – у структурі гемобластозів. За порівняно короткий час зроблено вагомий крок у діагностиці та лікуванні ММ, а авторитетні міжнародні організації систематично вдосконалюють підходи до ведення пацієнтів із цим захворюванням.

У рамках цьогорічної XII Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні підходи до діагностики та лікування лімфопроліферативних захворювань» міжнародний експерт, професор Ягеллонського університету Артур Юрчишин (Краків, Польща) розповів про сучасні аспекти імунотерапії та про лікування рефрактерної/рецидивуючої множинної мієломи (ррММ).

— Довгий час ММ належала до тих захворювань, які не піддаються лікуванню. Проте за останні десятиліття зроблено значний прогрес у цьому напрямі, зокрема завдяки впровадженню імунотерапевтичних стратегій: спочатку завдяки проведенню аlogenної трансплантації гемопоєтичних стовбурових клітин (ТГСК), далі – застосуванню імунотерапевтичних препаратів (талідомід, леналідомід, помалідомід), які показали високу ефективність та істотно покращили виживаність хворих на ММ. У 2015 р. Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США схвалило застосування моноклональних антитіл (даратумумаб та елотузумаб) для лікування ММ. Згодом були розроблені нові підходи до терапії ММ, які включали використання химерного антигенного рецептора Т-клітин, біоспецифічних антитіл, кон'югантів антитіл, інгібіторів контрольних точок (U. Shah et al., 2020).

Помалідомід належить до імуномодулювальних препаратів III покоління, його включено у схеми лікування при ррММ відповідно до оновлених рекомендацій Національної онкологічної мережі США (NCCN) та Європейського товариства медичної онкології (ESMO). Лікарський засіб володіє потрійним механізмом дії:

1) протимієломна дія за рахунок підвищення активності гена-супресора пухлини та пригнічення онкогена, пригнічення клітинного циклу та індукції апоптозу; препарат проявляє свій ефект щодо чутливих і резистентних клітин;

2) протипухлинна дія шляхом пригнічення диференціації остеокластів, продукції факторів росту та ангиогенезу;

3) імуномодулювальний ефект.

Відповідно до клінічних настанов ESMO (2017), алгоритм ведення пацієнта із симптоматичною ММ залежить від того, чи є він кандидатом для проведення аутологічної ТГСК (рис. 1). Основною метою індукційної терапії є досягнення якомога глибшої відповіді, щоб подовжити тривалість і підвищити якість життя пацієнта. При неефективності 1-ї лінії терапії існує кілька терапевтичних опцій (терапія 2-ї та 3-ї лінії представлена на рис. 2), які спрямовані на подовження виживаності з найменшою токсичністю для пацієнта. Лікування при 2-му та наступних рецидивах ММ повинне відповідати таким критеріям: характеризуватися хорошою переносимістю, бути легким у застосуванні, покращувати якість життя пацієнта (рис. 3; P. Moreau et al., 2017).

На кожному з етапів лікування пацієнтів з ММ є місце застосуванню імуномодулювального засобу:

- при вперше встановленому діагнозі множинна мієлома можливе застосування леналідоміду/талідоміду як індукційної терапії перед ТГСК, після ТГСК – як консолідаційної та підтримувальної терапії, а також у складі менш інтенсивного режиму у не кандидатів для ТГСК;

- у 1-й та 2-й лініях терапії леналідомід є основою подвійних і потрійних схем при рецидиві хвороби після застосування бортезомібу чи іншого імуномодулювального засобу;
- помалідомід є базисним препаратом для лікування хворих із 2-м та наступними рецидивами захворювання.

Одними з терапевтичних опцій у хворих на ррММ, у яких не досягнута відповідь на попередні лінії терапії, є помалідомід + дексаметазон + циклофосфамід, або іксазомиб, або обидва препарати, або даратумумаб, або елотузумаб.

У відкритому рандомізованому дослідженні III фази ММ-003 схема помалідомід + низькі дози дексаметазону забезпечила значно кращий ефект, ніж монотерапія високими дозами

дексаметазону: медіана виживаності без прогресування (ВБП) в групах складала 4,0 та 1,9 міс відповідно, медіана загальної виживаності (ЗВ) – 12,7 та 5,7 міс відповідно (S.J. Miguel et al., 2013; G. Morgan et al., 2015). Слід зазначити, що у пацієнтів досягається відповідь на терапію помалідомідом навіть після 5 попередніх курсів лікування, у яких була виявлена резистентність до бортезомібу, леналідоміду чи обох агентів (M.A. Dimopoulos et al., 2015).

У Франції було проведено національне багатопроцентрове неінтервенційне дослідження MIROIR за участю 1092 хворих із ррММ, у якому оцінювали ефективність помалідоміду в клінічній практиці. Медіана ВБП у пацієнтів, які раніше отримували леналідомід (n=512) або інше лікування (n=580), безпосередньо перед початком терапії помалідомідом становила 4,7 та 5,2 міс відповідно. Медіана ВБП залежала від кількості проведених ліній терапії (≤2/3/≥4 попередніх ліній терапії – 6,2; 4,0 та 4,4 міс відповідно), віку хворих (<75/≥75 років – 5,4 та 4,0 міс відповідно). У всій популяції медіана ЗВ складала 18,9 міс (C. Hulin et al., 2017).

Польські вчені провели дослідження зі схожим дизайном, у ході якого оцінювали ефективність різних схем терапії на основі помалідоміду (монотерапія, помалідомід + низькі дози дексаметазону, помалідомід + бортезоміб + дексаметазон). Медіана ВБП у всіх

групах складала 9,7 міс, медіана ЗВ – 12,3 міс. У дослідженні відмічена істотна різниця між показниками залежно від кількості попередніх ліній терапії. Так, при ≤4 ліній терапії медіани ВБП та ЗВ були 18,9 та 29,0 міс. У хворих, які отримували >4 ліній терапії, ці показники дорівнювали 7,0 та 10,9 міс (W. Charlinski et al., 2017).

Таким чином, помалідомід демонструє ефективність у лікуванні хворих на ррММ як у великих дослідженнях, так і в клінічній практиці. Помалідомід + низькі дози дексаметазону є базовою комбінацією для створення потрійних схем терапії з іншими агентами.

У 2019 р. були опубліковані результати великого рандомізованого дослідження III фази OPTIMISM, у якому порівнювали ефективність двох схем терапії у 559 пацієнтів з ррММ, котрі раніше отримували 1-3 цикли леналідоміду: схема 1 (n=281) – потрійна терапія (помалідомід + бортезоміб + дексаметазон – Pvd), схема 2 (n=278) – терапія без помалідоміду (бортезоміб + дексаметазон – Vd). Усього було передбачено проведення 21 циклу терапії. Серед пацієнтів 70% були рефрактерними до леналідоміду. Первинною кінцевою точкою дослідження була ВБП. Медіана тривалості терапії становила 8,8 міс у групі Pvd та 4,9 міс у групі Vd. У групі Pvd медіана ВБП була значно більшою, ніж у групі Vd: 11,2 міс (95% довірчий інтервал – ДІ – 9,66-13,73)



А. Юрчишин

та 7,1 міс (95% ДІ 5,88-8,48) відповідно. Лікування за схемою Pvd сприяло зниженню ризику прогресування хвороби та смерті на 39% порівняно з Vd. Медіана ВБП у пацієнтів, котрі отримали 1 попередню лінію терапії, становила 20,73 міс у групі Pvd та 11,63 міс – Vd. Ризик прогресування хвороби або смерті при застосуванні схеми Pvd був на 46% нижчим порівняно з Vd. Пацієнти, котрі отримували Pvd, також мали значно вищий рівень об'єктивної відповіді (82,2% при лікуванні Pvd та 50,0% – Vd; P.G. Richardson et al., 2019).

Незважаючи на схожу хімічну структуру, імуномодулювальні засоби відрізняються між собою за ефективністю та профілем токсичності. Завдяки зв'язуванню з білком CRBN ці препарати чинять імуномодулювальну дію без розвитку перехресної резистентності. Імуномодулювальні препарати можуть використовуватися як компоненти послідовної терапії і можуть бути основою для подальших терапевтичних стратегій.

Клінічний випадок

Пацієнтка А., 66 років.

Діагноз: множинна мієлома IgG лямбда.

Історія терапії. Хвора перенесла 5 ліній терапії (із застосуванням імуномодулювальних засобів, бортезомібу та даратумумабу) й аутологічну ТГСК. У 2016 р. отримувала PAD протягом 6 міс, через рефрактерність до лікування переведена на режим CTD протягом 5 міс. Лікування супроводжувалося дуже доброю частковою відповіддю (ддЧВ). У 2017 р. виконано аутологічну ТГСК з ддЧВ. У 2018 р. хвора отримувала лікування МР протягом 2 міс (рефрактерність), далі – даратумумабом протягом 5 міс (рефрактерність), на початку 2019 р. – Rd протягом 4 міс (рефрактерність).

Наступним кроком у лікуванні пацієнтки стало призначення режиму помалідомід + дексаметазон (14 циклів), який забезпечує хороший результат при прогресуванні хвороби на тлі Rd (J.S. Miguel et al., 2013; D.S. Siegel et al., 2019), хорошу комплаєнтність за рахунок перорального прийому ліків. Під час лікування стан пацієнтки був відносно добрим (ECOG 2), рівень М-протеїну знизився на 82%, отримано часткову відповідь.

У ході лікування помалідомідом і дексаметазоном загальні та біохімічні показники крові перебували в межах вікової норми (за винятком тромбоцитів, кількість яких була <100 000), функція нирок – стабільна, що свідчить про хорошу переносимість лікування. Пацієнтка повідомляла про низьку толерантність до фізичних навантажень.

Резюме клінічного випадку:

- незважаючи на часті рецидиви ММ на тлі попередніх ліній терапії, при лікуванні помалідомідом і дексаметазоном отримано стійку відповідь;
- помалідомід був ефективним відразу після попереднього застосування леналідоміду;
- помалідомід ефективний у тих пацієнтів, у котрих не отримано клінічної відповіді на лікування бортезомібом, леналідомідом, даратумумабом та алкілувальними агентами;
- помалідомід добре переноситься пацієнтами, проте вони потребують регулярного моніторингу гематологічних та біохімічних показників.

Сьогодні відмічається тенденція до збільшення кількості випадків ММ з прогресуючим перебігом, незважаючи на терапію. Це вимагає від клініцистів застосування нових підходів до лікування хворих на ррММ. Помалідомід – це ефективний базовий компонент терапії порятунку пацієнтів з рефрактерною до леналідоміду ММ, який в комбінації з іншими агентами (дексаметазоном і бортезомібом у схемі Pvd) дозволяє досягти хорошої та стійкої відповіді.

Підготувала Ілона Цюпа

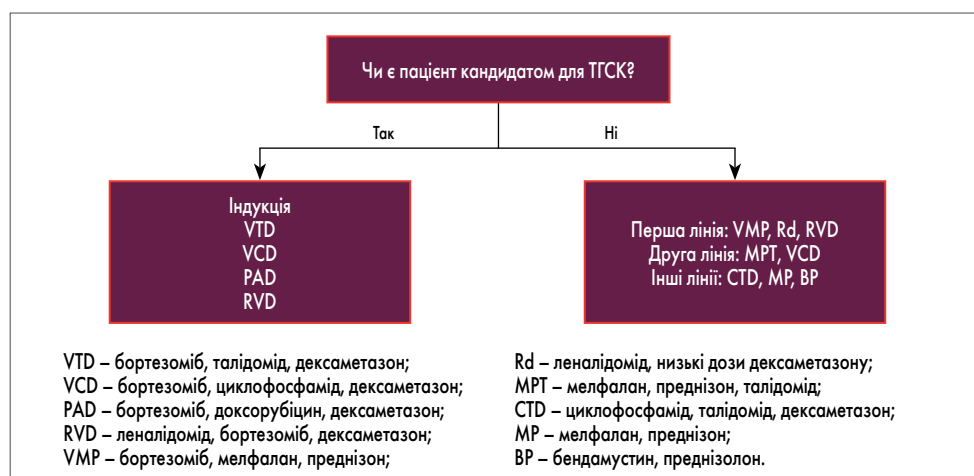


Рис. 1. Перша лінія терапії при симптоматичній ММ поза клінічними дослідженнями (ESMO, 2017)

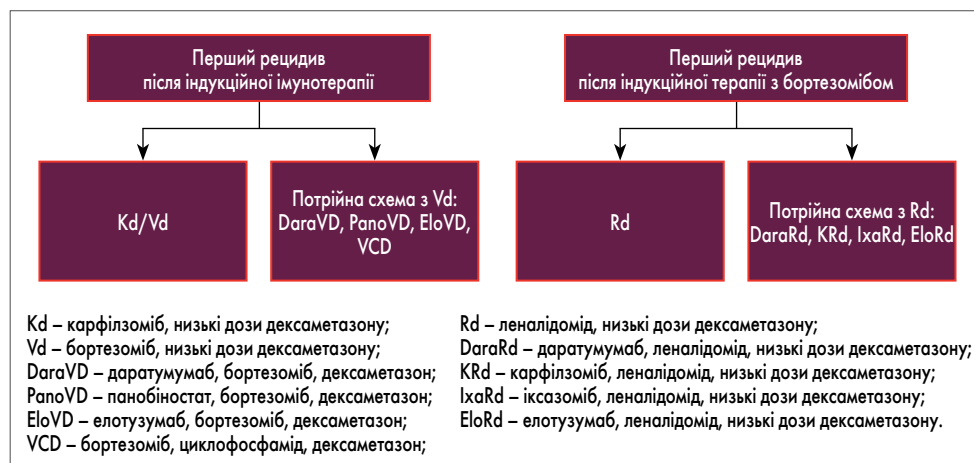


Рис. 2. Терапія при рецидиві ММ після індукційної терапії (ESMO, 2017)



Рис. 3. Терапія після 2-го та подальших рецидивів ММ (ESMO, 2017)

Українські та міжнародні експерти про ведення пацієнтів з лімфопрліферативними захворюваннями

1-2 жовтня відбулася XII Науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні підходи до діагностики та лікування лімфопрліферативних захворювань». Вперше цей захід проходив в онлайн-форматі. Зареєстровано понад 400 учасників, з доповідями виступили 30 фахівців, з яких 10 – іноземні. Розглянуто різноманітні аспекти лікування лімфопрліферативних захворювань, у тому числі з використанням новітніх препаратів, а також рекомендації професійних спільнот і погляди провідних фахівців на лікування онкогематологічної патології в умовах пандемії COVID-19.



У вступному слові завідувачка науково-дослідного відділення хіміотерапії гемобластозів та ад'ювантних методів лікування Національного інституту раку (м. Київ), доктор медичних наук, професор Ірина Анатоліївна Крячок підкреслила успіх українських онкогематологів у лікуванні лімфоми, що підтверджується істотним покращенням п'ятирічної виживаності. Цьому, зокрема, сприяла реєстрація таких нових препаратів для лікування лімфоми, як полатузумаб ведотин (Roche, 2020), даратумумаб (Janssen, 2020), помалідомід («Віста», 2020), леналідомід (Dr. Reddy's, 2019; «Віста», 2019), розширення показань до застосування брентуксимабу ведотину.

Відмічається стрімкий розвиток трансплантації кісткового мозку в Україні. Відкрито новий центр трансплантації кісткового мозку в Черкаському обласному онкологічному диспансері. Продовжують виконуватися трансплантації кісткового мозку в Національному інституті раку, Київському центрі трансплантації кісткового мозку, Інституті патології крові та трансфузійної медицини НАМН України у Львові, Національній спеціалізованій дитячій лікарні МОЗ України «Охматдит», в якій було проведено першу в Україні трансплантацію дитині від неспорідненого донора. Працює пілотний проєкт МОЗ України із трансплантації органів і тканин, а також створено реєстр донорів кісткового мозку.

Активно працюють організації й об'єднання пацієнтів із лімфопрліферативними захворюваннями, які проводять різноманітні активності та школи пацієнтів. Зокрема, проєкт Inspiration Family за участю пацієнтів і лікарів спрямований на підвищення рівня обізнаності хворих.

Продовжується наукова співпраця в рамках проєктів, які було розпочато раніше, а саме: T-cell Project 2.0, співробітництво з італійськими університетськими клініками в Модені та Реджо-Емілії, з Інститутом онкології Джованні Паоло II IRCCS (м. Барі, Італія), з Університетом Іллінойсу (м. Чикаго). Триває також участь у дослідженнях «Ретроспективна оцінка ролі 18F-FDG-ПЕТ-КТ у виявленні екстранодальної локалізації у пацієнтів з мантийноклітинними неходжкінськими лімфомами», «Уперед до персоналізованої медицини для пацієнтів з рецидивною/рефрактерною формою фолікулярної лімфоми: дослідження LUPIAE», Transplant avoidance in patients with relapsed/refractory Hodgkin Lymphoma in molecular and metabolic remission.

Окрему подяку І.А. Крячок висловила спонсорам, які допомогли здійснити ремонт та переобладнання відділення онкогематології Національного інституту раку, у тому числі сучасними боксами для проведення трансплантації кісткового мозку.

Нові виклики у лікуванні онкологічних хворих у 2020 р. були пов'язані з пандемією COVID-19. На превеликий жаль, велика кількість пацієнтів і лікарів постраждали через саме захворювання чи епідемічні обмеження, що були запроваджені у зв'язку з ним. Виникли значні труднощі в організації медичної допомоги в умовах пандемії та карантину (пересуванні пацієнтів, пошуку донорів та ін.). Ускладнилась диференційна діагностика лихоманки та респіраторних синдромів.

Алгоритми обстеження на COVID-19 і корекція підходів до лікування онкогематологічних захворювань в умовах високого ризику інфікування COVID-19 залишаються важливими питаннями для медичної спільноти.



Переосмислення підходів до лікування хронічного лімфолейкозу і прогностичні критерії відповіді на терапію у пацієнтів із хронічним лімфоцитарним лейкозом (ХЛЛ) представив завідувач відділу медичної генетики ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України» та кафедри клінічної лабораторної діагностики Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук, професор Сергій Вікторович Клименко.

— ХЛЛ є генетично гетерогенним захворюванням і не має визначального «стандартного» набору генетичних порушень. Для ХЛЛ характерний широкий спектр мутацій. Одним із перших діагностичних методів для визначення групи ризику при ХЛЛ було імунофенотипування — метод, який дозволяє встановлювати діагноз і визначати основні прогностичні характеристики.

Проте виділення груп високого ризику розпочалося із впровадження цитогенетичного дослідження, стандартного каріотипування, яке є доволі складним для виконання. Після введення у практику флуоресцентної *in situ* гібридації (FISH) діагностичні можливості покращилися. Наразі також використовуються полімеразна ланцюгова реакція, мікрочипування та секвенування нового покоління.

У клінічній практиці продовжують використовувати такі традиційні маркери, як IGHV1, ZAP70, CD38, бета-2-мікроглобулін і тимідинкіназа. Цитогенетичні аномалії в клітинах крові виявляють (FISH) більш ніж у 80% первинних пацієнтів із ХЛЛ. Сприятливий прогноз мають пацієнти з del(13q), несприятливий — з del(11q), трисомією 12, del(17p). Використання запропонованих сучасних мутаційно-цитогенетичних прогностичних моделей потребує належного технічного забезпечення, що доволі складно в Україні.

Міжнародний прогностичний індекс CLL-IPi розраховують з урахуванням віку пацієнта, стадії захворювання, рівня бета-2-мікроглобуліну, IGHV та TP53-статусу. За сумарною кількістю балів хворий може бути включений до групи низького ризику з очікуваною 5-річною загальною виживаністю 93,2%, проміжного ризику — 79,4%, високого ризику — 63,6%, дуже високого ризику — 23,3%.

Відповідно до рекомендацій Міжнародної групи з ХЛЛ, обов'язковими методами для первинного дослідження хворих є молекулярно-цитогенетичний аналіз (del(13q), del(11q), del(17p), add(12)) та визначення мутаційного статусу IGHV і TP53. В останню редакцію настанов Національної онкологічної мережі США (NCCN) також включені всі ці методи. Рекомендоване також використання проточної цитометрії (CD38, Zap70, CD49d) і комплексна оцінка каріотипу (≥3 хромосомних аномалій).

Вибір першої лінії терапії при ХЛЛ визначається трьома характеристиками пацієнта: загальний стан, мутаційний статус IGHV і результат цитогенетичного дослідження.

При ХЛЛ можливе проведення аlogenної трансплантації кісткового мозку, яка дозволяє досягнути довготривалого контролю над хворобою та подолати несприятливий прогностичний вплив del(17p) і мутації TP53.

Згідно з рекомендаціями NCCN та з урахуванням наявності новітніх високоефективних препаратів, аlogenну трансплантацію кісткового мозку слід розглядати, якщо у пацієнта немає значної коморбідності, але є рефрактерність до малих молекул (інгібіторів bcl2 та тирозинкінази).

Ген TP53 розташований на хромосомі 17p і кодує трансляцію білка, який працює як супресор пухлинного росту

(утримує клітини від швидкого та неконтрольованого росту і поділу). Мутації гена TP53 та/або делеція хромосоми 17p асоціюються зі зниженою виживаністю пацієнтів і поганою відповіддю на хіміотерапію. Ця мутація частіше спостерігається у хворих із рецидивом чи рефрактерною формою ХЛЛ (30-50% випадків), ніж при вперше діагностованому захворюванні (3-10%). Окрім цього, ген TP53 відіграє важливу роль у розвитку резистентності до хіміотерапії.

Складний каріотип (особливо при кількості мутацій ≥5) при ХЛЛ має важливе прогностичне значення, вираженість якого зберігається навіть у популяції з відсутністю мутації TP53.

Актуальним аспектом залишається прийняття рішення про лікування пацієнтів із безсимптомним ХЛЛ. Наявні стандартні підходи використовуються досить давно, тому, очевидно, потребують удосконалення.

Розроблена міжнародна шкала прогнозу для пацієнтів з безсимптомним перебігом ранньої стадії ХЛЛ IPS-E (TTFT) є досить перспективною. Вона використовує три критерії: мутаційний статус IGHV, абсолютну кількість лімфоцитів більше 15×10⁹/л, наявність лімфатичних вузлів, що пальпуються.

Проте, незважаючи на розмаїття даних щодо перспективності використання низки маркерів і показників, у клінічній практиці при ХЛЛ застосовується дуже обмежена кількість прогностичних маркерів.

Всі препарати для лікування ХЛЛ поділяються на три основні групи: хіміопрепарати (бендамустин, хлорамбуцил, циклофосфамід, флударабін), моноклональні антитіла (обінутузумаб, офатумумаб, ритуксимаб), малі молекули-інгібітори (ібрутиніб, іделалісіб, венетоклакс).

Широкий спектр сучасних препаратів дозволяє істотно впливати на прогноз лікування хворих навіть з групи високого ризику. Таргетна терапія в більшості ситуацій є кращою порівняно з хіміотерапією. Попередня терапія, відповідь на неї, наявність препаратів та їх ціна впливають на послідовність призначення протипухлинного лікування.

Комбінування препаратів з різними механізмами дії для тотальної ерадикації лейкемічного клону дозволяє досягти глибокої ремісії, незважаючи на наявність несприятливих предикторів.



Професор Пол Мейндерс (м. Антверпен, Бельгія) представив доповідь, присвячену значенню променевої терапії у лікуванні лімфоми. Променева терапія стала одним із перших варіантів лікування лімфоми Ходжкіна, який дозволяв з використанням помірних доз (близько 30 Гр) одужати половині таких пацієнтів. Лімфоцити дуже чутливі до впливу радіації, навіть при двократному опроміненні по 2 Гр відбувається активація сигнального шляху p53, що, у свою чергу, призводить до апоптозу.

Історично покращення загальної виживаності досягалося спочатку завдяки застосуванню спленектомії, використанню широких полів опромінення та хіміотерапії. Згодом зусилля медичної спільноти спрямувались на покращення виживаності без прогресування шляхом застосування різноманітних комбінацій хіміопрепаратів, а також на зменшення частоти і вираженості побічних явищ.

Наразі ми увійшли в еру застосування мінімального обсягу терапії для забезпечення максимальної якості життя.

Сьогодні у пацієнтів з лімфомою Ходжкіна комп'ютерна томографія у трьох взаємно перпендикулярних площинах дозволяє позначати таргетні вогнища й анатомічні структури, опромінення яких є небажаним або має бути максимально мінімізованим. Натомість декількома десятиліттями раніше планування променевого лікування при лімфомі Ходжкіна проводилось лише за даними рентгенографії у двох проекціях.

Якщо першим етапом лікування лімфому Ходжкіна є хіміотерапія, радіолог має бачити пацієнта до лікування та відразу після завершення системної протипухлинної терапії. При визначенні таргетних вогнищ слід зважати на зміщення органів у зв'язку зі зменшенням пухлинної маси після хіміотерапії. Окрім цього, врахування фізіологічних рухів (у тому числі дихання) дозволяє максимально адаптувати опромінювану ділянку з мінімальним ураженням прилеглих неуражених пухлинних процесом тканин. Загалом, для лікування лімфому Ходжкіна (I-II стадія) застосовується 20-30 Гр. У пацієнтів з III-IV стадією захворювання доза 36 Гр застосовується для опромінення залишкових позитивних вогнищ за даними позитронної емісійної томографії (ПЕТ).

Променева терапія при дифузній В-великоклітинній лімфомі покращує локальний контроль захворювання. У деяких випадках променева терапія (30-36 Гр) може замінити декілька курсів хіміотерапії та є опцією для пацієнтів, які не хочуть чи не можуть отримувати системну протипухлинну терапію.

При первинній лімфомі головного мозку використовують широкий спектр терапевтичних підходів, переважно вони включають хіміотерапевтичні режими з високими дозами метотрексату. Променева терапія на всю ділянку головного мозку застосовується для консолідації, проте такий метод є дискусійним, особливо для пацієнтів віком старше 60 років. Наявність пухлинних клітин у цереброспінальній рідині є показанням до системної та/або інтратекальної хіміотерапії, а не для краніоспінальної променевої терапії.

Первинна медіастинальна В-клітинна лімфома є радіочутливою формою захворювання. Застосування променевої терапії після хіміотерапії дозволяє перевести часткову відповідь у повну, а також покращити загальну виживаність. Наявність ПЕТ-позитивних вогнищ є показанням до призначення променевої терапії (30 Гр), тоді як ПЕТ-негативні ураження не потребують опромінення.



Професор Харі Менон (Індія) представив доказові дані щодо аналогів ритуксимабу. Існує певний скептицизм, у тому числі серед онкологічної спільноти, щодо застосування біоаналогів, оскільки вони є схожими, але не ідентичними оригінальному препарату.

Слід пам'ятати, що біоаналоги не можна застосовувати за усіма показаннями, які визначені для оригінального препарату, їх ефективність має бути клінічно доведена.

Доклінічні дані вказують на аналогічні фармакокінетичні та фармакодинамічні характеристики оригінального препарату та біоаналога ритуксимабу. Клінічно за даними численних досліджень та аналізу результатів лікування різних видів CD20-позитивних лімфом було показано зіставну ефективність препаратів. Застосування біоаналогів є перспективним, зважаючи на їх меншу вартість та відповідно більшу доступність. Це, у свою чергу, сприяє їх широкому використанню.



Загальні питання трансплантації кісткового мозку та підходи до лікування рецидивів після неї висвітлив співробітник науково-дослідного відділення хіміотерапії гемобластозів та ад'ювантних методів лікування Національного інституту раку (м. Київ) Євген Вікторович Кушовий.

— Показаннями до проведення високодозової хіміотерапії є

лімфома Ходжкіна (рефрактерна або хіміочутливий рецидив), дифузна В-великоклітинна лімфома (рефрактерна або хіміочутливий рецидив), множинна міелома (консолідація відповіді) та ін. Після трансплантації кісткового мозку існує ризик рецидиву захворювання.

Важливими питаннями залишаються профілактика інфекцій, віддалених ускладнень і соціальна адаптація пацієнтів. У пацієнтів після трансплантації кісткового мозку відбувається фактично «перезавантаження» імунітету, що потребує проведення вакцинації (проти грипу, кору, паротиту, краснухи, гепатиту В, поліомієліту, пневмококової інфекції, гемофільної інфекції, дифтерії, правця та кашлюку) відповідно до встановленого графіку.

Скринінг та профілактика інфекцій після високодозової хіміотерапії включає профілактику пневмоцистної пневмонії, оцінку стану зубів і ротової порожнини, визначення рівня феритину у сироватці крові, оцінку функції печінки, клінічну оцінку легеневої функції, заборону куріння, оцінку функції щитоподібної та статевих залоз, очного дна та загальну оцінку офтальмологічної симптоматики.



Доцент кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (м. Київ), кандидат медичних наук Ганна Володимирівна Башюра звернула увагу учасників заходу на актуальність теми COVID-19. Щоденно в Україні реєструють велику кількість випадків захворювання та високий загальний рівень госпіталізації, а безсимптомні хворі несуть загрозу для інших людей, оскільки медіана часу від моменту контакту до появи перших симптомів хвороби становить 6 днів.

Одним із керівних документів, розроблених в Україні, є наказ МОЗ України від 28.03.2020 № 722 «Організація надання медичної допомоги хворим на коронавірусну хворобу (COVID-19)». У ньому детально прописана організація протиепідемічних заходів і медичної маршрутизації пацієнта. Стандарти надання медичної допомоги хворим на COVID-19 із різним ступенем тяжкості чітко визначаються протоколом «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», затвердженим наказом МОЗ України від 02.04.2020 № 762 (зі змінами від 17.09.2020 № 2116).

Так, при легкому та помірному перебігу коронавірусної інфекції рекомендовано призначати симптоматичну терапію (жарознижувальні засоби — парацетамол, ібупрофен), при середньотяжкому — додати введення низькомолекулярних гепаринів. При тяжкому перебігу COVID-19 оптимальну підтримуючу терапію слід проводити у відділенні інтенсивної терапії із забезпеченням кисневої терапії, призначенням протимікробних та протигрибкових засобів. За потреби можна додати до комплексного лікування системні кортикостероїди, протівірусні препарати (ремдесивір або фавіпіравір) і тоцілізумаб.

Не менш важливим питанням у веденні пацієнтів з коронавірусною інфекцією є вибір антибактеріальних лікарських засобів і доцільність їх призначення у кожному конкретному випадку. В останніх настановах Всесвітньої організації охорони здоров'я та Національного інституту охорони здоров'я та вдосконалення клінічної практики Великої Британії (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE) чітко прописані показання до призначення антибактеріальної терапії у хворих на пневмонію.

Сьогодні поряд із хворими на коронавірусну інфекцію залишаються пацієнти з онкопатологією, які потребують скринінгу, лікування та підтримуючої терапії.

Через масову захворюваність на COVID-19 цих пацієнтів госпіталізують у запущеному стані (що притаманне

не тільки онкології, а й іншим галузям медицини). Тому потрібно виділяти окремі групи пацієнтів, які потребують постійного моніторингу, адже такий підхід дозволить зменшити кількість запущених випадків і тягар для системи охорони здоров'я в майбутньому.



Завідувачка відділення пульмонології відділу терапії радіаційних наслідків ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», доктор медичних наук Людмила Іванівна Швайко поділилася з учасниками конференції тактикою ведення пацієнтів з онкогематологічними захворюваннями після перенесеної

пневмонії, спричиненої COVID-19. Вона зазначила, що відсутність специфічного патогенетичного лікування — одна з найважливіших проблем сьогодення на шляху до ефективного подолання коронавірусної інфекції. Перебіг захворювання переважно легкий та середньотяжкий, проте у пацієнтів з ослабленим імунітетом та онкозахворюванням існує потенційна загроза тяжкого перебігу супутньої коронавірусної інфекції.

За результатами одного з ретроспективних когортних досліджень F. Passamonti та співавт. (2020) за участю 536 онкогематологічних хворих із 66 медичних центрів Італії, які перенесли COVID-19, науковці зробили висновок, що загальна виживаність пацієнтів цієї групи пов'язана з віком, типом злоякісного новоутворення, статусом захворювання і тяжкістю COVID-19. Крім того, несприятливий прогноз відзначався в осіб із прогресуючим перебігом захворювання та підтвердженням діагнозом неходжкінська лімфома чи лімфома з плазматичних клітин.

За результатами аналізу патанатомічних висновків 2000 летальних випадків внаслідок COVID-19, у 90% із них основною причиною смерті став гострий респіраторний дистрес-синдром. У 7% випадків причиною смерті був розвиток тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), а у 1,0-1,5% — набряк мозку, сепсис та інфаркт міокарда (О.В. Зайратьянц і др., 2020).

Дані спостереження за пацієнтами, які перенесли гострий респіраторний дистрес-синдром, свідчать про рестрацію у близько 27,8% із них патологічних змін на рентгенограмі грудної клітки через 6 та 12 місяців після інфекції та зниження фізичної активності за результатами тесту з 6-хвилинною ходьбою. Стійкі порушення дифузійної здатності легень зберігалися у 16% пацієнтів через 6 місяців після виписування з лікарні (Y. Pan et al., 2020).

Особливу увагу Л.І. Швайко приділила темі комплексної оцінки загального стану хворих після перенесеного COVID-19. Вона полягає у визначенні ступеня вираженості задишки, потреби у проведенні реабілітаційних програм і корекції психосоціальних та неврологічних порушень. При збереженні симптомів з боку респіраторної системи та відсутності динаміки рентгенологічного розрешення вогнищ рекомендовано виконати повноцінне дослідження функції легень, тест із ходьбою, визначити ступінь насичення крові киснем, оцінити параметри ехокардіографії, результати мікробіологічного дослідження мокротиння та наслідків ТЕЛА (за умови встановлення діагнозу у гострий період захворювання).

Перед виписуванням зі стаціонару потрібно оцінити потребу пацієнта в кисні у спокої та при фізичному навантаженні й рекомендувати виконання фізичних вправ низької та помірної інтенсивності протягом наступних 6-8 тижнів. При порушенні функції легень показаний комплекс легеневої реабілітації, а при втраті м'язової маси (постреанімаційна хвороба) — нутритивна підтримка та силові фізичні навантаження.

Конференція «Сучасні підходи до діагностики та лікування лімфопроліферативних захворювань» традиційно зібрала найкращих вітчизняних та іноземних фахівців, які протягом двох днів в онлайн-форматі поділилися сучасними досягненнями діагностики та лікування онкогематологічних хворих, оновленнями настанов авторитетних міжнародних організацій і власним практичним досвідом.

Підготували **Олена Поступаленко та Ірина Неміш**



ТРИМАЙТЕ ПІД КОНТРОЛЕМ

BRCAm – позитивний рак
яєчників за допомогою
препарату Лінпарза

Лінпарза – це перший у своєму класі PARP-інгібітор для підтримуючої монотерапії пацієток із BRCAm – позитивним серозним платиначутливим рецидивуючим раком яєчників із доведеною клінічною ефективністю^{1,2,3}

1. Ledermann, J. et al. Lancet Oncol. 2016. Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: An updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. Nov, 17(11):1579-1589 2. Ledermann, J. et al. 2014. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomized phase 2 trial. Lancet Oncol. 15(8), pp.852-856.; 3. Лінпарза – інструкція для медичного застосування лікарського препарату, Реєстраційне посвідчення №UA/14747/01/01, Наказ МОЗ України №753 від 18.11.15. Зміни внесено Наказом МОЗ України 08.05.2019 №1030

Коротка інформація щодо медичного застосування препарату ЛІНПАРЗА (LYNPARZA™) (олапариб)

Склад: 1 капсула тверда містить 50 мг олапарибу. **Фармакологічні властивості:** Лінпарза – це потужний інгібітор полі(АДФ-рибози)-полімераз людини (PARP-1, PARP-2 і PARP-3), який пригнічує ріст певних пухлинних клітин *in vitro* та ріст пухлин *in vivo* при застосуванні окремо або у комбінації із традиційними препаратами хіміотерапії. **Показання.** Препарат Лінпарза призначають як монотерапію для підтримуючого лікування дорослих пацієнтів із чутливим до препаратів платини рецидивним серозним епітеліальним раком яєчників, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності з мутацією гена BRCA (гермінативною та/або соматичною), у яких вдалося досягти повної або часткової відповіді на хіміотерапію із застосуванням препаратів платини. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої із допоміжних речовин. Годування груддю в період лікування та протягом 1 місяця після прийому останньої дози. Дивись повну інструкцію для медичного застосування. **Побічна дія.** Найбільш частими побічними реакціями, зареєстрованими у клінічних дослідженнях на фоні монотерапії олапарибом (≥ 10% пацієнтів), були нудота, блювання, діарея, диспепсія, втома, головний біль, дисгевзія, зниження апетиту, запаморочення, анемія, нейтропенія, лімфопенія, збільшення середнього об'єму еритроцитів та підвищення рівня креатиніну. **Спосіб застосування та дози.** Дивись повну інструкцію для медичного застосування. Рекомендована доза препарату Лінпарза становить 400 мг (8 капсул) двічі на добу, що відповідає загальній добовій дозі 800 мг. Застосування препарату Лінпарза слід починати не пізніше ніж через 8 тижнів після введення останньої дози препарату платини. Застосування препарату рекомендується продовжувати до прогресування основного захворювання. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Доза препарату Лінпарза, рекомендована для монотерапії, не підходить для застосування у комбінації з іншими протипухлинними лікарськими засобами. Дивись повну інструкцію для медичного застосування. **Для отримання більш детальної інформації перед призначенням слід ознайомитись з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Умови відпуску.** За рецептом. **Упаковка.** По 112 капсул твердих у флаконі з поліетилену високої щільності, із поліпропіленовою кришкою з системою захисту від відкриття дітьми та контролем першого відкриття; по 4 флакони в картонній коробці.

Якщо у Вас, у Вашого пацієнта, родича було відмічено виникнення побічної реакції чи випадок відсутності ефекту на будь-який з продуктів компанії АстраЗенека, будь ласка, повідомте про це в ТОВ «АстраЗенека Україна» одним із наведених нижче способів. Це можливо за телефоном: +38 044 39152 82 (запросити відповідального за фармаконагляд) або електронною поштою PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com. Також, ви можете повідомити нам дану інформацію за посиланням: <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть мову та опцію – «повідомити про побічну реакцію»). Запити, що стосуються медичної інформації, направляйте будь-ласка за адресою <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть опцію «запит медичної інформації»). Також, запит можна відправити електронною поштою: Ukraine-MedInfo@astrazeneca.com

Ця інформація для лікарів. Призначено тільки для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики, а також для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів.

Реєстраційне посвідчення №UA / 14747/01/01 Термін дії посвідчення 13.05.2020 р до 13.05.2025 р.

Текст складений згідно з Інструкцією для медичного застосування, затвердженій Наказом МОЗ

України № 1128 від 13.05.2020 р.

ЛІНПАРЗА – торгова марка, власність компанії АстраЗенека

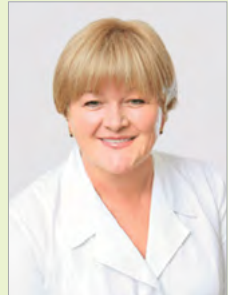
© AstraZeneca 2015 – 2020

За повною інформацією звертайтеся до ТОВ «АстраЗенека Україна»:

01033, м. Київ, вул. Сім'ї Прахових, 54, 5 поверх, тел. 391 52 82, факс 391 52 81

Стратегія ведення пацієнток із вперше виявленим раком яєчника

Циторедуктивна хірургія та хіміотерапія (ХТ) є невід’ємними складовими лікування пацієнток із раком яєчника (РЯ). Однак ХХІ сторіччя ознаменувалося появою в онкології сучасних таргетних та імунних препаратів, таргетні препарати зайняли свою нішу, зокрема, і в терапії РЯ. Проте успішний результат лікування при РЯ можливий за умови урахування низки факторів, розглянутих у рамках онлайн-заходу «Школа циторедуктивної хірургії у пацієнток з раком яєчників. Досвід клініки Lisod».



Головний лікар Лікарні ізраїльської онкології Lisod, доктор медичних наук, професор Алла Борисівна Вінницька свою доповідь присвятила персоналізованому підходу до ведення пацієнток з РЯ.

— РЯ є однією з основних причин смертності від раку у всьому світі. Згідно з даними Міжнародного агентства з вивчення раку (IACR), за 2018 р. від РЯ померло понад 184 тис. осіб різних вікових категорій. За цей час було встановлено понад 300 тис. нових діагнозів РЯ, із них близько 60% пацієнток мали запущену стадію раку. За даними різних авторів, через 3 роки після закінчення 1-ї лінії терапії у 70% жінок стається рецидив хвороби (A. du Bois et al., 2009; J.A. Ledermann et al., 2013). П’ятирічна виживаність пацієнток з уперше встановленим діагнозом поширений РЯ складає 30-50% (J.A. Ledermann et al., 2013; K.S. Tewari et al., 2019).

Від 1975 р. відбулася помітна еволюція підходів до 1-ї лінії терапії при РЯ. Першим значущим досягненням у лікуванні пацієнток з РЯ стало застосування схеми з цисплатиною, який пізніше був замінений на карбоплатин. Режим карбоплатин + паклітаксел 1 раз через кожні 3 тижні залишається стандартом 1-ї лінії ХТ, оскільки фінальні результати дослідження, що були презентовані на останньому конгресі ESMO-2020, не показали істотної переваги щотижневої ХТ над стандартним 3-тижневим режимом (A.R. Clamp et al., 2019; 2020).

На фоні проведення ХТ у великій частині пацієнток з РЯ стається рецидив, який може зумовлювати різний прогноз. Найменш сприятливий прогноз мають пацієнтки з рефрактерною пухлиною яєчника, у яких спостерігається прогресування хвороби на фоні ХТ. До прогностично несприятливих належить платинорезистентний рецидив, який розвивається протягом 6 міс після 1-ї лінії терапії. Розвиток рецидиву більш ніж через 6 міс після закінчення 1-ї лінії ХТ визначається як платиночутливий рецидив РЯ, який характеризується кращим прогнозом для пацієнтки і дає можливість повторити курс лікування препаратами платини.

Метааналіз даних пацієнток з РЯ ІІВ-ІV стадії за FIGO у рамках досліджень AGO3 (AGO Ovar 3, 5, 7), яким було проведено ХТ 1-ї лінії, показав, що 21,8% пацієнток мали платинорезистентний рецидив, 54,1% — платиночутливий, а у 22,6% рецидиву не спостерігалось протягом 5 років (A. du Bois et al., 2009). На ефективність наступних ліній ХТ при РЯ впливає тривалість так званого безплатинового періоду. Так, що коротший інтервал між попередньою та наступною лініями терапії, то нижчий рівень загальної відповіді, виживаності без прогресування (ВБП) і загальної виживаності (ЗВ).

Важливим кроком в еволюції методів лікування РЯ стало проведення первинної циторедукції, яка дозволяє істотно підвищити рівень виживаності пацієнток. За даними A. du Bois та співавт. (2009), проведення повної циторедукції без макроскопічних ознак пухлини дозволяє збільшити медіану ЗВ на 60,3 міс при ІІВ-ІІІ стадії за FIGO, на 46,9 міс — при ІІС стадії та на 30,0 міс — при ІV стадії. У разі мінімальної макроскопічної резидуальної пухлини розміром 0,1-1,0 см після виконання циторедукції ЗВ менша на 30 міс, а ВБП — на 14 міс порівняно з відсутністю макроскопічних ознак пухлини. Наявність макроскопічних залишків пухлини розміром >1 см зменшує ЗВ та ВБП ще на 10 та 4 міс відповідно (M. Luis, 2016). Таким чином, відсутність макроскопічних ознак пухлини має бути основною метою циторедуктивної операції.

Новим етапом удосконалення наявних схем медикаментозного лікування в онкогінекології стало впровадження підтримуючої терапії — лікування за допомогою препаратів, які зазвичай застосовуються після початкової терапії. Підтримуюча терапія може включати ХТ, гормональну і таргетну терапію. Підтримуюча терапія є пролонгованою і застосовується з метою запобігання рецидиву у пацієнток, у яких отримано відповідь на перший етап лікування, а також для сповільнення подальшого поширення пухлинного процесу та продовження тривалості життя.

Підтримуюча терапія застосовується у разі серозного РЯ високого ступеня злоякісності (HGSOC) як 1-ша лінія терапії та для лікування рецидиву (бевацизумаб, олапариб), а при РЯ низького ступеня злоякісності (LGSOC) — додатково до 1-ї лінії терапії (ендокринна терапія інгібіторами ароматази, тамоксифеном).

Бевацизумаб — моноклональне анти-тіло, інгібітор ангиогенезу, дія якого спрямована на рецептор VEGF1. Бевацизумаб безпосередньо зв’язується з судинним ендотеліальним фактором росту (VEGF), блокує його зв’язування з рецепторами Flt-1 (VEGFR-1) і KDR (VEGFR-2) на поверхні ендотеліальних клітин судин і таким чином пригнічує неоангіогенез. Олапариб — потужний інгібітор полі(АДФ-рибози)-полімераз людини (PARP-1, PARP-2 і PARP-3), який блокує ефективну репарацію одноланцюгових розривів ДНК і призводить до загибелі пухлинних клітин.

Підтримуюча терапія бевацизумабом: доказова база

У рандомізованому дослідженні ІІІ фази GOG-0218 оцінювали вплив бевацизумабу (15 мг/кг маси тіла) на тривалість виживаності пацієнток з РЯ ІІІ-ІV стадії. Усіх учасниць було розподілено на 3 групи: контрольна група (ХТ + плацебо), група з бевацизумабом під час ХТ без подальшої підтримуючої терапії та група з бевацизумабом під час ХТ із підтримуючою терапією. Результати дослідження показали, що додавання до ХТ бевацизумабу без продовження його прийому у підтримуючому режимі не має статистично значущого впливу на медіану ВБП. Схема ХТ + бевацизумаб з продовженням його застосування в підтримуючому режимі покращує медіану ВБП лише на 3,8 міс порівняно з тільки ХТ (відношення ризиків — ВР — 0,717; R.A. Burger et al., 2011). Що стосується ЗВ, то не спостерігалось статистично значущої різниці в пацієнток, котрі отримували бевацизумаб і лише ХТ, окрім підгрупи осіб з ІV стадією захворювання (ВР 0,75; 95% довірчий інтервал — ДІ — 0,59-0,95) та з АС (ВР 0,82; 95% ДІ 0,70-0,96; p=0,014; S. Tewari et al., 2019).

Результати багатоцентрового рандомізованого дослідження ІІІ фази ICON7 показали, що додавання бевацизумабу (7,5 мг/кг) до ХТ та продовження його прийому в підтримуючому режимі не має статистично значущого впливу на медіану ВБП та ЗВ у загальній групі пацієнток порівняно лише з ХТ. Додавання бевацизумабу статистично значуще покращує медіану ВБП на 5,5 міс та медіану ЗВ на 9,4 міс порівняно з лише ХТ у пацієнток із високим ризиком: ІІІ стадія з неоптимальною циторедукцією, ІV стадія або неоперабельні пацієнтки (A.M. Oza et al., 2015).

За даними досліджень, застосування бевацизумабу з ХТ без подальшого продовження його прийому у підтримуючому режимі не впливає на виживаність пацієнток з РЯ.

До сьогодення стандартом 1-ї лінії терапії при РЯ є комбінація карбоплатин + паклітаксел. За останні 20 років ЗВ пацієнток з РЯ майже не змінилася, а підтримуюча терапія бевацизумабом дозволила незначно продовжити медіану ВБП, але не ЗВ.

Значення BRCA-статусу у веденні пацієнток з РЯ

Згідно з настановами авторитетних міжнародних організацій (NCCN, SGO, ASCO, ESMO), визначення BRCA-статусу рекомендовано в усіх жінок із немущинозним РЯ під час встановлення діагнозу, незалежно від сімейного анамнезу. Мутації BRCA є прогностичним маркером у пацієнток з РЯ. Як правило, хворі з мутацією BRCA2 мають більш сприятливий прогноз, ніж з мутацією BRCA1 чи BRCA-негативним статусом (F.J. Candido-dos-Reis et al., 2015). Визначення мутації BRCA має значення перед обранням стратегії лікування пацієнтки. Результати дослідження B. Norquist та співавт. (2018) показали, що додавання бевацизумабу у схему терапії пацієнток з мутаціями BRCA не мало статистично достовірного впливу на ВБП, натомість у хворих без мутації BRCA бевацизумаб статистично значуще покращив ВБП.

Підтримуюча терапія олапарибом: доказова база

У міжнародному відкритому рандомізованому дослідженні ІІІ фази SOLO-1 оцінювали ефективність підтримуючої терапії олапарибом у пацієнток з уперше встановленим діагнозом серозний чи ендометріюїдний РЯ високого ступеня злоякісності ІІІ-ІV стадії за FIGO, рак маткових труб або первинний перитонеальний рак із мутаціями BRCA1, BRCA2 чи обох генів (BRCA1/2), у яких отримано повну або часткову відповідь на ХТ. Пацієнтки були рандомізовані у співвідношенні 2:1 у групу олапарибу (n=260) та групу плацебо (n=131). Лікування проводили до прогресування хвороби, у разі відсутності ознак хвороби терапію припиняли через 2 роки, пацієнтки з частковою відповіддю могли отримувати лікування довше ніж 2 роки. Через 1 рік підтримуючої терапії майже у 50% пацієнток з групи плацебо виявлено прогресування хвороби порівняно з 12% у групі олапарибу. Через 5 років спостереження ефективність 2-річної підтримуючої терапії олапарибом за ВБП зберігалася

Продовження на стор. 30.

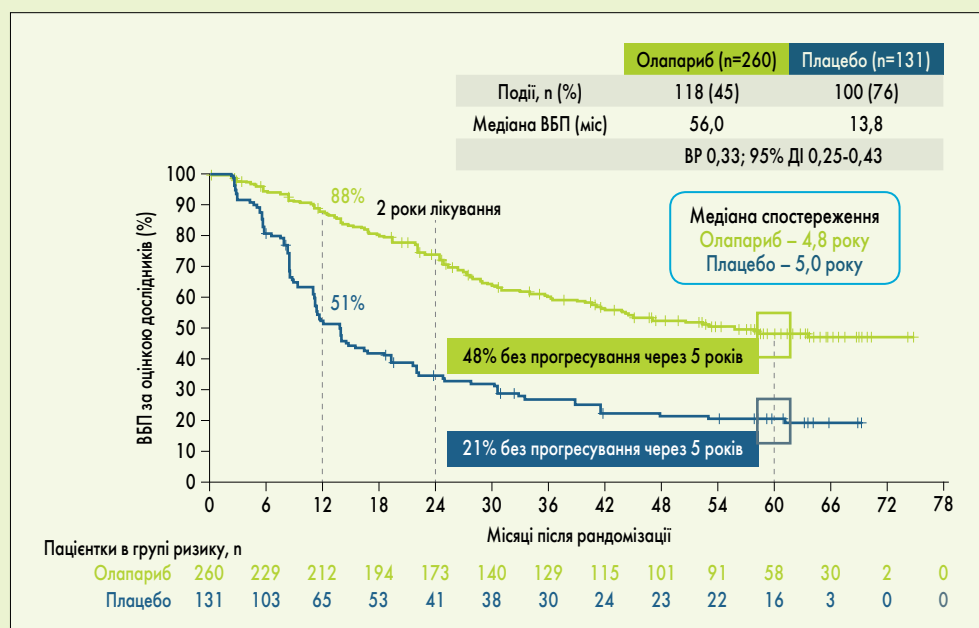


Рис. 1. Дані 5-річного спостереження SOLO-1



Рис. 2. Переваги олапарибу порівняно з плацебо у пацієнток із більш сприятливим прогнозом (А) та менш сприятливим прогнозом (Б). НД — не досягнута

Стратегія ведення пацієнток із поширеним раком яєчника

Продовження. Початок на стор. 29.

навіть після її закінчення зі зниженням ризику прогресування чи смерті на 67%. П'ятирічна ВБП у пацієнток, котрі приймали олапариб, становила 48%, що більше як у 2 рази, ніж в групі плацебо – 21% (рис. 1). Що стосується часу проведення циторедукції, то первинна циторедукція забезпечувала вищу ВБП в обох групах порівняно з інтервальною циторедукцією. Однак у пацієнток з інтервальною циторедукцією в групі олапарибу ВБП була вищою, ніж у хворих із первинною циторедукцією в групі плацебо. Застосування олапарибу також сприяло кращим показникам виживаності, незалежно від результатів операції: у пацієнток з групи олапарибу із залишковою резидуальною пухлиною після циторедукції ВБП була більшою, ніж у групі плацебо без залишкової резидуальної пухлини. Така ж тенденція спостерігалася щодо відповіді на ХТ: у пацієнток з групи олапарибу із частковою відповіддю ВБП була вищою, ніж у групі плацебо з повною відповіддю. Пацієнтки з частковою відповіддю після ХТ при застосуванні олапарибу досягали повної відповіді в 2,3 рази частіше порівняно з плацебо. Переваги олапарибу над плацебо були продемонстровані у хворих із різним прогнозом (рис. 2). Найчастішими побічними ефектами, пов'язаними із прийомом олапарибу, були нудота, втома/астенія, блювання, анемія, діарея, запор, дисгевзія,

артралгії, нейтропенія (К. Moore et al., 2018; S. Banerjee et al., 2020).

Важливо наголосити на тому, що підтримуючу терапію олапарибом слід проводити у 1-й лінії, адже далі після виникнення рецидиву імовірність отримання користі від його призначення різко знижується. Так, у дослідженні SOLO-1 у групі плацебо у близько 20% пацієнток протягом перших 6 міс після ХТ виник платинорезистентний рецидив, при якому PARP-інгібітори не застосовуються. Приблизно 55% учасниць мали платиночутливий рецидив, проте 40% з них не будуть мати відповіді на наступні лінії ХТ, а отже – не зможуть отримати лікування PARP-інгібіторами у 2-й лінії (I. Bruchim et al., 2013; C. Aghajanian et al., 2012).

У процесі гомологічної рекомбінації крім гена *BRCA* беруть участь і інші гени, мутації яких призводять до дефіциту гомологічної рекомбінації (HRD). Такі пухлини називаються HRD-позитивними, вони також чутливі до олапарибу, що було продемонстровано у дослідженні PAOLA-1.

У рандомізоване дослідження PAOLA-1 були включені пацієнтки з РЯ (серозним або ендометріїдним) з високим ризиком ІІІ-ІV стадією за FIGO, у яких досягнута відповідь на 1-шу лінію ХТ з бевацизумабом. Попередньо учасницям дослідження визначили *BRCA*- та HRD-статус: 48% жінок мали HRD-позитивний статус, у 29% була виявлена мутація *BRCA*. Пацієнтки були рандомізовані у співвідношенні 2:1

на 2 групи: 1-ша група отримувала олапариб у дозі 300 мг 2 р/добу протягом 24 міс, 2-га група – плацебо. Усі пацієнтки приймали бевацизумаб у дозі 15 мг/кг через кожні 3 тижні. Результати дослідження показали, що олапариб істотно підвищує ВБП порівняно з плацебо (22,1 проти 16,6 міс; BP 0,59; 95% ДІ 0,49-0,72; $p < 0,0001$; рис. 3). Груповий аналіз продемонстрував значну перевагу олапарибу у пацієнток з HRD-позитивним статусом (включаючи мутації *BRCA*) порівняно з плацебо: медіана ВБП становила 37,2 та 17,7 міс відповідно (BP 0,33; 95% ДІ 0,25-0,45; рис. 4). Додавання олапарибу до бевацизумабу подвоїло частоту повної відповіді у пацієнток з HRD-позитивним статусом порівняно з підтримуючою терапією лише бевацизумабом. Через 3 роки спостереження у загальній популяції дослідження статистично значуща перевага в точці ВБП2 (після першого прогресування хвороби) зафіксована при використанні олапарибу + бевацизумабу порівняно із застосуванням лише бевацизумабу. Особливо помітною була перевага використання комбінації з олапарибом у пацієнток із HRD-позитивним статусом (I. Ray-Coquard et al., 2019).

Згідно з настановами Національної онкологічної мережі США (NCCN, 2020) щодо ведення пацієнток з епітеліальним РЯ, раком маткових труб і первинним перитонеальним раком ІІ-ІV стадії, перед призначенням підтримуючої терапії потрібно визначити *BRCA*-статус. При виявленні мутації *BRCA* може застосовуватися монотерапія олапарибом або комбінована терапія олапариб + бевацизумаб (у разі використання бевацизумабу у попередніх лініях терапії). При HRD-позитивному статусі слід розглянути можливість призначення комбінації олапариб + бевацизумаб.



Заступник головного лікаря з хірургічної роботи Лікарні ізраїльської онкології Lisod, кандидат медичних наук Сергій Вікторович Байдо розповів про те, як досягти мети при виконанні первинної циторедукції у хворих на РЯ.

— Інтерес до теми циторедуктивної хірургії у лікуванні поширеного РЯ виник близько 30 років тому. Так, результати першого метааналізу R.E. Bristow (2002) показали чіткий кореляційний зв'язок між об'ємом максимальної циторедукції та середньою виживаністю пацієнток. У дослідженні W.J. Hoskins та співавт. (1994) було продемонстровано, що ЗВ залежить від об'єму резидуальної хвороби: за відсутності макроскопічних ознак пухлини після циторедукції показники ЗВ істотно вищі, ніж за наявності залишкової пухлини.

У сучасній термінології циторедуктивної хірургії та поширеного РЯ виділяють повну циторедукцію (при відсутності макроскопічних ознак пухлини), оптимальну циторедукцію (при наявності мінімальної резидуальної хвороби, визначається пухлина розміром до 1 см) та субоптимальну циторедукцію (діаметр залишкової пухлини перевищує 2 см). За часом виконання виділяють такі типи циторедукції: первинну (без попередньої ХТ), інтервальну (після ХТ), повторну (після попереднього лікування, яке включає ХТ і циторедукцію). Окремо виділяють оперативне втручання дебалкінг, яке спрямоване на зменшення маси пухлини, але не має на меті досягнення максимального результату щодо резидуальної хвороби.

Сьогодні для оцінювання залишкової пухлини після циторедукції застосовують різні шкали. Оптимальна шкала оцінювання залишкової пухлини після циторедукції запропонована Р.Н. Sugarbaker

(2005) — Completeness of cytoreduction (CC) Score, за якою CC-0 — це відсутність макроскопічних ознак пухлини, CC-1 — розмір найбільшої залишкової пухлини $< 0,25$ см, CC-2 — 0,25-2,5 см, CC-3 — понад 2,5 см.

Ще у 2001 р. S.M. Eisenkop і N.M. Spirtos представили основні фактори неоптимальної циторедукції, до яких належать нестабільність інтраопераційної фізіології (у 2,3% хворих), похилий вік і наявність супутньої патології (у 11,2%), нерезектабельні метастази у верхніх відділах живота (у 84,7%) та в порожнині таза (у 1,8%).

Перед початком лікування пацієнтки з РЯ необхідно оцінити резектабельність, загальний стан (шкала ECOG або індекс Карновського), нутритивний статус хворої (маса тіла, рівень альбуміну та преальбуміну), анестезіологічний ризик (шкала ASA) та лабораторні показники, зокрема тестів на визначення маркерів СА-125, СА 19-9 при муцинозному раку. Так, у пацієнток похилого віку та/або з тяжкою коморбідною патологією слід розглянути можливість проведення неоад'ювантної терапії з наступною інтервальною циторедукцією. Первинна циторедукція у цієї категорії пацієнток може призвести до виникнення хірургічних ускладнень і пролонгації післяопераційного та реабілітаційного періодів з наступним відтермінуванням ХТ. В аспекті комплексного хімотерапевтичного та хірургічного лікування РЯ такий сценарій несприятливий. Тому рішення про тактику лікування хворої слід приймати мультидисциплінарною командою із врахуванням усіх наявних факторів.

Оцінювання резектабельності пухлини може проводитися на основі даних комп'ютерної томографії (КТ) органів грудної клітки, черевної порожнини і таза. Магнітно-резонансна томографія не рекомендується як стандарт обстеження таких хворих. Позитивно-емісійну комп'ютерну томографію слід розглядати як можливий варіант обстеження хворих на РЯ ІV стадії, але не рекомендується використовувати при ІІІ стадії хвороби. Однак найкращим методом оцінювання первинної резектабельності залишається лапароскопія (рівень доказовості 2A) із подальшим застосуванням шкали Fagotti (2008), яка включає такі параметри: ураження чепця, перитонеальний карциноматоз, діафрагмальний карциноматоз, ураження брижі, шлунка, метастази в печінці. Кожен параметр оцінюється від 0 до 2 балів. За спостереженнями А. Fagotti та співавт. (2008), у 100% пацієнток із сумою балів ≥ 8 не можна досягти оптимальної циторедукції, що на сьогодні є дискусійним питанням.

При виконанні серединної лапаротомії резектабельність оцінюють за шкалою Sugarbaker's (перитонеальний раковий індекс — PCI), визначають відсутність/наявність пухлин та їх діаметр у 13 умовних зонах (від 0 до 3 балів). При сумі балів ≥ 15 досягти повної циторедукції дуже складно.

Циторедуктивне оперативне втручання при РЯ має включати як мінімум тотальну гістеректомію з придатками, тотальну оментектомію нижче шлунка, апендектомію, тазову та/або парааортальну лімфодисекцію (у разі збільшення лімфатичних вузлів на КТ).

За наявності у пацієнтки з РЯ ІІІ стадії медичних та/або анестезіологічних протипоказань і неможливості виконання первинної повної циторедукції досвідченою мультидисциплінарною командою через поширеність ракового процесу рекомендовано проведення неоад'ювантної ХТ (рівень доказовості 1A).

Таким чином, сьогодні доступні шкали для оцінювання первинної резектабельності при поширеному РЯ, однак вони потребують науково обґрунтованого доопрацювання. Лапароскопічна хірургія дозволяє виконати будь-який об'єм циторедукції з добрими результатами операцій.

Підготувала Ілона Цюпа

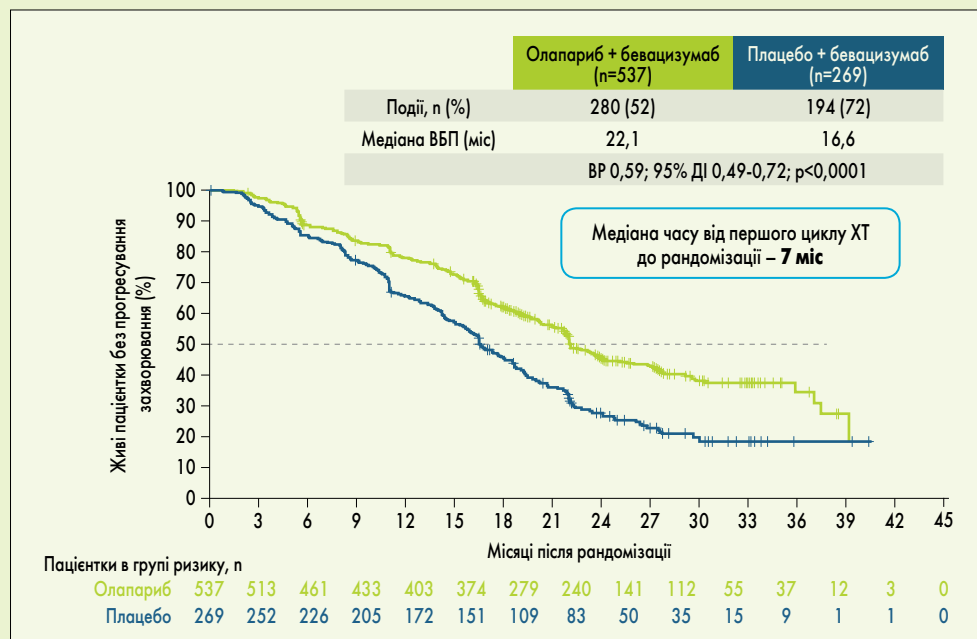


Рис. 3. ВБП у загальній популяції пацієнток у дослідженні PAOLA-1

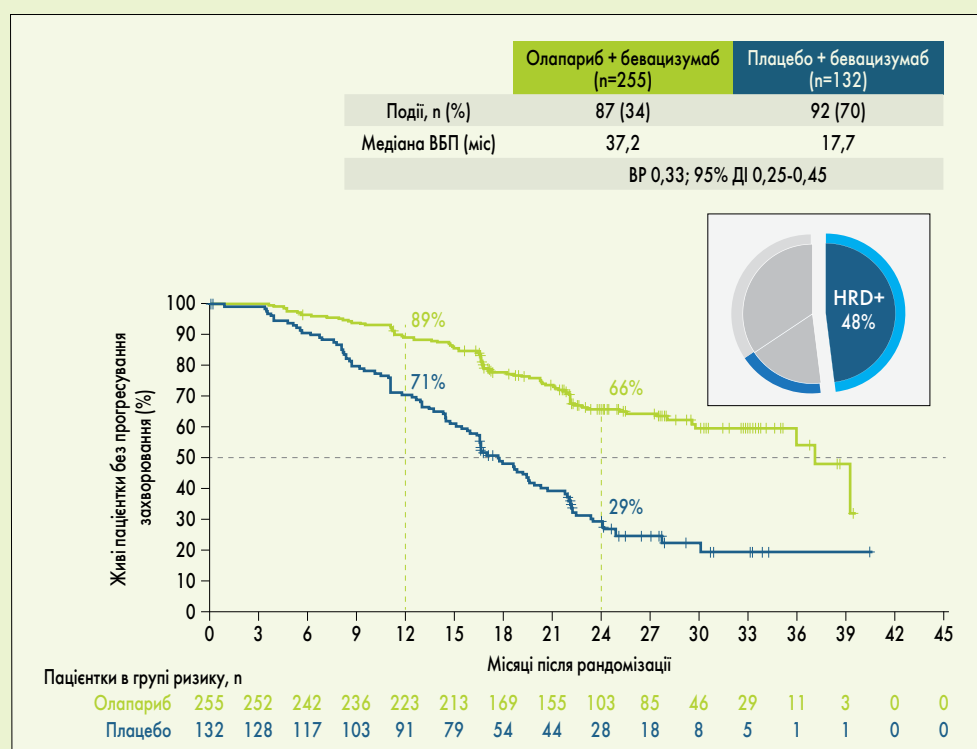


Рис. 4. ВБП у пацієнток з HRD-позитивним статусом (включаючи мутації *BRCA*) у дослідженні PAOLA-1

Сьогодні онкодерматологічна служба України має низку проблем, які призводять до пізньої діагностики злоякісних захворювань шкіри. У свою чергу це збільшує навантаження на систему охорони здоров'я та загалом спричиняє гірші результати лікування. Серед проблемних моментів необхідно виділити відсутність ефективної комунікації між фахівцями різних спеціальностей і єдиного стандарту надання медичної допомоги хворим, що значно знижує якість надання медичної допомоги. Тому одним із завдань конгресу стало створення платформи для обміну знаннями, досвідом, досягненнями світової медичної науки та практики в галузі онкології та дерматології між лікарями різних спеціальностей: онкологами, дерматологами, сімейними лікарями, онкохірургами, імунологами, молекулярними біологами, фахівцями естетичної медицини та ін. Сучасна стратегія ведення хворого передбачає застосування міждисциплінарного підходу, тому конгрес об'єднав різних спеціалістів за одним віртуальним круглим столом, щоб обговорити найновішу інформацію у сфері онкології та дерматології.

Мультидисциплінарний конгрес онкології та дерматології — нова платформа для обміну досвідом

16-17 жовтня відбувся 1-й Мультидисциплінарний конгрес онкології та дерматології, до участі у якому долучилися провідні вітчизняні й іноземні фахівці. Незважаючи на усі обмеження, які стали невід'ємною складовою життя в період пандемії, завдяки використанню новітніх можливостей інтернет-комунікації слухачами заходу стали лікарі та студенти з усіх куточків України та інших країн (Білорусі, Казахстану, Грузії, Великобританії, Швейцарії, Німеччини, Туреччини, Канади), що свідчить про значний інтерес медичної спільноти до проблем, які обговорювалися на конгресі.



Програма конгресу включала лекції, секційні засідання, симпозиуми, майстер-класи, на яких була представлена найактуальніша інформація щодо профілактики, скринінгу та ранньої діагностики злоякісних пухлин шкіри, сучасних можливостей їх лікування. Для зручності учасників конгресу було створено два канали трансляції, на яких одночасно проходили секційні засідання дерматологічного та онкологічного напрямів, що дало можливість охопити широкий діапазон цікавих та актуальних тем.

Головуючими заходу стали експерт Міністерства охорони здоров'я України (МОЗ) за спеціальністю «Онкологія», завідувач кафедри онкології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», доктор медичних наук, професор Олексій Олексійович Ковальов та експерт МОЗ України за спеціальністю «Дерматологія та венерологія», професор кафедри дерматології та венерології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», доктор медичних наук Тетяна Вікторівна Святенко.

До урочистого онлайн-привітання учасників 1-го Міждисциплінарного конгресу онкології та дерматології долучилися голова підкомітету з питань профілактики та боротьби з онкологічними захворюваннями Комітету Верховної Ради України з питань здоров'я нації, медичної допомоги та медичного страхування, завідувач поліклінічного відділення Чернігівського обласного онкологічного диспансеру Валерій Олексійович Зуб, ректор ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, професор Олександр Семенович Никоненко, ректор ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор Тетяна Олексіївна Перцева. Від імені МОЗ України виступив міністр охорони здоров'я України Максим Володимирович Степанов, який

зазначив: «Радикально вплинути на показники захворюваності на меланому можна тільки за допомогою первинної профілактики та скринінгу, які, на відміну від інших методів ранньої діагностики, не пов'язані з високими економічними витратами, а тільки з навчанням медичних працівників, дорослих та дітей».

Пропонуємо нашим читачам короткий огляд виступів шанованих в Україні та за її межами експертів.



Один з ініціаторів конгресу професор Олексій Олексійович Ковальов представив низку доповідей, одна з яких була присвячена спадковій меланомі та неєпітеліальному раку шкіри.

Спадкова меланома. Уперше випадки сімейної (спадкової) меланоми були описані у 1817 р. Вільямом Моррісом. Через більш як 150 років після цього відомий вчений-онколог Генрі Лінч виявив зв'язок між раком підшлункової залози, множинними невусами та меланою і описав сімейні атипові множинні моль-меланоми (синдром FAMMM).

FAMMM-синдром — це клінічний діагноз, який базується на об'єктивних даних і підтверджений результатами генетичного тестування. Більшість пацієнтів із FAMMM мають сімейний анамнез меланоми, проте часто не знають про підвищений ризик розвитку хвороби. Зазвичай захворювання виявляють в осіб віком 20-30 років, протягом життя хворі можуть мати більше однієї меланоми. Діагноз встановлюють на основі сімейного онкологічного анамнезу, оцінки фенотипу шкіри сім'ї (у пацієнтів переважає руде волосся, світла шкіра) та генетичного аналізу. При підозрі у пацієнта FAMMM важливо обстежити невуси в усіх родичів 1-2-го ступенів спорідненості.

Для встановлення діагнозу FAMMM-синдром мають бути наявні всі клінічні критерії: меланома шкіри в одного або кількох родичів 1-2-го ступеня спорідненості, велика кількість невусів (>50), наявність багатьох атипових невусів, специфічні гістологічні особливості невусів (асиметрія, субепідермальна фіброплазія, лентигіозна меланоцитарна гіперплазія з меланоцитами веретена або епітеліоїду, варіабельна інфільтрація шкіри лімфоцитами). Спостереження за пацієнтом з FAMMM-синдромом передбачає проведення дерматоскопії із фотографуванням усього тіла з частотою 1 раз на 6 міс (3 міс), виявлення атипових невусів, ознак сонячного еластозу (лентиго, актинічний кератоз). Слід зазначити, що у пацієнтів із FAMMM-синдромом меланома може розвиватися і на нормальній шкірі, а не лише з атипових невусів, при цьому через кожні 3 роки може виникати нова меланома. Особи молодого віку є більш схильними до розвитку хвороби.

У 1990-х рр. була виявлена перша мутація FAMMM у гені *P16/P16INK4A* (сьогодні відома як *CDKN2A*), яка є причиною близько 40% випадків спадкової меланоми. Потрібно мати на увазі, що велика частина випадків сімейної меланоми викликана невідомою мутацією або взагалі не зумовлена жодною мутацією і може бути наслідком впливу сонячного випромінювання та більшої сприйнятливості шкіри.

Донедавна вважалося, що при спостереженні пацієнтів з FAMMM-синдромом проведення генетичного тестування не обов'язкове. Однак доведений зв'язок між меланою, раком підшлункової залози та CDKN2A-генотипом обґрунтовує визначення CDKN2A-статусу при FAMMM-синдромі. Ризик розвитку раку підшлункової залози при синдромі FAMMM у 15-25 разів вищий, ніж у загальній популяції, а в пацієнтів з позитивним CDKN2A-статусом — у 40 разів.

W.H. Clark уперше описав В-К-mole syndrome, який складається зі спадкової меланоми та множинних атипових невусів. Клінічними ознаками атипового невусу є розмір >5 мм (до 15 мм), неправильна форма, строкате забарвлення (від світло-коричневого до світло-червоного), симптом смаженого яйця (темніший центр в оточенні менш пігментованого обідка з нечіткими краями).

Агресивні форми раку з високим ризиком метастазування виникають на фоні мутації гена *BAP-1*. На сьогодні відомо щонайменше 4 форми раку, пов'язані з цією мутацією: меланома шкіри, увеальна меланома, злоякісна мезотеліома та нирково-клітинний рак.

Спостереження пацієнтів із BAP-1-синдромом включає щорічне проведення дерматоскопії, офтальмоскопії, комп'ютерної томографії органів грудної клітки, через кожні 2 роки — магнітно-резонансної томографії.

Окрім мутації *CDKN2A*, ще 40% випадків спадкової меланоми шкіри виникають на тлі мутацій інших генів: *CDK4*, *BAP1*, *POT1*, *ACD*, *TERF2IP*, *TERT*, *BRAF*, *NRAS*.

Продовження на стор. 32.

Мультидисциплінарний конгрес онкології та дерматології — нова платформа для обміну досвідом

Продовження. Початок на стор. 31.

Меланома також зустрічається при таких рідкісних сімейних синдромах, як ретинобластома, синдром Лі — Фраумені (мутація TP53), нейрофіброматоз 1 типу, пухлини центральної нервової системи, пігментна ксеродерма, синдром Каудена (мутація PTEN), спадковий рак молочної залози (мутації BRCA1/2).

Спадкова базально-клітинна карцинома. Синдром Горліна — Гольца асоціюється з мутаціями в генах PTCH1, PTCH2 та SUFU, які кодують білки в сигнальному шляху hedgehog (контролює постембріональний ріст і розвиток тканин). Хвороба проявляється в період між початком статевого дозрівання до 35 років. Найбільш характерною ознакою синдрому у дитячому віці є наявність ямок на долоні (palmar pits). Основними діагностичними критеріями синдрому Горліна — Гольца є одонтогенні кератоцисти, кальцифікація черепа, медулобластома, наявність синдрому в родича 1-го ступеня спорідненості, множинні базально-клітинні карциноми. До другорядних критеріїв синдрому належать аномалії ребер, макроцефалія, розщеплення губи/піднебіння, фіброма яєчника/серця, аномалії ока.

Спадкова плоскоклітинна карцинома шкіри (xeroderma pigmentosum). Причинами xeroderma pigmentosum є мутації генів XPA, XPB, XPC, XPD, XPF, XPG, POLH. При xeroderma pigmentosum ризик виникнення немеланомного раку шкіри вищий у 10 тис. разів, а ризик розвитку меланоми до 20 років — у 2 тис. разів. Початковими ознаками патології є поява після першого перебування на сонці сильних опіків шкіри, які гояться протягом кількох днів/тижнів. Пізніше з'являються гіпопигментовані плями, телеангіектазії, часто виникає світлобоязнь.

Важливим напрямом діагностики спадкового раку шкіри є генетичне тестування, з яким в Україні існують певні труднощі: відсутні міжнародні стандарти, немає загальноприйнятих міжнародних класифікацій мутацій, єдино-го сховища генетичних варіацій, стандарту інтерпретації даних і звітності. Для вирішення цих проблем необхідно налагодити співпрацю між генетичними лабораторіями, лікарями-генетиками й онкологами та впровадження освітніх програм.



Керівник науково-дослідного відділення пухлин шкіри та м'яких тканин Національного інституту раку, доктор медичних наук, професор Сергій Ігорьович Коровін присвятив доповідь темі актуальності та поширеності злоякісної меланоми шкіри в Україні.

— Згідно з даними Національного канцер-реєстру, в нашій країні станом на 2018 р. 93% усіх випадків захворюваності на злоякісну меланому складають ураження шкіри, значно рідше фіксують меланому очей, слизових і мозкових оболонок. Смертність від меланоми шкіри в Україні становить 66,3%, тоді як від немеланомного раку шкіри — 33,7%.

Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, у світі меланома шкіри посідає 19-те місце серед усіх онкологічних захворювань з найбільш частою реєстрацією випадків захворюваності у людей білої раси. За даними Rigel та співавт. (2005), у США в афроамериканців меланома шкіри виявляється значно рідше, ніж у світлошкірих. Найчастіше це злоякісне новоутворення шкіри реєструвалося у країнах екваторіальної зони (Австралії та Новій Зеландії), а найрідше — у Японії та Китаї. Серед європейських країн лідерами із захворюваності на меланому є Швейцарія, Норвегія, Швеція, Велика Британія й Австрія. Україна займає 34-ту позицію серед країн Європи за кількістю хворих на меланому. За даними Національного канцер-реєстру, станом на 2019 р. у нашій країні з діагнозом меланома шкіри на обліку перебувають 26 160 пацієнтів, що становить близько 2,5% від усіх онкохворих. При аналізі рівня захворюваності за 1982–2013 рр. в Україні було виявлено зростання захворюваності на меланому. Згідно зі статистичними відомостями, в нашій країні протягом 2002–2013 рр. серед осіб середньої вікової групи (від 40–59 років) відмічалася незначна тенденція до збільшення чисельності хворих, однак в осіб старших 60 років ця динаміка була більш помітною. За цей період рівень смертності серед людей молодого та середнього віку залишався стабільним порівняно зі зростанням кількості летальних випадків серед осіб похилого віку. Важливою проблемою в Україні сьогодні є пізня

верифікація діагнозу через несвоєчасне звернення пацієнтів до лікаря, про що свідчать дані канцер-реєстру: у 36,6% населення захворювання виявляють на ранній стадії, у понад 50% — на пізніх.

Аналіз даних спостережень за 2000–2008 рр. встановив, що 5-річна виживаність хворих на меланому шкіри в Україні складає 52,8%, що значно нижче порівняно з європейськими країнами з високим рівнем захворюваності (наприклад, у Швейцарії 5-річна виживаність становить 83,93%, у Швеції — 82,14%, у Німеччині — 81,86%).

Важлива роль у боротьбі з меланою шкіри належить мінімізації природного та штучного ультрафіолетового навантаження та впровадженню скринінгових програм (дерматоскопія, створення «карти родимих плям»).

Згідно з аналізом даних за 2000–2009 рр., коефіцієнт летальності в Україні становив від 41,8 до 45,8%, проте після впровадження волонтерських програм у 2009 р. почав знижуватися і на 2018 р. склав 33,1%. Отже, запровадження всеукраїнського тижня діагностики раку шкіри мало вагоме значення у боротьбі з меланою, оскільки дало можливість населенню краще розуміти поняття «безпечна доза ультрафіолетового навантаження» та забезпечило зростання зацікавленості у лікарів-дерматологів, до яких часто звертаються пацієнти зі шкірними захворюваннями.



Старший науковий співробітник науково-дослідного відділення пухлин шкіри та м'яких тканин Національного інституту раку, кандидат медичних наук Марія Миколаївна Кукушкіна розповіла про значення біопсії сторожового лімфатичного вузла (СЛВ) при меланомі шкіри.

— СЛВ — перший лімфатичний вузол у регіонарному лімфоколекторі, який дренує лімфу від первинної пухлини. Сьогодні виділяють мікрометастази в сторожових лімфатичних вузлах (клінічно приховані) та макрометастази в регіонарних лімфатичних вузлах (можна виявити при обстеженні пацієнта чи за допомогою комп'ютерної томографії, ультразвукового дослідження (УЗД) або позитронно-емісійної томографії. У 82% випадках СЛВ можна ідентифікувати шляхом використання барвника, у 87–89% — при застосуванні радіоізотопного методу та у 99% — при комбінованому застосуванні барвника та радіофармпрепарату. Важливим предиктором ураження СЛВ є товщина пухлини за Breslow (чим більша товщина пухлини, тим вища ймовірність виявлення пухлинних клітин у СЛВ; S. Wong et al., 2005).

Біопсія СЛВ сьогодні є стандартною діагностичною значущою процедурою, яка використовується в усьому світі. Роль цього методу у діагностиці підтверджена результатами багатоцентрового дослідження MSLT-I (Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial-I) у пацієнтів із меланою шкіри, яким проводили широке висічення пухлини з наступною рандомізацією після проведеного хірургічного втручання: у 1-й групі обирали тактику спостереження пацієнтів, а у 2-й — проводили біопсію СЛВ та негайну регіонарну лімфодисекцію у разі виявлення мікрометастазів. У результаті встановлено, що 5-річна виживаність у пацієнтів з мікрометастазами у СЛВ складала 72,3±4,6%, а у хворих без ураження СЛВ — 90,2±1,3%. Це свідчить про те, що наявність чи відсутність метастатичного ураження СЛВ має важливе прогностичне значення (D.L. Morton et al., 2006). У наступному багатоцентровому дослідженні (MSLT-II) взяли участь пацієнти з меланою шкіри та наявністю мікрометастазів у СЛВ, підтверджених гістологічно, імуногістохімічно чи за допомогою полімеразної ланцюгової реакції, яких було розподілено на 2 групи: у 1-й — проводилася негайна лімфодисекція, а у 2-й — активне спостереження за регіонарним лімфоколектором із використанням УЗД. Загальна виживаність у групах не відрізнялася, проте можливість виникнення рецидиву в ділянці регіонарного лімфоколектора була вищою у пацієнтів, яким не проводили лімфодисекцію (M.B. Faries et al., 2017).

Згідно з рекомендаціями Національної онкологічної мережі США (NCCN, 2020), біопсія СЛВ показана при первинній пухлині T1b і вище, при наявності метастазів у СЛВ може бути запропонована регіонарна

лімфодисекція чи активне спостереження за регіонарним лімфоколектором із використанням УЗД.

З 2009 р. у Національному інституті раку біопсію СЛВ виконано 283 пацієнтам (у 12 випадках ідентифікувати СЛВ не вдалося у зв'язку з близьким розташуванням біля лімфоколектора, запаленням навколо первинної пухлини та наявністю ожиріння III ступеня), завдяки якій було виявлено приховані метастази у 23,6% хворих.

Повна регіонарна лімфодисекція пацієнтам не проводилася, а при виявленні прихованих метастазів обговорювалося призначення ад'ювантної хіміотерапії протягом 12 місяців.



Директор Інституту дерматології та венерології НАМН України, заслужений лікар України, доктор медичних наук, професор Яніна Францівна Кутасевич розповіла про лімфоми шкіри у практиці дерматолога.

— Лімфоми шкіри представлені пухлинами різного ступеня злоякісності. Найпоширенішою є Т-клітинна лімфома (зокрема грибоподібний мікоз CD4). В-клітинну лімфому шкіри виявляють рідше, однак саме вона часто є причиною розвитку метастатичної хвороби.

Настороженість у дерматологів щодо можливого злоякісного новоутворення у пацієнта має виникнути у всіх випадках резистентного до терапії хронічного дерматозу (псоріаз, екзема, параспоріаз), стійкого свербіжу, неухильного прогресування ознак хвороби та тенденції до генералізації процесу, відсутності повної спонтанної та терапевтичної ремісії, аденопатії (однак потрібно враховувати реактивну аденопатію при запальних захворюваннях), при деяких особливостях патологічних шкірних елементів (нечіткі краї елементів, тьмянний колір із жовтизною тощо).

Грибоподібний мікоз. Виділяють дві клінічні форми грибоподібного мікозу: класичну (двостадійна) й еритродермічну (вторинну, з поступовим наростанням симптоматики, та істинну, коли еритродермія виникає одразу). Дуже рідко захворювання дебютує з появи пухлини.

Передпухлинні I–II стадії (еритематозна, інфільтративно-бляшкова) характеризуються поліморфізмом і варіабельністю висипу. Найчастіше спостерігають екзематозний (еритематозний, еритематозно-сквамозний, папульозний, уртикарний, везикулярний), псоріазоформний і параспоріазоформний (мономорфний характер висипу, що ускладнює діагностику хвороби) типи висипу. Пухлинна стадія хвороби зазвичай настає через 5–10 років (інколи і через 20 років та більше) від виникнення симптомів. Разом із посиленою інфільтрацією та зменшенням інтенсивності свербіжу з'являються пухлинні вузли розміром від 0,4–0,5 мм у діаметрі до великих конгломератів.

Слід зазначити, що сьогодні у пацієнтів із грибоподібним мікозом стає частіше виявляти псоріазоформний тип перебігу та гіперкератоз долонь і стоп, що у минулому вважали диференційно-діагностичною ознакою.

Для верифікації Т-клітинної лімфоми шкіри проводять гістологічне дослідження, для уточнення характеру ураження — імуногістохімічний аналіз, біопсію лімфатичного вузла, клінічний аналіз крові, рентгенографію/комп'ютерну томографію органів грудної клітки.

Тактика лікування грибоподібного мікозу потребує зміни інтенсивності та режиму введення цитостатичних препаратів порівняно із загальноприйнятою стратегією в онкологічній практиці. Це зумовлено морфологічними особливостями пухлини, особливостями васкуляризації шкіри (потребує більш тривалого введення цитостатичних препаратів), відносно великою масою пухлинної тканини, наростанням інтоксикації на тлі розпаду великого об'єму пухлинної тканини, появою вхідних воріт інфекції при розпаді поверхнево розташованих пухлин.



Завідувачка кафедри дерматовенерології Харківської медичної академії післядипломної освіти, доктор медичних наук, професор Людмила Анатоліївна Болотна зосередила увагу на паранеопластичних дерматозах (ПНД), що є важливою темою як в онкології, так і в дерматології.

— У клінічній практиці паранеопластичні синдроми (ПНС) часто

помилково трактуються як самостійні захворювання шкіри, що призводить до несвоечасної діагностики пухлинного процесу та невідповідної терапії, зумовлює несприятливий прогноз для пацієнтів. Сьогодні описано близько 70 ПНС, які виникають під впливом злоякісного процесу, деякі з них можуть бути єдиним проявом пухлини чи розвитку рецидиву захворювання. Хронологічно ПНС виникають задовго (у 15% випадків) чи одночасно з формуванням новоутворення (у 50% випадків), а також на пізніх стадіях. До 20% онкохворих мають шкірні прояви, зокрема й ПНД, що становлять гетерогенну групу спадкових захворювань шкіри й симптомів, які виникають під впливом злоякісних пухлин внутрішніх органів. У механізмі розвитку ПНД важлива роль належить трофічним (фактори росту, цитокіни), токсичним (медіатори деструкції клітин) та імунним факторам (гуморальні чи клітинно-опосередковані реакції). Крім того, сьогодні відмічається чіткий взаємозв'язок між дерматозами та молекулярними факторами й антитілами (наприклад, некролітична мігруюча еритема виникає внаслідок підвищеного рівня арахідонової кислоти та дефіциту ніацину).

За морфологічним принципом виділяють папуло-сквамозні, еритематозні, пруритичні, везикуло-бульозні та пігментні форми ПНД. Крім того, розмежовують 2 типи ПНД: облігатний, який у 90-100% випадків пов'язаний з пухлиною (чорний акантоз, колоподібна еритема) та факультативний, що у 25-40% осіб поєднується з новоутвореннями (дерматоміозит, мігруючий тромбофлебіт).

Виразними змінами шкіри, появою інтенсивної сіро-чорної пігментації, ущільненням рельєфу, залученням слизових оболонок, долонь і підошов супроводжується чорний злоякісний акантоз, характерний для осіб старше 40 років, що виникає у 60-100% випадків при раку внутрішніх органів (аденокарциномі органів шлунково-кишкового тракту, легень, репродуктивної системи).

Практично у 30% хворих дерматоз є передвісником клінічних ознак злоякісної пухлини та несприятливим прогностичним симптомом у більшості випадків у період метастазування.

Еритема Гаммела — облігатний ПНД, який у 85% випадків пов'язаний із пухлинами внутрішніх органів (аденокарциномою легень, стравоходу та шлунка), з характерними дерматологічними змінами у вигляді зовнішнього зрізу деревини, створеного концентричними смужками виступаючої еритеми, що злегка лущиться та дуже свербить, з переважною локалізацією на тулубі та кінцівках.

Набутий пушковий гіпертрихоз розвивається за короткий час і у 75-100% випадків пов'язаний із раком внутрішніх органів (частіше жовчного міхура, легень та товстої кишки) та супроводжується появою довгого пушкового волосся по всьому тілі (у напрямку згори вниз) чи на окремих його ділянках.

Псоріазоформний акрокератоз — рідкісний облігатний дерматоз, який виникає одночасно з клінічними ознаками раку чи є його передвісником за декілька років і характеризується появою на кінцевих фалангах пальців стоп і кистей жовтуватих щільно прикріплених гіперкератотичних лусочок.

Терапія ПНД полягає в ефективному лікуванні власне онкологічного захворювання із застосуванням топічних глюкокортикостероїдів, кальципотріолу, топічних ретиноїдів та емоментів.



Керівник Центру дерматології та косметології професора Святенко, доктор медичних наук Тетяна Вікторівна Святенко у своїй доповіді звернула увагу учасників на проблему анагенової алопеції. Вона розвивається унаслідок впливу хімічних речовин на цикл волоссяного фолікула, що призводять до пригнічення мітотичної активності в сосочку, стоншення стрижня та ламкості волосся.

У пацієнтів з анагеновим хронічним облісінням при легкому потягуванні волосся залишається в руках дослідника великими пучками, а його висмикування не відчутне для хворого.

Хіміопрепарати-цитостатики, які уповільнюють поділ найбільш мітотично активних клітин, впливають

не тільки на власне пухлинні клітини, а й на клітини волоссяних фолікулів, що призводить до розвитку алопеції. До небажаних дерматологічних наслідків хіміотерапії та променевої терапії належать ксероз, оніходистрофія та алопеція. Після променевої терапії волосся випадає при безпосередньому впливі променів на волосисту частину голови, проте якщо зона опромінення інша — волосся на голові не страждає. Для гормонотерапії облісіння не є характерним наслідком, проте у 10% випадків можливе часткове порідіння волосся.

Анагенова алопеція є зворотною, повне відновлення волоссяного покриву відбувається через 3-6 місяців після хіміотерапії.

Сьогодні виділяють три групи цитостатиків, прийом яких може бути пов'язаний із втратою волосся: 1) протипухлинні засоби, які часто зумовлюють випадання волосся (адриаміцин, даунорубіцин, етопозид); 2) цитостатики, які інколи є причиною алопеції (блеоміцин, 5-фторурацил, вінкрестин); 3) протипухлинні препарати, які зазвичай не викликають втрату волосся (метотрексат, карбоплатин, прокарбазин, 6-меркаптопурин).

При застосуванні інгібіторів рецептора епідермального фактора росту (цетуксимаб) відмічається розвиток трихомегалії, гіпертрихозу верхньої губи, рубцевої та нерубцевої алопеції, поява папуло-пустульозного висипу. Використання інгібіторів мультікінази (сорафеніб) викликає перекручення волосся, алопецію та депігментацію. Застосування інгібіторів BRAF-кіназ (вемурафеніб) супроводжується алопецією, себореїним дерматитом. Прийом інгібіторів MEK (селуметиніб) характеризується появою трихомегалії, алопеції та депігментації. При використанні інгібіторів m-TOR (рапаміцин) можуть виникати гіпертрихоз обличчя та алопеція.

Отже, при призначенні протипухлинних лікарських засобів потрібно пам'ятати про те, що дерматотропні ефекти протипухлинного лікування мають бути керованими, оскільки вони чинять вагомий вплив на якість життя пацієнтів, їх особисте та суспільне сприйняття.



Про карциному з клітин Меркеля (МСС) розповів **завідувач відділення хіміотерапії КНП ЛОР «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр»**, кандидат медичних наук **Ярослав Васильович Шпарик**.

— МСС — агресивне злоякісне ураження шкіри з високим рівнем смертності (близько 40%), швидким розвитком і метастазуванням.

Захворюваність на МСС протягом останніх 18 років зростає у 5,4 рази (S. Bhatia et al., 2014). У 2008 р. відкрито новий вірус, який є причиною 80% випадків МСС (H. Sihto et al., 2009). При цьому вірус-позитивні пухлини мають нижче мутаційне навантаження порівняно з вірус-негативними, які спричинені ультрафіолетовим опроміненням (G. Goh et al., 2016). Дані нещодавно проведеного дослідження A. Nirenberg та співавт. (2020) переконують, що МСС буває двох типів. Як вважають автори, злоякісне новоутворення першого типу є нейроендокринною карциномою, яка, ймовірно, походить від фібробластів, а другого — плоскоклітинною карциномою, що розвивається з кератиноцитів чи епідермальних стовбурових клітин.

За даними M. Heath та співавт. (2008), ключовими діагностичними ознаками захворювання є безсимптомний перебіг, швидкий ріст, імуносупресивність, захворюваність серед осіб віком старше 50 років і попередній вплив ультрафіолетового опромінення на світлу шкіру пацієнта; при цьому у 90% хворих на МСС виявляють три й більше із вказаних ознак. Ключовим діагностичним маркером патології є цитокератин-20, який виявляють шляхом імуногістохімічного дослідження. Диференційну діагностику МСС потрібно проводити від меланоми, лімфоми та дрібноклітинного раку легень.

Для МСС характерні неспецифічні клінічні прояви, захворювання маніфестує у вигляді динамічного червоного, рожевого або фіолетового невеликого вузла в ділянках, які зазнають часткового сонячного опромінення (проте у 15-20% випадків пухлина утворюється у прихованих від сонячних променів місцях).

Звиразкування первинної пухлини зустрічається надзвичайно рідко, на момент встановлення діагнозу

розміри новоутворення не перевищують 2 см (A. Rosamora et al., 1987). У 50% випадків МСС локалізується в ділянці голови та шиї, у 40% — на шкірі кінцівок, у 10% — на шкірі тулуба та статевих органів (W. Goessling et al., 2002). За даними 30-річного спостереження у США, 66% пацієнтів мають тільки локальні прояви, 27% — ураження лімфатичних вузлів і 7% — віддалені метастази (B.D. Lemos et al., 2010).

Сьогодні основним методом лікування МСС є хірургічний. За відсутності ураження регіонарних лімфатичних вузлів рекомендовано проводити широке висічення пухлини (край 1-2 см за рекомендаціями NCCN), оцінку СЛВ та застосовувати ад'ювантну променевою терапію. При відомому ураженні лімфатичних вузлів проводять лімфодисекцію і/або променевою терапію.

Комплексне лікування, що включає оперативне втручання та променевою терапію, дає можливість радикально видалити пухлину у 90% хворих.

Проте проблемою, з якою стикаються онкологи, є розвиток у 50% випадків рецидивів захворювання. Сьогодні науковці продовжують працювати над проблемою ефективної терапії МСС з розробленням нових методів лікування та дослідженням перспективного використання інгібіторів контрольних точок.

* * *

Крім вітчизняних експертів до конгресу приєдналися іноземні спікери, які охоче поділилися досвідом ведення пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями шкіри. Учасники заходу отримали унікальну можливість прослухати виступи **професора кафедри дерматовенерології та дерматокосметології Медичного університету Астани (Казахстан), доктора медичних наук Тетяни Володимирівни Котлярової, завідувачки кафедри дерматовенерології та дерматокосметології Медичного університету Астани (Казахстан), доктора медичних наук, професора Гульнар Рискельдієвни Батпенової, керівника Асоціації дерматовенерологів Грузії Джемала Кабахідзе, доктора медичних наук, професора Олександра Михайловича Лук'янова (Білорусь), кандидата медичних наук Олексія Олександровича Ляха (Німеччина), а також науковців і клініцистів із Канади, Туреччини, Швеції.**



У форматі круглого столу у рамках конгресу науковці за участю президента Асоціації дерматовенерологів України, професора В.І. Степаненка, професорів Т.В. Святенко, О.О. Ковальова, С.І. Коровіна, І.М. Боднарєнко, Л.А. Болотної, Я.Ф. Кутасевич, Л.Д. Калужної, І.В. Свистунова, а також М.М. Кукушкіної та юридичного експерта обговорили найгостріші проблеми вітчизняної онкодерматології в умовах пандемії та реформування системи охорони здоров'я з акцентом на організації онкодерматологічної служби в Україні.

Підготували **Ілона Цюпа та Ірина Неміш**

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



Окремі аспекти системної терапії у пацієнтів з меланомою шкіри

За клінічними настановами NCCN (версія 4.2020 від 1 вересня 2020 р.)

Вступ

Поза клінічним дослідженням для пацієнтів із захворюваннями I/II стадії ад'ювантне лікування не рекомендується, хоча обґрунтування цієї рекомендації різними експертними групами Національної онкологічної мережі США (NCCN) різняться. Для пацієнтів з меланомою Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) не затверджено інгібіторів імунних контрольних точок або BRAF-мішеневої терапії. Хоча у більшість досліджень на сьогодні не включали пацієнтів із захворюваннями I/II стадії, проводяться клінічні дослідження для визначення ефективності ад'ювантного застосування інгібіторів контрольних точок у пацієнтів II стадії високого ризику.

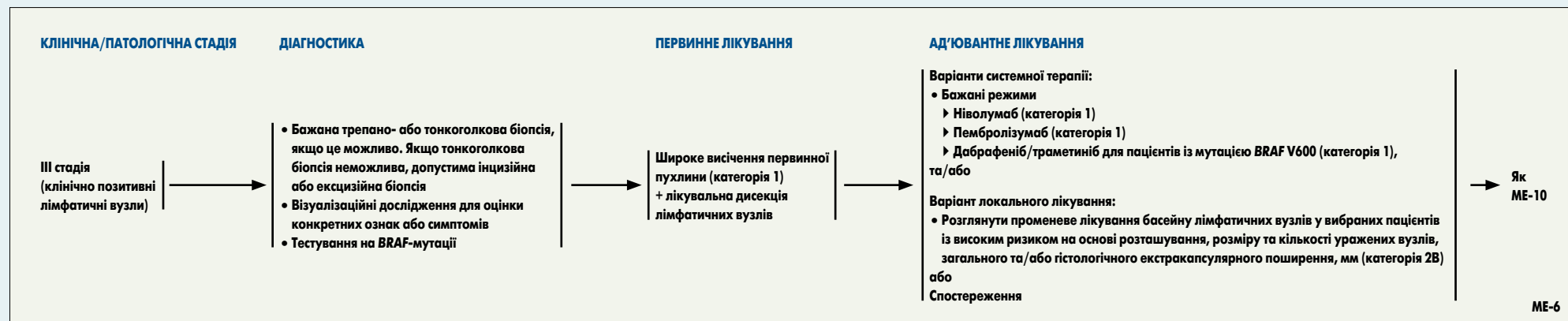
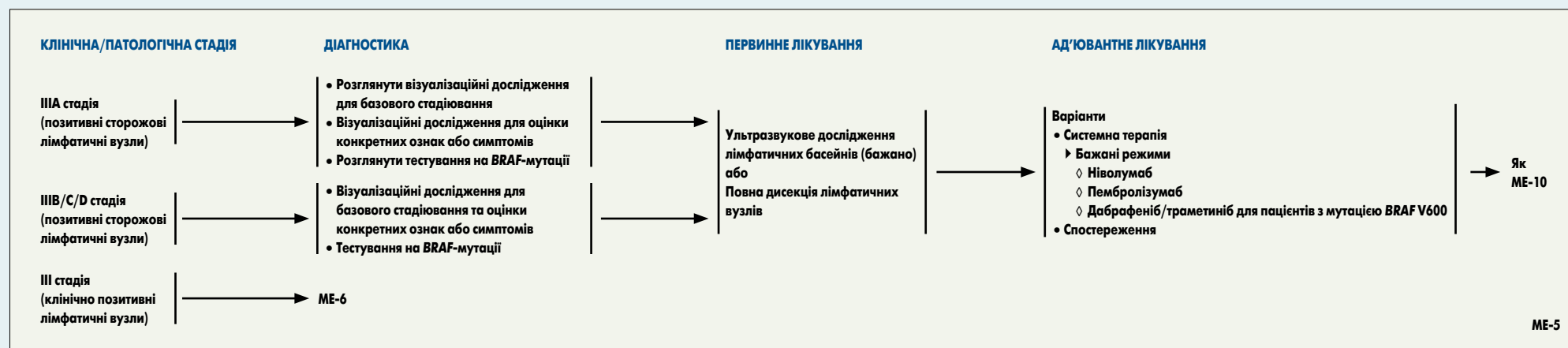
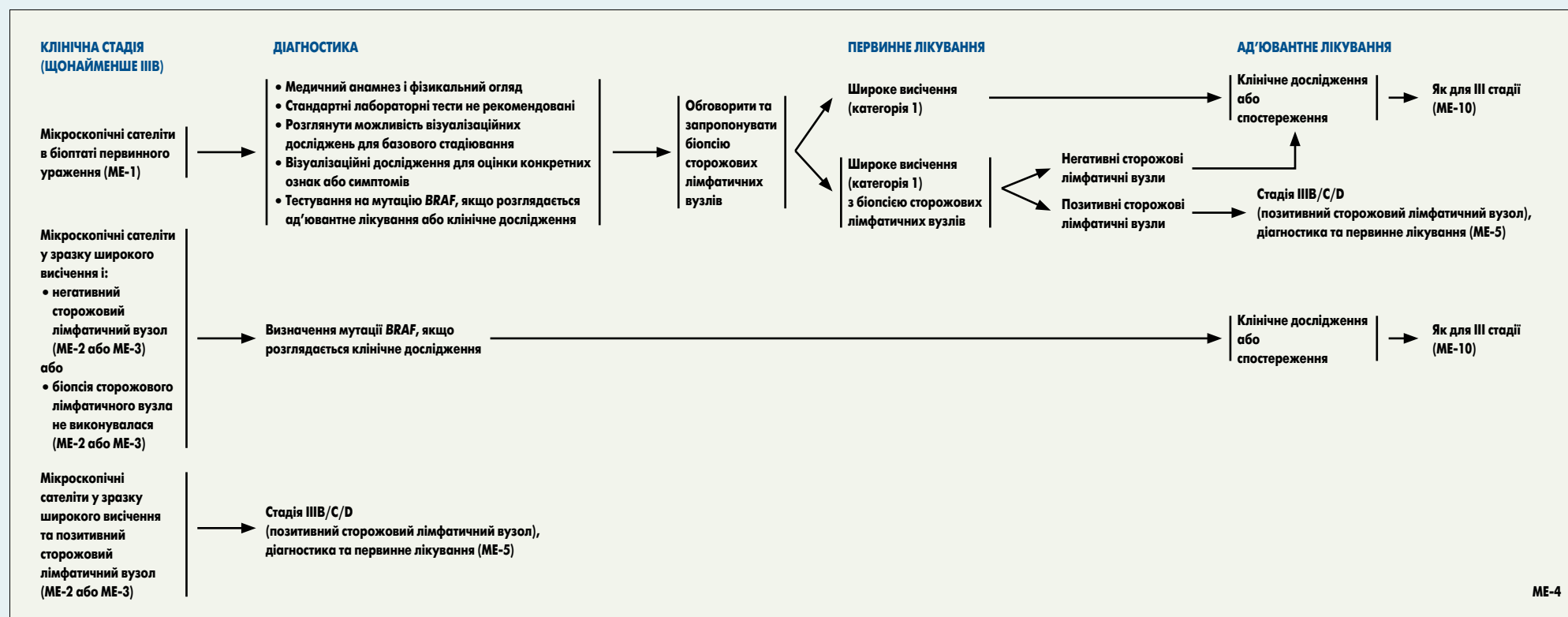
Для хворих після операції з приводу поширеної меланоми проведено низку проспективних рандомізованих

досліджень, результати яких свідчать про те, що інгібітори імунних контрольних точок та BRAF-мішенева терапія є ефективними варіантами ад'ювантного лікування. Вибір специфічної ад'ювантної системної терапії для пацієнтів з оперованою поширеною меланомою залежить від багатьох факторів, включаючи ризик рецидиву, потенційну клінічну користь, потенційну токсичність, вибір пацієнта, його вік та супутні захворювання. Альтернативою є участь у клінічному дослідженні та спостереження.

Найважливішим фактором, який слід враховувати, є ризик рецидиву та/або смерті від хвороби. Пацієнти з меланомою IIIA стадії є групою найнижчого ризику, для якої у настановах NCCN рекомендовано розглянути ад'ювантне лікування. У кілька нещодавно проведених рандомізованих досліджень III фази, у яких тестували

інгібітори імунних контрольних точок або BRAF-мішеневу терапію, включали деяких пацієнтів із IIIA стадією (загалом у дослідження включали лише пацієнтів із позитивними сторожовими лімфатичними вузлами з метастазами діаметром не менше 1 мм, оскільки вони оцінювались як фактор підвищеного ризику).

Важливо, однак, зазначити, що критерії включення у ці дослідження базувались на класифікації Американського об'єднаного комітету із раку (AJCC) 7-го видання і що пацієнти із захворюванням IIIA стадії, як визначено у вказаному виданні, складають групу вищого ризику, ніж з такою ж стадією відповідно до класифікації AJCC 8-го видання, що теж включає товщину інвазії за Breslow у хворобу III стадії. П'ятирічна виживаність при меланомі IIIA стадії згідно з класифікацією AJCC 7-го видання становить 78%, а 8-го видання — 93%.



Продовження на стор. 36.

Окремі аспекти системної терапії у пацієнтів з меланомою шкіри

Продовження. Початок на стор. 35.

Після хірургічного лікування у пацієнтів з меланомою III стадії з низьким ризиком рецидиву (наприклад, IIIA стадії за класифікацією AJCC 8-го видання та/або з метастазами у сторожовому лімфатичному вузлі <1 мм), токсичність ад'ювантної терапії може перевищувати користь, тому її слід обговорити з пацієнтом.

Ризик токсичності є іншим важливим фактором, на який зважають ухвалюючи рішення про те, чи повинен пацієнт із III стадією захворювання отримувати ад'ювантну терапію. Хоча анти-PD-1 препарати та інгібітори BRAF/MEK асоціюються з нижчою токсичністю, ніж препарати ад'ювантної терапії, що використовувалися раніше (інтерферон альфа, біохіміопрепарати), небажані явища 3-4 ступеня спостерігались у 25-41% пацієнтів, які отримували лікування в рамках досліджень ад'ювантних режимів. У невеликій частини пацієнтів,

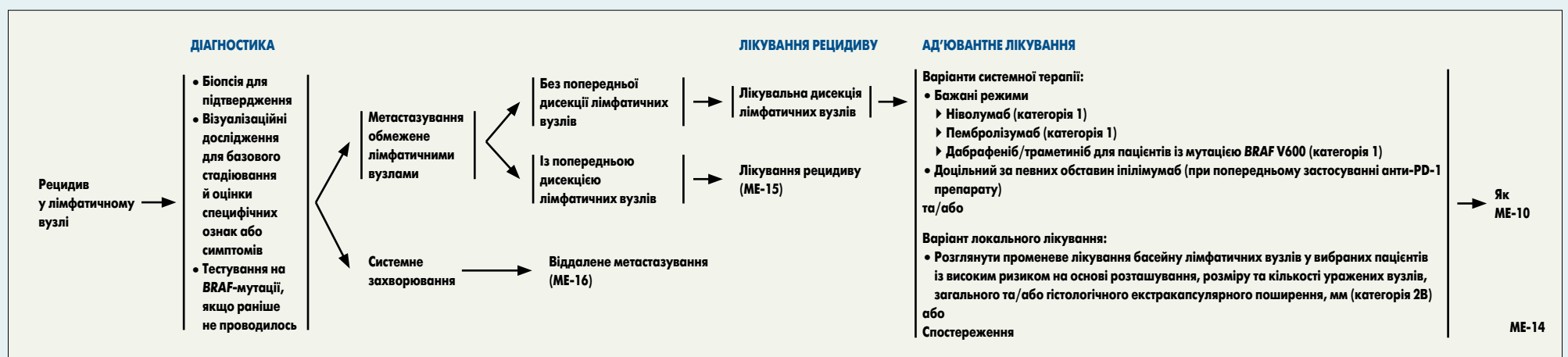
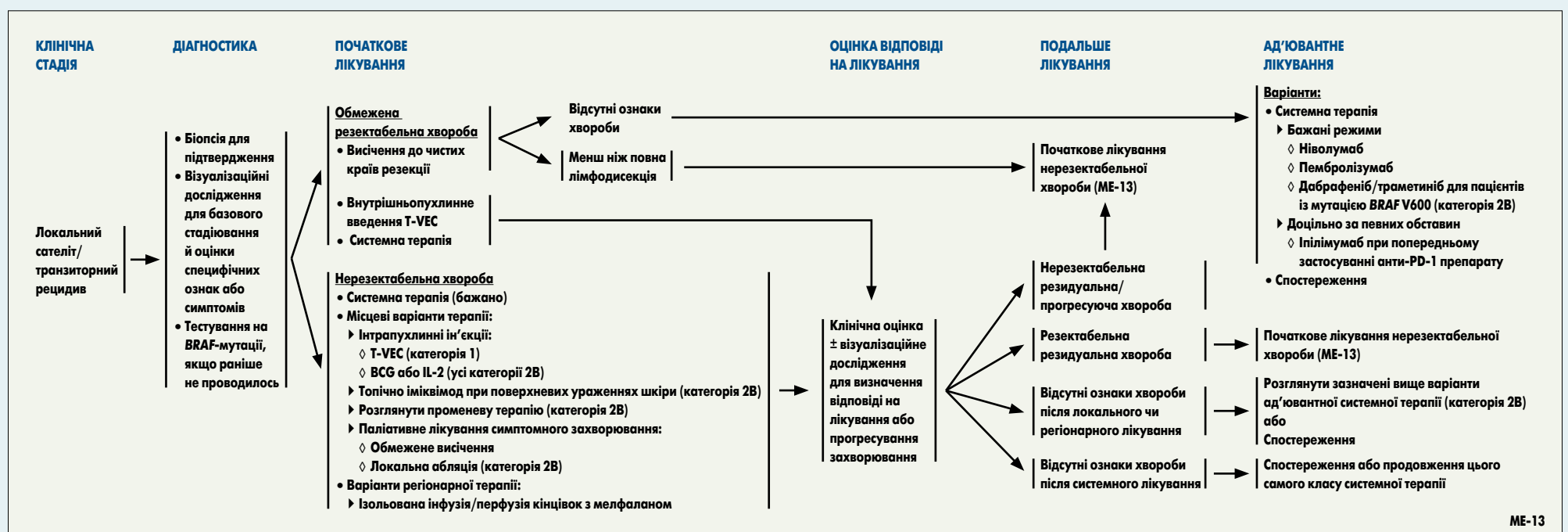
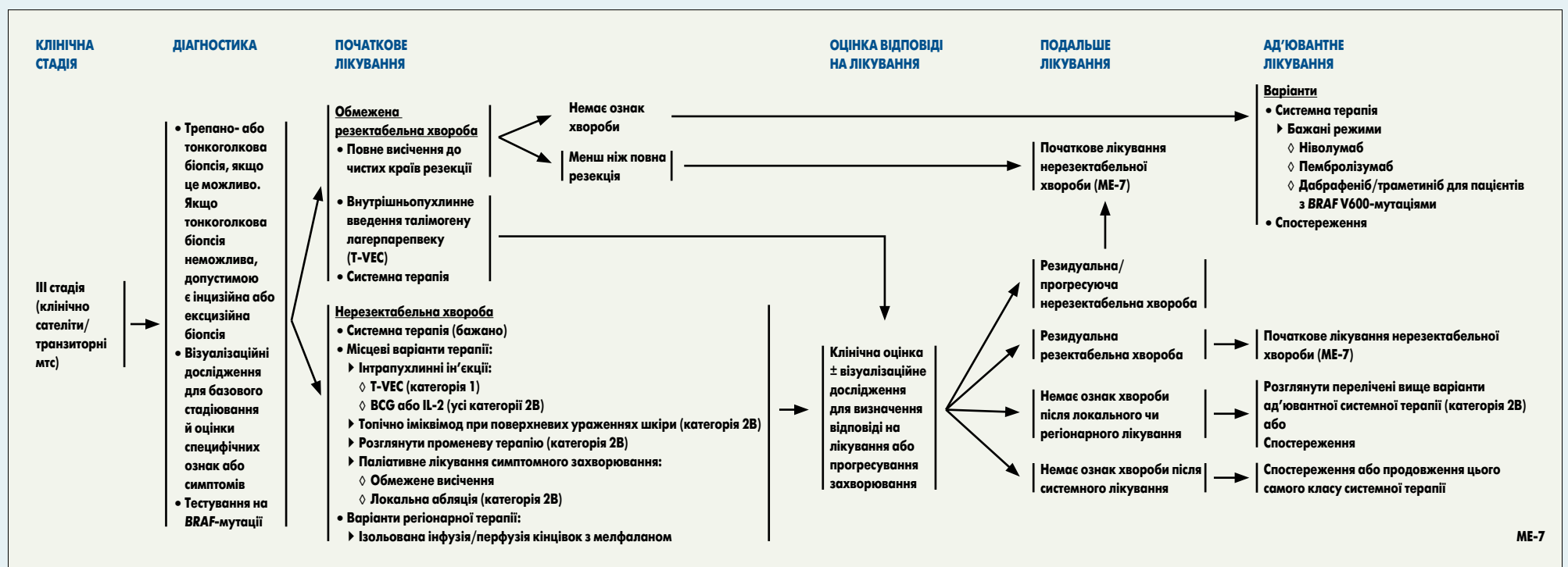
які отримували в ад'ювантному режимі інгібітори імунних контрольних точок, тривалі небажані явища пов'язані з імунною системою. У пацієнтів, які отримували попередню анти-PD-1 терапію та для яких додатковим ад'ювантним препаратом є іпілімумаб, рішення слід приймати, ретельно враховуючи індивідуальний ризик рецидиву і переносимість токсичності та пов'язаного з нею лікування.

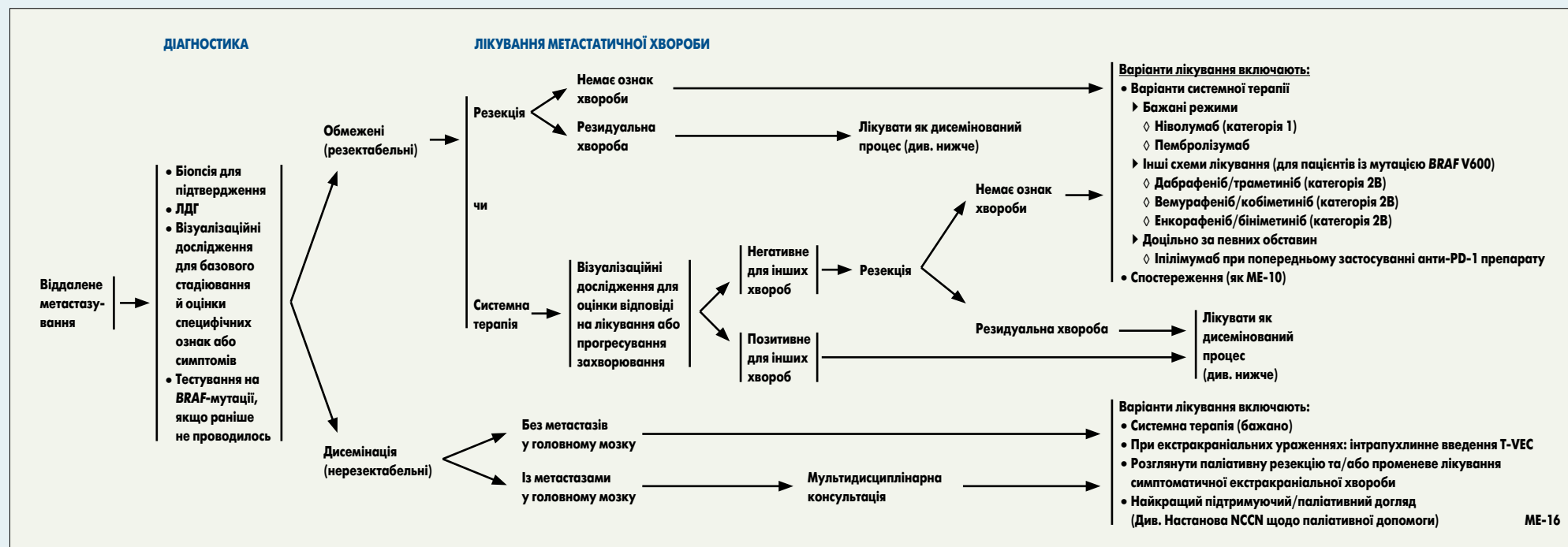
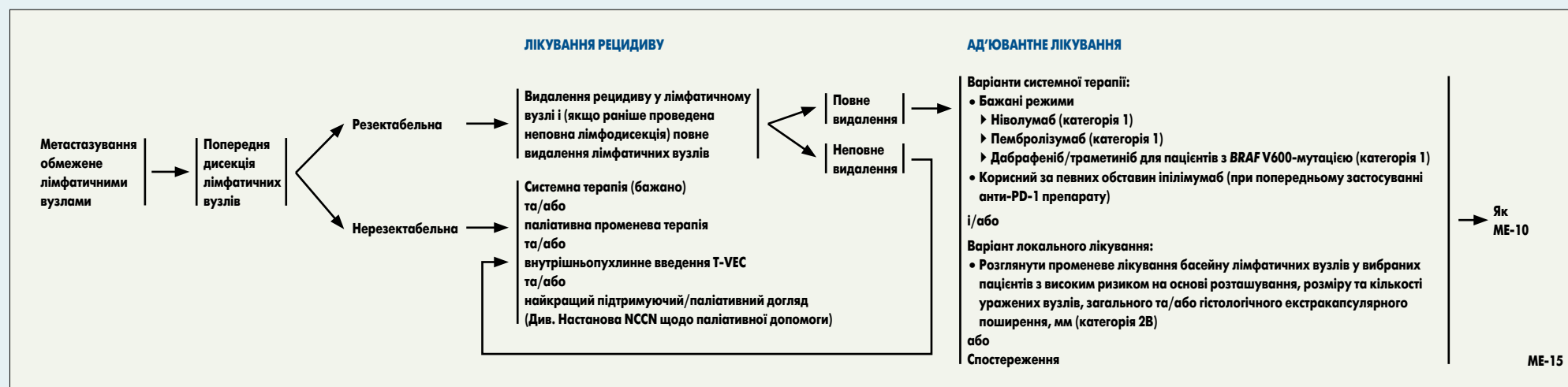
BRAF-мішенева терапія

Результати проспективних рандомізованих досліджень показали, що інгібітори імунних контрольних точок і BRAF-мішенева терапія ефективні при нерезектабельній меланомі III та IV стадії, ці препарати зараз схвалені FDA та широко використовуються у вказаній клінічній ситуації. BRAF-мішенева терапія досліджена як ад'ювантне лікування після резекції меланоми у двох проспективних подвійних сліпих рандомізованих контрольованих

дослідженнях COMBI-AD та BRIM8. Результати COMBI-AD засвідчили, що у відібраних пацієнтів з меланомою III стадії та мутацією *BRAF* V600 E/K після хірургічного втручання ад'ювантне лікування комбінацією інгібіторів BRAF/MEK дабрафеніб/траметиніб сприяло покращенню безрецидивної виживаності та знижувало ризик розвитку віддалених метастазів, хоча і з більшим ризиком токсичності. Рівень загальної виживаності був вищим у разі застосування дабрафеніб/траметиніб порівняно з плацебо, але значення P (P=0,0006) не відповідало заданій проміжній межі. У дослідження включено пацієнтів з резектованою пухлиною IIIA стадії (класифікація AJCC 7-го видання), у яких був принаймні один метастаз у лімфатичних вузлах >1 мм або IIIB чи IIIC стадія. Аналіз за підгрупами показав, що безрецидивна виживаність була значно кращою при застосуванні дабрафеніб/траметиніб у пацієнтів із *BRAF* V600E, і, ймовірно, також в осіб із менш поширеною мутацією *BRAF* V600K. На основі результатів COMBI-AD комбінована терапія дабрафенібом/траметинібом була затверджена FDA як ад'ювантна терапія для пацієнтів з мутаціями *BRAF* V600E/K.

Неoad'ювантна системна терапія. У пілотних дослідженнях і дослідженнях I/II фази показано багатообіцяючі результати щодо використання BRAF-мішеневої терапії





та інгібіторів імунних контрольних точок як неоад'ювантного лікування при резектабельній меланомі III-IV стадії. На сьогодні недостатньо даних, щоб рекомендувати будь-який конкретний засіб як неоад'ювантну терапію при меланомі, але враховуючи багатообіцяючі результати початкових досліджень і кількість доступних на даний момент досліджень, NCCN радить розглянути можливість включення до них неоад'ювантної системної терапії у пацієнтів з погранично резектабельною лімфаденопатією або з дуже високим ризиком розвитку рецидиву після лімфаденектомії.

Лікування при нерезектабельній III стадії або віддаленій метастатичній хворобі (IV стадія). Обсяг терапевтичних можливостей при метастатичній меланомі швидко змінюється з розробленням нових лікарських засобів, які продемонстрували вищу ефективність, ніж традиційна хіміотерапія. Перше покоління нових мішеневих та імунотерапевтичних засобів (тобто вемурафеніб, дабрафеніб, іпіліумаб) забезпечило істотне покращення рівня відповіді та результатів порівняно зі стандартними методами лікування. Отримано варті уваги результати досліджень II та III фази, у яких вивчали нові імунотерапевтичні, мішеневі препарати та їх комбінації.

Імунна система може виявляти і знищувати певні злоякісні клітини. Цей процес називається імуннаглядом. Умови або події, які загрожують імунній системі, можуть призвести до того, що ракові клітини unikнуть імуноспостереження. Як тільки ракові клітини unikли імунологічного нагляду і почали ділитися, їх генетична та фенотипова пластичність дозволяє розвивати додаткові механізми, за допомогою яких нова пухлина може ухилитися від імунної системи, перешкоджати або навіть використовувати її. Імунотерапія спрямована на посилення імунної відповіді для подолання або обходу механізмів імунного ухилення, що застосовуються раковими клітинами та пухлинами.

Деякі з найбільш ефективних імунопрепаратів спрямовані на імунні контрольні точки, які часто використовуються пухлинами для зниження імунної активності. Вважається, що інгібітори анти-PD-1 втручаються головним чином у механізм зворотного зв'язку на межі розділу Т-клітин і клітин пухлини. Приблизно у половини пацієнтів з метастатичною меланомою шкіри зберігається мутація *BRAF*. Більшість мутацій, що виникають у меланомах та активують *BRAF*, мають залишок V600 (зазвичай V600E, але іноді V600K або інші). Показано, що інгібітори *BRAF* проявляють клінічну активність при нерезектабельних метастатичних меланомах з мутаціями *BRAF*

V600. Спільне введення інгібіторів MEK (сигнальної молекули) після *BRAF* посилює ці ефекти. Дані великих рандомізованих досліджень, у яких вивчають інгібітори *BRAF* та MEK, про ефективність і безпеку істотно вплинули на рекомендовані варіанти лікування пацієнтів із *BRAF*-позитивною нерезектабельною поширеною меланомою.

Вемурафеніб і дабрафеніб були розроблені для інгібування *BRAF* із мутаціями V600. Для пацієнтів з раніше не лікованою меланомою IV стадії або неоперабельною меланомою III стадії з мутаціями *BRAF* V600 результати досліджень III фази (тобто BRIM-3, BREAK-3) показали, що монотерапія будь-яким із цих препаратів покращує рівень відповіді, виживаність без прогресування та загальну виживаність порівняно з хіміотерапією (дакарбазин). Незважаючи на високі початкові показники відповіді, у половини пацієнтів, які отримували *BRAF*-мішеневу монотерапію, пухлина рецидивує протягом 6 місяців через розвиток стійкості до препаратів. Альтернативні методи таргетування MAP-кінази вивчають як варіанти подолання резистентності до терапії інгібіторами *BRAF*. Траметиніб, кобіметиніб і бініметиніб є пероральними інгібіторами невеликих молекул MEK1 та MEK2.

Пацієнти із метастазами у ЦНС. У більшість проспективних рандомізованих досліджень, у яких вивчають інгібітори імунних контрольних точок у пацієнтів з меланомою та віддаленою метастатичною хворобою, не включають пацієнтів з активними метастазами в мозку. Хоча пацієнти з безсимптомними метастазами в мозку не були виключені, у багатьох із цих досліджень підгрупи пацієнтів з метастазами цієї локалізації були дуже малими, та/або дані з цих підгруп не повідомлялись. Пацієнти з активними метастазами в мозку були виключені з проспективних порівняльних досліджень, у яких тестували *BRAF*-мішеневу терапію. У кількох проспективних непорівняльних дослідженнях вивчали ефективність монотерапії дабрафенібом, монотерапії вемурафенібом і комбінації дабрафеніб/траметиніб у пацієнтів з метастазами в мозку. У деякі з цих досліджень включали пацієнтів із симптомними метастазами в мозку, а в деякі — пацієнтів, у котрих інтракраніальне захворювання прогресувало після місцевої терапії. У всі дослідження залучали пацієнтів, які попередньо отримували системну терапію з приводу метастатичної хвороби, але у більшості виключили пацієнтів із попередньою терапією інгібіторами *BRAF*. Результати цих досліджень свідчать, що метастази меланоми в мозку можуть реагувати на монотерапію інгібіторами *BRAF* або комбіновану терапію інгібіторами *BRAF*/MEK, хоча

і з меншим рівнем відповіді, ніж при екстракраніальній хворобі. Примітно, що інтракраніальна відповідь спостерігалась навіть у пацієнтів, котрим попередньо проводили системну терапію з приводу метастатичної хвороби, із симптомними метастазами в мозку та інтракраніальним прогресуванням після місцевої терапії, оскільки ці популяції, як правило, важко піддаються лікуванню.

Для планування лікування пацієнтів із метастазами в ЦНС слід розглянути пріоритет системних методів лікування з активністю проти метастазів у ЦНС. Для системної терапії у пацієнтів із безсимптомними метастазами у головному мозку, які не потребують кортикостероїдів, комбінована терапія анти-PD-1 препарат/іпіліумаб є кращою, ніж монотерапія анти-PD-1 засобом або дабрафенібом і траметинібом, завдяки вищій інтрацеребральній активності.

При метастазах меланоми у мозку з наявністю мутації *BRAF* V600 недостатньо даних, щоб визначити, чи є імунна терапія або терапія інгібіторами *BRAF*/MEK доцільною як системна терапія першої лінії.

План лікування пацієнтів з метастазами в мозку слід узгоджувати з радіологами, навіть коли опромінення спочатку не застосовується.

Пацієнтам із симптомним ураженням головного мозку або яким для контролю симптомів потрібне введення кортикостероїдів, настійно рекомендується лікування під наглядом мультидисциплінарної команди, включаючи нейрохірургів, променевих онкологів, медичних онкологів і спеціалістів паліативної допомоги.

Деякі пацієнти можуть бути кандидатами на системну терапію як єдиний початковий спосіб лікування, без необхідності в хірургічному втручанні або променевій терапії, якщо немає інтракраніального прогресування хвороби. Для всіх пацієнтів, які отримують лікування за таким підходом, настійно рекомендується ретельне спостереження (магнітно-резонансна томографія головного мозку через кожні 6-8 тижнів).

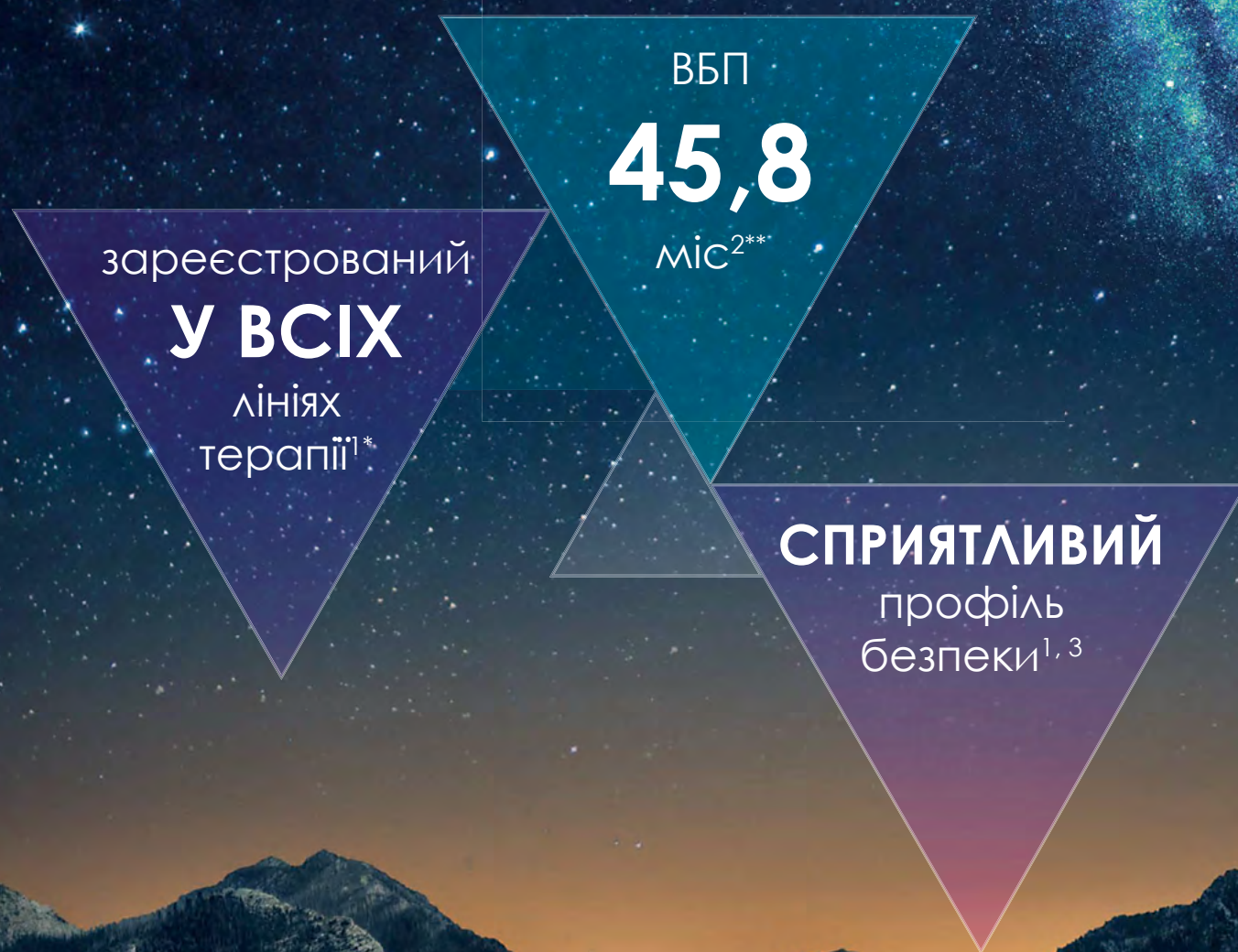
За матеріалами Cutaneous Melanoma.
NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®).
Version 4.2020 – September 1, 2020. NCCN.org

Підготував Назар Лукавецький

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, в тому, 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.

Світові тенденції у лікуванні множинної мієломи

Протягом останніх 20 років накопичена велика база знань, що змінили уявлення світової медичної спільноти щодо тактики ведення пацієнтів із множинною мієломою (ММ). Зокрема, результати низки досліджень демонструють покращення виживаності та досягнення глибшої відповіді на лікування при включенні у терапевтичні схеми у хворих на ММ моноклонального антитіла даратумумабу. У рамках XII Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні підходи до діагностики та лікування лімфопроліферативних захворювань» про нові можливості терапії при ММ розповіли фахівці з Іспанії, а вітчизняний експерт та організатор заходу професор Ірина Анатоліївна Крячок зосередила увагу слухачів на стані медичної допомоги хворим на ММ в Україні.



Голова медицини Університету Наварри (Іспанія), медичний директор клініки Університету, доктор філософії та медицини, професор Жесус Сан-Мігель розповів про тактику лікування при рецидиві ММ.

— Завдяки розробці нових лікарських засобів і впровадженню сучасних терапевтичних стратегій вдалося досягти хороших результатів у лікуванні хворих на ММ.

У проспективному дослідженні IFM 2013-04 за участю пацієнтів з уперше встановленим діагнозом множинна мієлома порівнювали ефективність двох схем індукційної терапії перед проведенням аутологічної трансплантації стовбурових клітин (ATCK): бортезоміб + талідомід + дексаметазон (VTD) та бортезоміб + циклофосфамід + дексаметазон (VCD). Після 4 циклів терапії загальна відповідь (ЗВ) досягнута у 92,3% пацієнтів групи VTD та у 83,4% групи VCD, при цьому дуже добру часткову відповідь (ддЧВ) виявлено у 66,3% хворих групи VTD та 56,2% — VCD (P. Moreau et al., 2016). Переваги схеми VTD над VCD у пацієнтів перед проведенням ATCK також продемонстрували результати італійського дослідження: рівень повної відповіді (ПВ) становив 19 та 6%, ддЧВ — 64 та 37%, часткової відповіді — 93 та 81% відповідно (M. Savo et al., 2015).

У дослідженні, проведеному в Іспанії, порівнювали ефективність схем бортезоміб + леналідомід + дексаметазон (VRD) та VTD до та після ATCK. Результати дослідження показали переваги VRD над VTD: ддЧВ складала 66 та 51% після індукційної терапії і 74 та 53% після виконання ATCK відповідно. Застосування схеми VRD також супроводжувалося меншою токсичністю порівняно з VTD (L. Rosinol et al., 2018). У рандомізованому клінічному дослідженні III фази ENDURANCE за участю 1087 пацієнтів з уперше встановленою ММ (критерієм виключення була наявність високого ризику) не виявлено істотної різниці між виживаністю без прогресування (ВБП) та загальною виживаністю (ЗВ) у пацієнтів, котрі отримували індукційну терапію за схемами VRD та карфілзоміб* + леналідомід + дексаметазон (KRD; S. Kumar et al., 2020). Враховуючи дані досліджень, схеми VTD та VRD із подальшим виконанням ATCK є стандартом терапії пацієнтів з уперше встановленим діагнозом ММ.

Сьогодні у лікуванні пацієнтів похилого віку з ММ використовують два підходи: із застосуванням режиму на основі алкілуючих агентів (бортезоміб + мелфалан + преднізолон — VMP) або без них (леналідомід + дексаметазон — Rd). Проте уже доступні дані про покращення виживаності у цієї категорії хворих при доповненні стандартної схеми препаратами моноклональних антитіл.

Рандомізоване дослідження III фази ALCYONE. Дослідження охоплювало 162 медичних центри 25 країн Північної та Південної Америки, Європи та Азіатсько-Тихоокеанського регіону. Критеріями включення у дослідження були вперше встановлений діагноз ММ пацієнтам, котрі не були кандидатами на проведення високодозової хіміотерапії з подальшою ATCK (через вік ≥ 65 років та наявність коморбідної патології), >2 балів за ECOG. Хворі були розподілені на дві групи (1:1): учасники 1-ї групи (n=356) отримали 9 циклів VMP, 2-ї (n=350) — 9 циклів VMP + даратумумаб (D-VMP) із подальшим прийомом даратумумабу як підтримувальної терапії. Первинною кінцевою точкою дослідження була ВБП.

Протягом періоду спостереження з медіаною 40,1 міс ПВ досягнута у 46% хворих групи D-VMP та у 25% — VMP, із них MRD-негативний статус досягнутий у 28 та 7% пацієнтів відповідно. Згідно з оновленими даними медіана ВБП у групі D-VMP складала 36,4 міс, у групі VMP — 29,3 міс. 42-місячна ВБП досягнута у 48% хворих групи D-VMP та у 14% — VMP (BP 0,42; 95% ДІ 0,34-0,51; $p<0,0001$); 42-місячна ЗВ — у 75 та 62% відповідно (BP 0,60; 95% ДІ 0,46-0,80; $p=0,0003$). Таким чином, застосування схеми D-VMP знижує ризик смерті на 40%. Найчастішим побічним явищем, асоційованим з підтримувальною терапією даратумумабом у групі D-VMP, були респіраторні інфекції (M.-V. Mateos et al., 2020).



Доктор філософії та медицини, професор Університету Саламанки (Іспанія) Марія-Вікторія Матеос представила світові дані та власний досвід користі застосування даратумумабу у лікуванні пацієнтів з рецидивуючою/рефрактерною ММ (ррММ).

— У разі симптоматичної ММ необхідно застосовувати найкращу комбінацію препаратів у 1-й лінії терапії, що дає можливість досягти оптимальної відповіді на лікування. Завданнями терапії при ррММ є подовження виживаності,

відтермінування прогресування захворювання та забезпечення задовільної якості життя. Для цього необхідно усунути або принаймні зменшити кількість пухлинних клонів. Основними факторами сприятливого прогнозу для пацієнта є досягнення ПВ і стійкого MRD-негативного статусу.

У 2016 р. Міжнародна робоча група з мієломи (International Myeloma Working Group, IMWG) розробила нові критерії для оцінки відповіді на терапію, у які включила визначення MRD (S. Kumar et al., 2018).

Незважаючи на застосування інгібіторів протеасом та імунomodуючих агентів у перших лініях терапії, більшість хворих на ММ мають рецидив захворювання та рефрактерність до цих засобів, що супроводжується погіршенням виживаності. Медіана ЗВ пацієнтів з рефрактерністю до бортезомібу і шонайменше до 1 імунomodуючого агента складає 9 міс (S. Kumar et al., 2012). Тому важливим напрямом покращення виживаності пацієнтів з ррММ є застосування засобів з принципово новим механізмом дії, якими є моноклональні антитіла, зокрема даратумумаб. Так, за даними суміжного аналізу досліджень GEN501 та SIRIUS (MMY2002) у пацієнтів з ррММ, які отримували монотерапію даратумумабом після ≥ 2 (у GEN501) або ≥ 3 (у SIRIUS) ліній терапії інгібіторами протеасом та імунomodуляторами, медіана ЗВ складала 20,5 міс із 3-річною ЗВ 36,5%. ЗВ відмічена у 30,4%, включаючи 14% пацієнтів з ддЧВ та 5% з ПВ. Найчастішими побічними явищами, пов'язаними з терапією, були анемія (3 ступінь — у 18%; 4 ступінь не виявлено) та тромбоцитопенія (3 ступінь — у 9%; 4 ступінь — у 5%). У 43% пацієнтів спостерігали патологічну реакцію на інфузію, яка здебільшого була 1-2 ступеня тяжкості (3 ступінь — у 5%, 4 ступінь не виявлено), проте у жодному випадку вона не стала причиною відміни основного лікування (S.Z. Usmani et al., 2020).

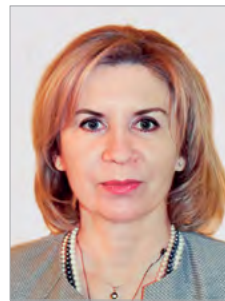
Відповідно до настанов Європейського товариства медичної онкології (ESMO, 2017) даратумумаб у вигляді монотерапії/комбінованої терапії може використовуватися у 3-й лінії у пацієнтів з ррММ.

Рандомізоване дослідження III фази POLLUX. Метою дослідження було порівняти ефективність і безпеку схем Rd та D-Rd у пацієнтів з ррММ, які раніше отримували щонайменше одну лінію терапії. Пацієнти були рандомізовані на 2 групи: Rd (n=283) та D-Rd (n=286). Протягом періоду спостереження з медіаною 44,3 міс лікування за схемою з даратумумабом сприяло збільшенню виживаності: медіана ВБП у групах D-Rd та Rd складала 44,5 та 17,5 міс відповідно (BP 0,44; 95% ДІ 0,35-0,55; $P<0,0001$). У групі D-Rd отримано вищу ОВ — 92,9 та D-Rd — 76,4% відповідно ($P<0,0001$). У групі з даратумумабом спостерігали глибшу відповідь: ПВ досягнута у 56,6% пацієнтів групи D-Rd та 23,2% — Rd ($P<0,0001$). Частка MRD-негативного статусу істотно відрізнялася на користь групи з даратумумабом (30,4 та 5,3% відповідно; $P<0,0001$). У MRD-негативних пацієнтів схема D-Rd сприяла істотному збільшенню тривалості ВБП порівняно з Rd: медіана ВБП не досягнута та 42,0 міс відповідно (BP 0,46; 95% ДІ 0,19-1,08; $P=0,0667$). У MRD-позитивних хворих схема з даратумумабом також забезпечувала більшу ВБП: медіана 29,4 та 16,0 міс відповідно (BP 0,60; 95% ДІ 0,48-0,76; $P<0,0001$). При застосуванні даратумумабу спостерігали збільшення часу до наступної лінії терапії: 50,6 та 23,1 міс відповідно (BP 0,39; 95% ДІ 0,31-0,50; $P<0,0001$; N.J. Bahlis et al., 2020).

Рандомізоване дослідження III фази CASTOR. У дослідженні вивчали ефективність і безпеку ще однієї можливої терапевтичної опції при ррММ після 1-ї лінії терапії — даратумумаб + бортезоміб + дексаметазон (D-Vd) та порівнювали її зі схемою без даратумумабу (Vd). Пацієнти були рандомізовані на дві групи: D-Vd (n=251) та Vd (n=247). Підтримувальну терапію у групі D-Vd проводили даратумумабом. Після внесення змін до протоколу пацієнтам, які отримували Vd, пропонували монотерапію даратумумабом після прогресування захворювання. Оновлені результати дослідження свідчать про значне переважання медіани ВБП у групі D-Vd порівняно з Vd — 16,7 та 7,1 міс відповідно (BP 0,31; 95% ДІ 0,25-0,40; $P<0,0001$). У хворих, котрі отримували попередню терапію, медіана ВБП становила 27,0 та 7,9 міс відповідно (BP 0,22; 95% ДІ 0,15-0,32; $P<0,0001$). У хворих із рефрактерністю до леналідоміду медіана ВБП становила 7,8 та 4,9 міс відповідно. Таким чином, застосування даратумумабу знижує ризик прогресування хвороби у пацієнтів з ррММ на 69%, а у хворих, які попередньо отримували терапію, — на 88%. Частка ЗВ у групах D-Vd та Vd становила 85 та 63% відповідно, ПВ досягнута у 30% хворих, які лікувалися даратумумабом, та у 10% — без даратумумабу. MRD-негативний статус підтверджений у 14 та 2% хворих, що приймали D-Vd та Vd відповідно (M.-V. Mateos et al., 2020).

На основі результатів досліджень POLLUX та CASTOR можна зробити такі висновки:

- при агресивному перебігу ММ, однією з ознак якого є ранній рецидив хвороби (≤ 12 міс після 1-ї лінії терапії), застосування схеми з даратумумабом істотно подовжує ВБП;
- у терапію пацієнтів старше 65 років можливе включення моноклональних антитіл, оскільки вони характеризуються прийнятним профілем безпеки та хорошою переносимістю;
- застосування даратумумабу зі стандартною схемою дозволяє подовжити ВБП у хворих на ММ із високим цитогенетичним ризиком;
- основними протипоказаннями до застосування даратумумабу є тяжкий перебіг хронічного обструктивного захворювання легень і бронхіальної астми; у таких випадках пацієнтам необхідно виконати функціональні дихальні тести (при зниженому об'ємі форсованого видиху за 1 с $\geq 50\%$ не слід призначати даратумумаб).



Завідувачка науково-дослідного відділення хіміотерапії гемобластозів та ад'ювантних методів лікування Національного інституту раку (м. Київ, Україна), доктор медичних наук, професор Ірина Анатоліївна Крячок доповідь присвятила сучасному стану діагностики та лікування ММ у нашій країні.

— Основним показником роботи онкогематологічної служби в Україні є дані Національного канцер-реєстру. Рівень захворюваності на ММ в Україні нижчий, ніж у США та країнах Європи (2,4 на 100 тис. населення проти 6,2 та 4,1 тис. на 100 тис. населення відповідно). У всьому світі й Україні зокрема зберігається тенденція до збільшення кількості нових випадків захворювання. Невтішною є 5-річна загальна виживаність хворих на ММ, яка в Україні становить 25% (за даними Національного інституту раку США цей показник досягає 53,9%).

Стадіювання ММ відбувається за оновленою шкалою Міжнародної системи стадіювання (R-ISS, 2015), котра окрім рівня альбуміну та $\beta 2$ -мікроглобуліну (ISS, 2005) включає оцінку рівня лактатдегідрогенази та наявності цитогенетичних аномалій, а також за критеріями CRAB: С — збільшення рівня кальцію в крові (кальцій сироватки $>10,5$ мг/дл або вище норми), R — ниркова недостатність (рівень креатиніну в сироватці >2 мг/100 мл), А — анемія (рівень гемоглобіну <10 г/100 мл або на 2 г менше за норму), В — літичні ураження кісток або остеопороз. Для стратифікації ризику проводиться цитогенетичний аналіз: визначення транслокації t(4; 14), делеції del(17p) та транслокації t(14; 16), а також аномалії хромосоми 1. Пацієнти з ≥ 1 аномалією належать до групи високого ризику; відсутність аномалій свідчить про стандартний ризик для хворого. При оцінюванні ризику також враховуються й інші критерії, зокрема тривалість ремісії.

Уніфікований клінічний протокол щодо ведення пацієнтів з ММ уже застарілий, проте після набуття чинності наказу Міністерства охорони здоров'я України № 1422 від 29 грудня 2016 р. українські лікарі отримали можливість використовувати у своїй роботі міжнародні клінічні протоколи. Тому у клінічній практиці для лікування хворих на ММ застосовуються настанови NCCN та ESMO.

Що стосується діагностичних можливостей при ММ, то в Україні широко доступні рентгенографія, комп'ютерна томографія, позитронно-емісійна комп'ютерна томографія, дослідження кісткового мозку, магнітно-резонансна томографія всього тіла. Однак такі необхідні дослідження, як визначення М-градієнта, легких ланцюгів імунoglobulinів і FLC ratio, цитогенетичні аналізи, проводяться лише в кількох медичних центрах, що не дає змоги покрити усі потреби в них.

Першочергове завдання при обранні стратегії ведення пацієнта з ММ — визначення, чи є він кандидатом на проведення ATCK, після чого ухвалюється подальша тактика терапії. На сьогодні в Україні доступні більшість лікарських засобів, які входять у найновіші міжнародні стандарти лікування ММ: цитостатики, талідомід, леналідомід, помалідомід, бортезоміб, бендамустин, даратумумаб.

Важливим правилом ведення пацієнтів з ММ є застосування максимально ефективної комбінації у 1-й лінії терапії, що дає можливість досягти більш глибокої відповіді та тривалої ВБП і ЗВ.

У всьому світі золотим стандартом лікування ММ є ATCK. За даними Європейського товариства з трансплантації крові та кісткового мозку (EBMT), на 2018 р. всього було виконано 13 562 трансплантації стовбурових клітин (TCK). У розрахунку на 100 тис. населення має виконуватися 6 TCK. В Україні потреба в TCK складає 190 операцій на рік. На сьогодні у нашій країні TCK проводиться в 4 медичних центрах, у яких за 2019 р. загалом було виконано 52 TCK.

При вирішенні питання щодо подальшої терапії у пацієнта з ррММ необхідно відрізняти клінічний рецидив від біохімічного, коли виявляють підвищення рівня М-протеїну без наявності симптомів. У разі біохімічного рецидиву застосовують стратегію активного спостереження. За наявності симптомів, тобто клінічного рецидиву хвороби, потрібне лікування (H. Ludwig et al., 2012). При виборі тактики лікування ррММ необхідно враховувати час виникнення рецидиву після попередньої лінії терапії (табл.).

Таблиця. Лікування пацієнтів з ррММ	
Рецидив	Тактика лікування
Ранній рецидив	Зміна тактики терапії на ту, яка відрізняється від 1-ї лінії
Пізній рецидив (тривалість ремісії після поліхіміотерапії більше 1 року)	Повторити такі самі схеми терапії, за допомогою яких була досягнута позитивна відповідь
Пізній рецидив (тривалість ремісії після ATCK більше 1 року)	Тактика лікування має включати препарати нової лінії
Пізній рецидив (тривалість часткової ремісії після лікування бортезомібом більше 6 міс)	Можна повторити такі самі курси з бортезомібом

У цілому можливості діагностики та лікування хворих на ММ в Україні відповідають світовим стандартам, проте ще існують проблеми, які потребують негайного вирішення: доступність деяких діагностичних процедур і лікарських препаратів, забезпечення необхідної кількості аутологічних TCK та створення умов для проведення аллогенної TCK.

Підготувала Ілона Цюпа

СР-199876



* В Україні не зареєстрований.



Гептрал®

500 мг Адеметионин/Адеметионін

Швидкий результат при
лікуванні захворювань печінки^{2,3}

Швидкість у дії – відчуття бадьорості

Гептрал® швидко нормалізує рівень
печінкових ферментів,
знижує симптоми втоми,
уповільнює прогресування
хронічного гепатиту*,¹⁻⁴

КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРЕПАРАТ ГЕПТРАЛ®

Реєстраційні посвідчення МОЗ України. Гептрал 500 мг таблетки: № UA/6993/01/02 дійсне до 18.05.2021; Гептрал 500 мг ін'єкції: UA/6993/02/02 дійсне до 21.06.2021. **Склад.** 1 таблетка або 1 флакон з ліофілізованим порошком містить 949 мг адеметионіну 1,4-бутандисульфонату, що відповідає 500 мг катіону адеметионіну. **Лікарська форма.** Таблетки кишковорозчинні. Порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій. **Показання.** Внутрішньопечінковий холестаз у дорослих, у тому числі у хворих на хронічний гепатит різної етіології та цироз печінки; внутрішньопечінковий холестаз у вагітних. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату. Генетичні дефекти, що впливають на метіоніновий цикл та/або спричиняють гомоцистинурію та/або гіпергомоцистеїнемію (наприклад недостатність цистатіонін-бета-синтази, дефект метаболізму вітаміну B12). **Особливості застосування.** Слід контролювати рівні аміаку у пацієнтів з прециротичною або циротичною стадією гіперамоніємії, які застосовують таблетки адеметионіну. Оскільки недостатність вітаміну B12 та фолієвої кислоти (фолатів) може спричинити зменшення концентрації адеметионіну, пацієнтам з групи ризику (анемія, захворювання печінки, вагітність або можливість розвитку вітамінної недостатності через інші хвороби або спосіб харчування, такий як вегетаріанство) необхідно регулярно проводити аналіз крові для перевірки плазмових рівнів цих речовин. Якщо виявлено недостатність, рекомендується лікування вітаміном B12 та/або фолієвою кислотою (фолатами) до або під час застосування адеметионіну. Адеметионін не рекомендується для застосування пацієнтам із біполярними психозами. Повідомлялося про пацієнтів, у яких відбувся перехід від депресії до гіпоманії або манії при лікуванні адеметионіном. Пацієнти з депресією зазвичай перебувають у групі підвищеного ризику щодо скоєння суїциду або інших серйозних вчинків, тому потребують ретельного нагляду та постійної психіатричної допомоги під час лікування адеметионіном з метою контролю ефективності лікування симптомів депресії. Вплив на імунологічний аналіз гомоцистеїну. Адеметионін впливає на імунологічний аналіз гомоцистеїну, результати якого можуть помилково вказувати на підвищений рівень гомоцистеїну у плазмі крові у пацієнтів, які приймають адеметионін. У зв'язку з цим таким пацієнтам рекомендується застосовувати імунологічні методи визначення рівня гомоцистеїну у плазмі крові. **Спосіб застосування та дози.** Лікування може розпочинатись з парентерального введення препарату з подальшим застосуванням препарату у формі таблеток, або одразу з застосування таблеток. Добову дозу таблеток можна розподілити на 2-3 прийоми. **Початкова терапія.**

Перорально (внутрішньо): рекомендована доза становить 10-25 мг/кг маси тіла на добу. Звичайна початкова доза становить 800 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 1600 мг. **Внутрішньовенно або внутрішньом'язово:** рекомендована доза становить 5-12 мг/кг маси тіла на добу впродовж двох тижнів. Звичайна початкова доза становить 500 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 1000 мг (для парентерального введення застосовувати препарат Гептрал® у формі порошку ліофілізованого для розчину для ін'єкцій у комплекті з розчинником). **Підтримуюча терапія.** Застосовувати внутрішньо 800-1600 мг/добу. Тривалість терапії залежить від тяжкості та перебігу захворювання та визначається лікарем індивідуально. Таблетки слід ковтати цілими, не розжовуючи. Для кращого всмоктування активної речовини та для повного терапевтичного ефекту таблетки слід застосовувати між прийомом їжі. Таблетку препарату Гептрал® слід виймати з блистера безпосередньо перед прийомом. Якщо таблетки мають інший колір, крім від білого до жовтуватого (через порушення цілісності алюмінієвої обгортки), рекомендовано утриматися від їх застосування. Для внутрішньом'язового або внутрішньовенного застосування ліофілізований порошок розчинити у спеціальному розчиннику, що додається, безпосередньо перед застосуванням. Для внутрішньовенного введення необхідну дозу адеметионіну потрібно ділі розвести у 250 мл фізіологічного розчину або 5 % розчину декстрози (глюкози) та проводити інфузію повільно упродовж 1-2 годин. Невикористану частину розчину потрібно викинути. Адеметионін не слід змішувати з лужними розчинами або розчинами, що містять іони кальцію. Якщо ліофілізований порошок має інший колір, крім від білого до жовтуватого (через наявність тріщин у флаконі або через вплив підвищеної температури), необхідно утриматися від його застосування. Пацієнти літнього віку. Лікування таких пацієнтів рекомендується розпочинати з найменшої рекомендованої дози. Побічні реакції. Найчастіше під час лікування адеметионіном повідомлялося про біль у животі, діарею та нудоту, астеною, головний біль, тривожність, безсоння та свербіж шкіри. Інші побічні реакції див. у повній інструкції для медичного застосування лікарського засобу Гептрал®. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** В ході клінічних досліджень у жінок, яких лікували адеметионіном у ІІІ триместрі вагітності, не спостерігалось будь-яких побічних реакцій. Адеметионін слід застосовувати лише у разі нагальної потреби у перших двох триместрах вагітності. У період годування груддю адеметионін застосовують тільки тоді, коли потенційна користь від його застосування переважає потенційний ризик для немовляти. **Діти.** Безпека та ефективність

застосування адеметионіну дітям не встановлені. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Повна інформація представлена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ГЕПТРАЛ®, порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій по 500 мг від 06.02.2020 та в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ГЕПТРАЛ®, таблетки кишковорозчинні по 500 мг від 17.02.2020.

Для публікації в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних і фармацевтичних працівників, медичних установ.

* у пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки з ВПХ;
* ВПХ – внутрішньопечінковий холестаз.

Література: 1. Інструкція із застосування лікарського засобу Гептрал®. 2. Fiorelli et al. S-adenosylmethionine in the treatment of Intrahepatic Cholestasis of Chronic Liver Disease: A Field Trial. Curr. Therap. Res. 1999; 60(6): 335-348. 3. Frezza M et al. Oral S-adenosyl-methionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis. A double-blind, placebo-controlled study. J. Gastroenterol. 1990; 99: 211-215. 4. Kharchenko NV. Ademetionine in the treatment of intrahepatic cholestasis in routine clinical practice in Ukraine: a prospective, post-marketing observational study (PMOS). Contemporary Gastroenterology. 2013; 73: 60-68.



Медикаментозно-індуковані ураження печінки в онкології

У сучасному світі проведення численних клінічних досліджень не дає змоги уникнути потрапляння на фармацевтичний ринок засобів із гепатотоксичними ефектами. З одного боку, існує проблема безконтрольного вживання рослинних засобів і харчових добавок, які, як показують сучасні дані, чинять негативну дію на печінку. З іншого боку, гепатотоксичність виникає на тлі застосування необхідних для пацієнтів лікарських препаратів, зокрема протипухлинних. Проте у цьому випадку небажане явище є передбачуваним, і лікарі мають настороженість щодо його появи. Основна проблема гепатотоксичності засобів, які застосовуються в онкології, полягає в тому, що тяжке ураження органа часто є показанням до редукції дози препарату чи до припинення лікування основного захворювання.

Президент Української гастроентерологічної асоціації, заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор Ігор Миколайович Скрипник (м. Полтава) у рамках науково-практичної конференції з онлайн-трансляцією «UkraineOncoGlobal 2020» представив доповідь «Медикаментозно-індуковані ураження печінки: аспекти доказовості, лікування та профілактики».

Медикаментозно-індуковані ураження печінки (МІУП) є недооціненою проблемою сучасної медицини. Останні епідеміологічні дані не відображають реальної поширеності захворювання, а отримані показники є заниженими. Натомість, за даними М.А. Sharipo та співавт. (2007), пошкодження печінки становить до 10% усіх побічних ефектів лікарських засобів. Однією з причин такої статистики є те, що лікарі у діагнозі часто не зазначають МІУП (наприклад, у Швеції близько 52-68% лікарів не вказують, що захворювання печінки індуковане прийомом гепатотоксичного препарату).

Незважаючи на те, що фармакологічні препарати проходять низку досліджень щодо визначення їх безпечності, усі ліки є потенційно токсичними, тому кожне призначення має бути обґрунтованим.

Виділяють такі види МІУП:

- гепатоцелюлярний: $\uparrow$ рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) >2 , лужна фосфатаза (ЛФ) – норма, АЛТ/ЛФ >5 ;
- холестатичний: АЛТ – норма, ЛФ >2 , АЛТ/ЛФ <2 ;
- змішаний: АЛТ >2 , ЛФ >2 , <2 АЛТ/ЛФ <5 .

У 2019 р. Європейською асоціацією з вивчення печінки (EASL) були розроблені нові клінічні настанови, присвячені МІУП (R. Andrade et al., 2019).

Ризик МІУП:

- лікарі можуть розглядати рослинні засоби, біологічно активні добавки як потенційні причинні фактори розвитку МІУП;
- жіноча стать є фактором ризику МІУП, що пов'язано із застосуванням певних препаратів;
- наявність компонентів метаболічного синдрому слід розглядати як фактори ризику виникнення та тяжкості медикаментозно-індукованого ожиріння печінки у пацієнтів, які отримують метотрексат і тамоксифен;
- хронічний гепатит С та В можуть розглядатися як фактори ризику МІУП у пацієнтів, котрі отримують антиретровірусну та протитуберкульозну терапію;
- пероральні контрацептиви можуть розглядатися як фактори ризику розвитку аденоми печінки;
- андрогени й андрогенні стероїди, особливо в контексті лікування недостатності кісткового мозку, можуть розглядатися як фактори ризику розвитку пухлин печінки.

Діагностика МІУП:

- стандартними дослідженнями для встановлення ураження печінки та печінкової дисфункції при МІУП є визначення рівня АЛТ, ЛФ та загального білірубину (ЗБ);
- активність аспартатамінотрансферази (АСТ) може використовуватися як достовірна заміна АЛТ для визначення характеру ураження органа у випадку, коли дослідження АЛТ недоступне; рівень гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП) є менш достовірною альтернативою ЛФ;
- стійке підвищення вмісту ЗБ та ЛФ через 2 міс після виявлення МІУП має використовуватися як маркер хронічного МІУП.

У настановах EASL (2019) окремі положення стосуються ураження печінки, індукованого імунотерапією раку. У значної частини хворих інгібітори контрольних точок можуть спричиняти гепатотоксичність, пов'язану з імунітетом, при цьому інгібітори глікопротеїнів цитотоксичних Т-лімфоцитів 4 (CTLA-4), наприклад іпіліумаб, є більш гепатотоксичними, ніж анти-PD-1 препарати, наприклад ніволумаб. Комбіноване лікування також зумовлює вищий ризик для пацієнта.

Лікування. Для різних форм МІУП EASL рекомендує застосовувати конкретні методи лікування:

- короткотривале призначення холестираміну може використовуватися для зменшення гепатотоксичності, спричиненої лише окремими препаратами (лефлуномід і тербінафін);
- карнітин можна призначати для зниження гепатотоксичності при терапії вальпроатами;
- ефективність N-ацетилцистеїну у зменшенні тяжкості ураження печінки при прийомі лікарських засобів, крім парацетамолу, не обґрунтована;
- ефективність урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) у зменшенні тяжкості МІУП недостатньо обґрунтована.

При веденні пацієнта з МІУП насамперед необхідно визначити тип і тяжкість пошкодження печінки, виключити інші причини (аутоімунний, вірусний гепатит). Тому алгоритм обстеження пацієнтів з підозрою на МІУП включає

клінічний аналіз крові, біохімічний аналіз крові (АЛТ, АСТ, лактатдегідрогеназа – ЛДГ, ЛФ, ГГТП, білірубін, альбумін, холестерин, холінестераза), коагуляційні та серологічні тести (у тому числі визначення аутоантитіл), вірусні маркери (анти-HAV IgM, HBsAg, IgM-HBc, анти-HCV, HBV-DNA, HCV-RNA), ультразвукове дослідження, оцінку фіброзу печінки.

Тяжкість пошкодження печінки визначається за шкалою DILIN, за якою виділяють легкий, помірний, помірно-тяжкий, тяжкий і фатальний ступінь пошкодження. З метою покращення діагностики та лікування пацієнтів з МІУП були створені зручні для використання інтернет-ресурси Livertox (розроблено у США у 2012 р.) та HepsTox (розроблено в Китаї у 2014 р.), на яких зібрана актуальна інформація із цих питань.

Міжнародні стандарти фармакотерапії при МІУП та доказова база. На сьогодні існують різні точки зору щодо лікування пацієнтів з МІУП. Тактика лікування насамперед залежить від типу ураження. Китайські колеги при середньотяжкому МІУП із переходом у тяжку форму гепатоцелюлярного або змішаного типу використовують засоби на основі лимоннику китайського (X. Li et al., 2014; N.H. Chu et al., 2015). У разі холестатичного типу МІУП рекомендоване застосування адеметіоніну (P. Zhao et al., 2011; B. Vincenczi et al., 2011) та УДХК (R.A. Nathwani et al., 2006; L.D. Ni et al., 2009). У пацієнтів із гострою печінковою недостатністю з енцефалопатією, тяжкими порушеннями коагуляції та декомпенованим цирозом може розглядатися проведення трансплантації печінки (D.G. Reuben et al., 2017).

Багатьом хіміотерапевтичним препаратам властива гепатотоксичність, яка часто стає причиною зниження дози або відтермінування хіміотерапії (ХТ). У клінічному дослідженні 50 онкологічних пацієнтів, у яких вперше виникла гепатотоксичність на тлі ХТ, додатково був призначений адеметіонін. Через 2 тижні лікування спостерігалось значне зниження рівня АСТ, АЛТ і ЛДГ. Слід зазначити, що у надалі показники печінкових ензимів були сталими, завдяки чому пацієнти змогли продовжити ХТ з мінімальною потребою у зниженні дози чи відтермінування протипухлинного лікування. Наявність метастазів не впливала на ефективність лікування адеметіоніном (D. Santini et al., 2003).

В іншому дослідженні оцінювали ефективність додаткового призначення адеметіоніну хворим на колоректальний рак, які отримували ад'ювантну ХТ за схемою FOLFOX (12 курсів). Було виділено дві групи: у 1-й групі (n=45) не було призначено адеметіонін, а у 2-й групі пацієнти (n=60) разом із основним лікуванням отримували цей гепатотропний засіб у дозі 400 мг 2 р/добу. У кінці дослідження учасники 2-ї групи мали значно нижчий рівень АЛТ (p=0,003), АСТ (p<0,001), ЗБ (p=0,04), ГГТП (p=0,002) порівняно з 1-ю групою. У пацієнтів, котрі отримували адеметіонін, був нижчий ступінь гепатотоксичності (p=0,002), у них рідше виникала потреба у зниженні дози протипухлинних препаратів (p=0,031) та відтермінуванні курсів ХТ (p<0,0001). Завдяки додатковому призначенню адеметіоніну 100% пацієнтів пройшли повний курс ХТ (B. Vincenzi et al., 2011).

Результати власного клінічного дослідження, проведеного на базі Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського, продемонстрували ефективність застосування препарату Гептрал® для лікування уражень печінки у пацієнтів з гострим лейкозом у динаміці поліхіміотерапії. У дослідженні взяли участь 44 хворих на вперше встановлений гострий лейкоз: 34 – на гострий мієлоїдний лейкоз (ГМЛ) та 10 – на гострий лімфобластний лейкоз

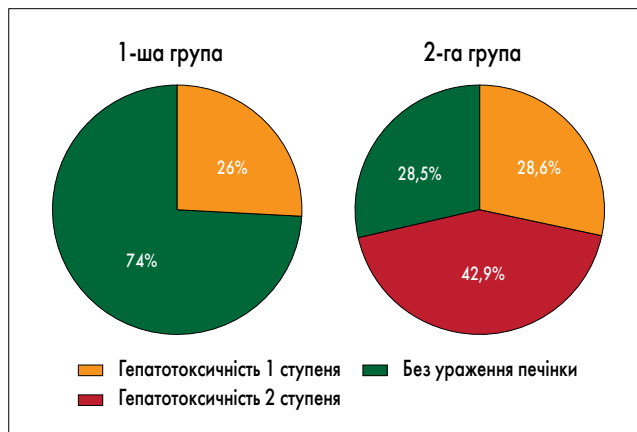


Рис. Частота гепатотоксичності у пацієнтів з гострим лейкозом на тлі хіміотерапії з профілактичним застосуванням адеметіоніну та без нього (І. Скрипник, Г. Маслова, 2018)



І.М. Скрипник

(ГЛЛ). Їх розділили на дві групи: пацієнтам 1-ї групи (n=23) призначили ХТ + адеметіонін (1000 мг/добу), 2-ї групи (n=21) – ХТ. Функцію печінки оцінювали за рівнем печінкових ензимів (АЛТ, АСТ, ЛФ, ГГТП, ЗБ, зальний білок). У пацієнтів 1-ї групи частота й тяжкість гепатотоксичності була нижчою порівняно з 2-ю групою (рис).

Захисний ефект адеметіоніну пов'язаний з тому числі із поліпшенням пластичності мембран гепатоцитів та активності антиоксидантної системи. Рекомендована доза препарату – 1000-1500 мг/добу для перорального застосування або 500-1000 мг/добу парентерально.

Нині в медичній спільноті активно обговорюється проблема надлишкової маси тіла та ожиріння як фактора ризику вищої частоти та сильнішого пошкодження печінки в онкогематологічних пацієнтів на тлі ХТ. Наш досвід свідчить, що додаткове призначення хворим на гострий лейкоз препарату Гептрал® на фоні індукційної ХТ покращує показники функціонального стану печінки та запобігає розвитку МІУП.

Вивчення ролі надлишкової маси тіла й ожиріння у розвитку гепатотоксичних реакцій у хворих на хронічний лімфоцитарний лейкоз було метою ще одного вітчизняного клінічного дослідження. Учасників дослідження розділили на дві групи за індексом маси тіла (ІМТ): до 1-ї групи були включені хворі (n=47) з нормальним ІМТ (18,5-25,0 кг/м²), до 2-ї – пацієнти (n=26) з ІМТ >25 кг/м². Гепатотоксичні реакції після 2-го курсу ХТ виникли у 23,4% хворих 1-ї групи та у 30,7% – 2-ї групи, після 4 курсів – у 15,4% пацієнтів 2-ї групи (в 1-й групі не зафіксовано). Підвищений рівень АЛТ виявлено у 12,7% хворих 1-ї групи та 46,2% – 2-ї, ГГТП – у 6,4 та 15,4% відповідно, знижений рівень ЗБ – у 4,2 та 3,8% пацієнтів відповідно. Таким чином, надлишкова маса тіла та наявність неалкогольного стеатогепатиту є провідними чинниками гепатотоксичних реакцій, які характеризуються зростанням їх ступеня тяжкості паралельно зі збільшенням кумулятивної дози хіміопрепаратів (І. Скрипник, Г. Маслова, 2019).

У недавньому клінічному дослідженні за участю 58 хворих на гострий лейкоз із супутнім ожирінням оцінювали ефективність препарату Гептрал® (по 1000 мг/добу протягом 28 днів) для профілактики МІУП. Хворих було розділено на групи: 1а – пацієнти з ГЛЛ, які отримували ХТ, 1б – хворі на ГЛЛ, що отримували ХТ + Гептрал®, 2а – пацієнти з ГМЛ, які отримували ХТ, 2б – хворі на ГМЛ, що отримували ХТ + Гептрал®. До проведення ХТ у пацієнтів з ГЛЛ був виявлений високий кореляційний зв'язок між активністю аргінази та ЛФ, з ГМЛ – між активністю аргінази та ГГТП; після ХТ у хворих на ГЛЛ виявлений високий кореляційний зв'язок між ІМТ і концентрацією аргініну, у хворих на ГМЛ – між активністю орнітіндекарбоксилази та концентрацією аргініну (І. Скрипник, Г. Маслова, 2020).

У результаті відзначено, що застосування адеметіоніну на фоні ХТ у пацієнтів з ГМЛ і ГЛЛ зменшує прояви цитолітичного й холестатичного синдромів та ефективно перешкоджає розвитку гепатотоксичних реакцій. Проведення ХТ у пацієнтів з ГЛЛ і ГМЛ призводить до зниження активності аргінази у 1,3 та 1,2 разу відповідно, зниження рівня орнітіндекарбоксилази – у 1,7 та 1,8 разу відповідно, а також не впливає на вміст аргініну.

Отже, у сучасних реаліях важливим напрямом медичної науки та практики є профілактика гепатотоксичних реакцій. Першим та основним кроком є ідентифікація гепатотоксичності в передреєстраційних дослідженнях нових лікарських речовин для клінічної практики. Далі лікарям необхідно проводити контроль небажаних явищ з боку печінки у конкретних хворих (моніторинг рівнів печінкових ензимів, при виявленні порушень – своєчасна відміна лікування), додатково призначати гепатотропні засоби (Гептрал®), особливо при гепатитах з внутрішньопечінковим холестазом на фоні прийому ізоніазиду, антиретровірусних чи протипухлинних препаратів.

Підготувала Ілона Цюпа

Инфузионная терапия онкологических больных

В рамках онкологической секции IV Международного конгресса по инфузионной терапии, который состоялся 12-13 октября, заведующий кафедрой анестезиологии и интенсивной терапии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», доктор медицинских наук, профессор Юрий Юрьевич Кобеляцкий обосновал онкологам необходимость владения базовыми знаниями по инфузионной терапии и представил актуальную информацию по данному направлению.

— Злокачественные новообразования значительно снижают адаптивные и функциональные возможности организма. Практически у всех онкологических больных имеются нарушения системы гомеостаза: белкового, углеводного, энергетического, витаминного, водно-электролитного и пр. Эти изменения усугубляются операционной травмой, анестезией, химио-, лучевой терапией, послеоперационным болевым синдромом. Большинство больных имеют многочисленную сопутствующую патологию сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной, выделительной систем, что создает значительные трудности в лечении и ухудшает прогноз. Известным фактом является наличие в общей группе онкопациентов большого количества людей пожилого и старческого возраста, организм которых более уязвим к действию повреждающих факторов. Все чаще используются современные более агрессивные методы лучевой и лекарственной терапии, что позволяет эффективно лечить больных на поздних стадиях опухолевого процесса, однако сопровождается высоким риском развития побочных эффектов, приводящих к снижению качества жизни, инвалидизации и даже смерти.

При лечении онкологических заболеваний организм страдает от побочных эффектов противоопухолевой терапии не меньше, чем от самой опухоли. Современная химиотерапия предусматривает развитие у больного приемлемых осложнений, позволяющих большинству пациентов относительно удовлетворительно переносить лечение. Чем больше доза препарата, тем выше его максимальная эффективность, но и больше токсичность. Поэтому восстановление после химиотерапии необходимо для поддержания здоровья и жизненно важных систем организма.

Клинические проявления нежелательных эффектов химиотерапии во многом своеобразны, поэтому профилактика и лечение связанных с ней осложнений представляют в определенной мере специфическую задачу.

В свете сказанного важным компонентом в лечении пациентов онкологического профиля является рациональная инфузионная терапия, способная модифицировать хроническое воспаление, эндотелиальную дисфункцию, микроциркуляторные нарушения и органный недостаток, характерные для этой группы больных.

Токсичность цитостатиков и негативное воздействие химиотерапии на организм можно успешно контролировать путем своевременного назначения инфузионно-трансфузионной терапии (ИТТ). Цели инфузионно-трансфузионной терапии в онкологии: нормализация показателей крови (коррекция лейкопении, анемии, тромбоцитопении), подготовка внутренних органов к токсическому «удару» за 2-3 дня перед химиотерапией, снятие интоксикации между курсами и после лечения, купирование болевого синдрома разного происхождения, вызванного как самой опухолью и метастазами, так и воспалительными реакциями. ИТТ применяется для лечения печеночной и почечной недостаточности, восстановления после химио-, лучевой терапии функции почек, кишечника, иммунитета и микрофлоры, нормализации работы сердца, профилактики развития тромбозов, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, сердечной недостаточности, кардиотоксичности.

ИТТ на основе индивидуальной оценки потребности пациента в жидкости является важным компонентом лечения больных онкологического профиля.

Перед назначением ИТТ врачу необходимо оценить состояние волеи пациента, определить целевые точки ИТТ, растворы, необходимые для переливания; сколько, с какой скоростью, когда следует остановиться, а также обеспечить мониторинг водно-электролитного обмена и выбрать клинические ориентиры безопасности лечения. Так, переизбыток вводимой жидкости приводит к гемодилюции и нарушению транспорта кислорода, коагулопатии, объемной перегрузке внутрисосудистого и внесосудистого секторов, дисфункции и отеку легких, риску развития острого респираторного дистресс-синдрома, абдоминального компартмент-синдрома, к повышению центрального венозного давления и спланхического застоя. В то же время дефицит жидкости способствует гипоперфузии, органной дисфункции, ухудшению исхода заболевания.

Изменения объема и состава жидкостей организма могут быть пусковым механизмом воспаления (А. Hubert et al., 2004). Например, потеря внутриклеточной воды приводит к изменению ферментативной активности в клетке, стимулирует выделение провоспалительных цитокинов эпителиальными и лимфоидными клетками, что ведет к острому и поддерживает системное хроническое воспаление. Микроциркуляторные изменения при хроническом системном воспалении представляют собой мозаичные нарушения перфузии органов, не зависящие от макрогемодинамики и провоцирующие водно-электролитные нарушения, кахексию, постепенное развитие во внутренних органах склеротических реакций, снижение функциональных резервов, вплоть до проявления в финале очевидных признаков органной недостаточности (Черешнев, 2004; А.А. Рязанкина, 2020).

Главной задачей ИТТ в онкологической практике считается восстановление адекватной тканевой перфузии и транспорта кислорода, поддержание реологических свойств крови, объема и качественного состава жидкостных секторов организма, коррекция параметров гомеостаза (водно-электролитного обмена, кислотно-основного состояния, осмолярности и онкотического давления), парентеральное питание.

Для расчета объема вводимой жидкости за сутки надо учитывать физиологическую потребность пациента, дефицит жидкости и патологические потери. Физиологическая потребность в воде у взрослых составляет 30-40 мл/кг, или 1500 мл/м² в сутки. Для пациентов с ожирением необходимо регулировать назначение жидкости в соответствии с их идеальной массой тела. Патологические потери у онкологических больных в периоперационный период, во время и после химиотерапии возникают при лихорадке, потоотделении, перспирации, полиурии, кровопотере, потерях по дренажам, парезе кишечника и др.

В арсенале современной инфузионной терапии помимо крови и ее компонентов имеются две основные группы инфузионных растворов: коллоиды и кристаллоиды. Каждый раствор имеет собственные уникальные характеристики и свою роль в инфузионной терапии.

Кристаллоидные растворы

Кристаллоидные плазмозаменители представляют собой растворы электролитов, которые распределяются по всему

внеклеточному пространству. Хотя кристаллоиды увеличивают объем циркулирующей крови и улучшают гемодинамику, эффективность и длительность их действия кратковременна и меньше, чем у коллоидных растворов, из-за быстрого выведения почками.

Наиболее известным и часто применяемым кристаллоидом остается 0,9% раствор натрия хлорида, так называемый физиологический раствор. Но учитывая его несбалансированный состав с переизбытком ионов Na, Cl и отсутствием буферов, при чрезмерном внутривенном введении (более 2 л) возникает риск развития гипергидратации и гиперхлоремического дилуционного ацидоза, сопровождающегося нарушением почечной гемодинамики, снижением клубочковой фильтрации и диуреза, артериальной гипотензией за счет подавления секреции ренина, дисфункцией желудочно-кишечного тракта с тошнотой и рвотой.

Сбалансированные кристаллоиды с физиологическим значением pH, изотонической концентрацией электролитов и донаторами резервной щелочности по сравнению с 0,9% NaCl дают лучший эффект поддержания уровня электролитов в организме, снижают риск развития гиперхлоремического метаболического ацидоза и являются предпочтительными для проведения ИТТ. Хотя необходимо помнить, что и сбалансированные растворы при переизбытке могут приводить к перегрузке системы кровообращения объемом вводимой жидкости.

Коллоидные растворы

Коллоиды — это растворы макромолекулярных веществ, которые удерживают жидкость в сосудистом русле. Коллоидные плазмозаменители эффективно увеличивают объем циркулирующей крови (ОЦК), преднагрузку, сердечный выброс и тканевую перфузию у пациентов, чувствительных к увеличению объема. По сравнению с кристаллоидами коллоиды являются потенциальными ловушками свободных радикалов, требуются меньшие их объемы для поддержания ОЦК, продолжительность их вolemического эффекта значительно больше, поскольку выводятся почками медленнее. Однако коллоиды имеют ряд недостатков: ассоциируются с нарушением системы гемостаза, нефротоксичностью, аллергическими реакциями, кожным зудом, влиянием на результаты перекрестной совместимости (кросс-матч).

Коллоиды могут быть синтетическими (например, растворы желатина, декстрана и гидроксиэтилкрахмала) или естественными (альбумин, свежемороженая плазма). Использование альбумина в контексте так называемой PAL-терапии позволяет сократить длительность лечения в отделении интенсивной терапии и снизить смертность. Однако сохраняется риск нежелательных результатов при трансфузии альбумина больным отдельными группами. Преимущества использования гидроксиэтилкрахмала (ГЭК) не доказаны, зато известны четкие противопоказания к его применению (В.В. Кузьков, 2018). Не рекомендуется использовать растворы ГЭК у взрослых пациентов в критическом состоянии, включая пациентов с сепсисом, поражением почек и почечной недостаточностью в анамнезе, из-за высокого риска возникновения острой почечной недостаточности и необходимости проведения заместительной почечной терапии в течение 90 дней после применения крахмалов. Ряд побочных эффектов не позволяет широко



Ю.Ю. Кобеляцкий

применять растворы ГЭК в онкологии при нарушениях микроциркуляции и высоким риске органной недостаточности.

Выбор раствора для ИТТ в онкологии

В последнее время в литературе активно обсуждается проблема как ИТТ в целом, так и целесообразность применения в клинической практике кристаллоидных и коллоидных средств. В периоперационной инфузионной терапии при рутинных кратковременных операциях рекомендуются кристаллоидные растворы, а при обширных хирургических вмешательствах — целенаправленная терапия с использованием коллоидных и сбалансированных солевых растворов (Lais Helena Camacho Navarro, 2015).

Нарушения осморегуляции у некурабельных пациентов онкологического профиля (гипо- и гиперосмотические состояния) затрагивают клеточные и системные процессы в организме и являются дополнительными триггерами, поддерживающими системное хроническое воспаление. В норме осмолярность плазмы составляет 280-295 мосмоль/кг (В.А. Корячкин, 2011). В условиях хронического воспаления из-за высокого уровня провоспалительных цитокинов повышается не только осмоларный порог жажды, но и порог жажды, вызываемой гиповолемией, опосредованный через барорецепторы. Гиперосмоларность при онкологических заболеваниях возникает в случае системного хронического воспаления, центрального несахарного диабета в результате опухолевого разрушения нейрогипофиза, дисфункции первичных осморепторов переднего гипоталамуса, связанной с развитием гранулем, опухоли, метастазированием. Повышение осмолярности плазмы крови вызывает активацию симпатической нервной системы, секрецию дополнительного количества провоспалительных цитокинов, активацию сосудистого эндотелиального фактора роста, отвечающего за прогрессирование опухоли, изменения в структуре и организации хроматина, нарушение ферментативной активности в клетке, что влияет на транскрипцию и цитоплазматический транспорт, усиливает образование нейтрофильных ловушек, поддерживающих микроциркуляторные нарушения и системное воспаление.

Довольно часто у онкологических больных возникает гипернатриемия >145 ммоль/л в результате нарушения механизма жажды, отсутствия доступа к воде, дефекта секреции или действия антидиуретического гормона. Следовательно, у этих пациентов нельзя использовать несбалансированные растворы кристаллоидов. Во время коррекции свободной воды существует риск отека мозга, поэтому 50% дефицита жидкости восполняется постепенно, за 12-24 ч. Следует помнить, что у пожилых и истощенных пациентов объем воды снижен.

Гипонатриемия — еще одна проблема, которая может быть успешно устранена

путем ИТТ. Данное электролитное нарушение отмечается у 15-18% пожилых людей. У пациентов онкологического профиля гипотоническая гипонатриемия (<137 ммоль/л) ассоциирована с синдромом неадекватной продукции антидиуретического гормона (SIADH) при злокачественных новообразованиях мочевого пузыря, предстательной железы, легкого, поджелудочной железы, двенадцатиперстной кишки, лимфоме, лейкозе, мезотелиоме, тимоме, применении целого ряда лекарственных препаратов (винкристин, опиаты, трициклические антидепрессанты). Лечение гипонатриемии включает коррекцию уровня Na со скоростью не более 12 ммоль/л в сутки (0,5-2 ммоль/л в час) из-за риска возникновения острого осмотического отека ствола мозга и развития понтинного миелолиза; ограничение жидкости до 500-800 мл/сутки у пациентов в нормоволемии; отмену препаратов, провоцирующих гипонатриемию. При невозможности ограничения поступления воды применяется демеклоциклин в дозе 600-1200 мг/сутки.

Дегидратация – наиболее частое нарушение у пожилых пациентов, получающих паллиативную терапию. Это независимый предиктор летального исхода и серьезных затрат как для онкобольного, так и для системы здравоохранения. Основными причинами дефицита жидкости у этой категории пациентов является прогрессирование онкозаболевания, декомпенсация сердечной и дыхательной недостаточности, гиперсаливация и ограничение поступления жидкости. При сочетании дегидратации с гипернатриемией летальность может превышать 40%. Риск летального исхода в госпитальных условиях у пациентов с дегидратацией на фоне гипонатриемии <135 ммоль/л составляет до 47%, при концентрации Na 125-129 ммоль/л увеличивается до 90% (M. Frangeskou et al., 2015).

У онкологических больных также отмечается отрицательный энергетический баланс из-за пониженного поступления энергетических субстратов и значительного нарушения основных звеньев метаболизма, связанных прежде всего с усилением потребления глюкозы опухолью, угрозой гипогликемии, увеличением продукции контринсулярных гормонов, усилением гликолиза, липолиза, глюконеогенеза, повышением уровня гликолиза и развитием инсулинорезистентности. По статистике 88% онкопациентов имеют дефицит питания и прогрессирующее снижение энергообеспечения тканей, 90% находятся в состоянии постоянного энергодефицита, 40-50% не могут адекватно лечиться из-за нутритивной недостаточности. Доказано, что при недостаточности питания возрастает количество послеоперационных осложнений, отмечается высокий уровень токсичности при проведении лекарственной и/или лучевой терапии. Это приводит к вынужденным перерывам в лечении основного заболевания и значительному снижению или потере его эффективности, развитию вторичного иммунодефицита, продлению сроков госпитализации, усугублению негативного психического состояния пациентов и ухудшению качества их жизни. Нутритивная недостаточность достигает максимальных проявлений в виде синдрома анорексии-кахексии и вторичной саркопении, что может быть непосредственной причиной смерти у 20% онкологических больных (ESPEN, 2009). Согласно полученным на сегодняшний день данным, в том числе представленным членами консенсусной группы Европейского общества клинического питания и метаболизма и Европейского общества химиотерапевтов (ESPEN-ESMO), в онкологии, как ни в какой другой отрасли клинической медицины, показана нутритивная поддержка, которая при этом не имеет влияния на рост опухоли (А.В. Бойко, А.Р. Геворков, 2017). Таким образом, **восполнение белково-энергетического дефицита и коррекция метаболических нарушений являются важными аспектами ИТТ в онкологической практике.**

Анализ современных источников информации показывает, что новая стратегия активного использования у больных со злокачественными новообразованиями инфузионных растворов на основе многоатомных спиртов, особенно ксилитола, имеет реальное теоретическое обоснование.

Эффект ксилитола в аспекте ИТТ онкобольных

Ксилитол (ксилит) – пятиатомный спирт, естественный промежуточный продукт углеводного обмена, который непосредственно включается в пентозофосфатный цикл метаболизма. При внутривенном введении быстро включается в общий метаболизм, 80% вещества усваивается печенью, где накапливается в виде гликогена. Оставшаяся часть утилизируется тканями других органов (почек, сердца, поджелудочной железы, надпочечников, головного мозга) или выделяется с мочой. Ксилитол в отличие от фруктозы и сорбитола не вызывает снижения в печени адениннуклеотидов (АТФ, АДФ, АМФ), безопасен у больных с повышенной чувствительностью к фруктозе или с дефицитом фермента фруктозо-1,6-дифосфатазы. Считается, что он одинаково хорошо усваивается как в пред-, так и в послеоперационный период. Максимальная скорость утилизации ксилитола составляет 0,25 г/кг в час (А.Н. Колесникова и др., 2013).

Наиболее значимые терапевтические эффекты ксилитола обусловлены следующими свойствами (Л.В. Гривкова, 2019):

- 1) небольшие дозы способствуют стабилизации метаболического статуса у пациентов с нестабильным течением диабета;
- 2) его употребление способствует повышению толерантности к глюкозе;
- 3) препарат имеет очень низкий гликемический индекс, что обеспечивает медленную, но устойчивую энергопродукцию;
- 4) обладает антикетогенными свойствами;
- 5) улучшает усваивание витаминов групп В и кальция;
- 6) обладает холекинетическим действием, вызывающим интенсивное сокращение желчного пузыря без побочных явлений;
- 7) безопасен и не оказывает известных вредных воздействий на центральную нервную систему, обмен гормонов и нейротрансмиттеров.

Очень важно, что ксилитол не используется клетками опухоли в качестве энергетического субстрата, подавляет эффект Варбурга в раковых клетках, является хорошим источником энергии с инсулиннезависимым путем утилизации. Энергии вырабатывается на 10% больше, чем при утилизации глюкозы, следовательно, ксилитол может быть оптимальным средством энергетического обеспечения у пациентов с различными новообразованиями. Кроме того, ксилитол оказывает стимулирующее действие на белково-синтетическую функцию печени, снижает количество свободных жирных кислот в крови, а также уровень плазматического калия, увеличивая его содержание в гепатоцитах, повышает выделение ферментов поджелудочной железы, особенно липазы и трипсина (Л.В. Гривкова, 2019).

В настоящее время целесообразность применения растворов, содержащих ксилитол, в составе ИТТ у больных онкологического профиля обоснована высокой эффективностью вещества за счет доказанного увеличения объема циркулирующей плазмы, уменьшения интерстициального отека вследствие разницы осмотического давления, безопасности парентерального питания в условиях гиперкатаболизма, коррекции нарушения трофического статуса и энергетического обмена на фоне опухолевого процесса, повышения этерификации жирных кислот и снижения продукции кетоновых тел, усиления синтеза мелкодисперсной фракции белка, активации антиоксидантных систем, увеличения щелочного резерва крови, коррекции метаболических нарушений, особенно у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом (А.В. Снеговой, 2008).

Проводятся новые исследования, в которых изучают роль и потенциальные механизмы воздействия ксилитола на подавление канцерогенеза. Так, в исследовании D. Trachootham и соавт. (2017), в котором изучалось влияние частичного замещения глюкозы ксилитолом на пролиферацию раковых клеток полости рта, была выявлена селективная противоопухолевая активность ксилитола, усиливающаяся при добавлении ключевого промежуточного продукта его метаболизма D-ксилозулы. Механизм ингибирования пролиферации раковых клеток ксилитолом является следствием подавления в них гликолиза. Результаты работы N. Tomonobu (2020) по исследованию способности ксилитола подавлять рост раковых клеток при культивировании *in vitro* и на мышинной модели меланомы *in vivo* подтверждают предположение об онко-прессорном действии ксилитола через окислительный стресс и его способность усиливать действие химиотерапевтических препаратов (5-фторурацила, дакарбазина). Таким образом, химиотерапевтическая стратегия в сочетании с ксилитолом может эффективно улучшать результаты лечения пациентов с онкопатологией.

Препараты для инфузии, приготовленные на основе растворов ксилитола, одобрены для применения в Украине и широко используются в интенсивной терапии и онкологии. Среди них важное место занимает Ксилат® – многокомпонентный полифункциональный раствор со сбалансированным электролитным составом. Основными действующими веществами препарата являются ксилитол и натрия ацетат.

Ксилитол проявляет антикетогенное, гемодинамическое, дезинтоксикационное, реологическое, энергетическое, ошелачивающее и осмодиуретическое действие, является источником энергии с независимым от инсулина метаболизмом, ингибирует эффект Варбурга – основной путь энергообеспечения раковой клетки. Натрия ацетат относится к подщелачивающим

средствам замедленного действия, в связи с этим устраняет метаболический ацидоз без резких колебаний pH, мягко действует и хорошо переносится пациентами.

Уникальный состав инфузионного раствора Ксилат® определяет его применение в разных областях медицины для уменьшения проявлений интоксикации, улучшения микроциркуляции, коррекции кислотно-основного состояния, улучшения гемодинамики при различных видах шока (с учетом осмолярности крови и мочи), острой кровопотере, для частичного покрытия потребности в углеводах, которая возникает при сахарном диабете и других нарушениях утилизации глюкозы, в процессе предоперационной подготовки и в послеоперационный период (Л.В. Гривкова, 2019). Ограничениями в применении препарата являются гиперосмолярная кома, анурия, а также клинические ситуации, когда введение большого количества жидкости противопоказано.

Инфузионная терапия на основе индивидуальной оценки потребности онкологического пациента в жидкости является важным компонентом его лечения. Хроническое воспаление, эндотелиальная дисфункция, микроциркуляторные нарушения и органная недостаточность могут модифицироваться путем проведения ИТТ. Рациональная инфузионная терапия основывается на правильном выборе раствора, своевременном его введении и частой оценке ответа пациента на инфузию при помощи лабораторного контроля. Обосновано использование раствора Ксилат® для инфузионной терапии в онкологии, так как он способствует устранению дегидратации, нормализации кислотно-основного состояния, коррекции энергетической недостаточности и проявляет селективную противоопухолевую активность.

Подготовила **Виктория Бандалетова**

Материал подготовлен при поддержке компании «Юрия-Фарм».



Ксилат® природна життєва енергія



- ➔ Продукція енергії на 10% більше, ніж при метаболізмі глюкози¹.
- ➔ Не використовується клітинами пухлини в якості енергетичного субстрату³.
- ➔ Природний проміжний продукт вуглеводного обміну у людей¹.
- ➔ Джерело енергії з інсулінонезалежним шляхом утилізації¹.
- ➔ 80% накопичується у вигляді глікогену¹.
- ➔ Стимулює білковосинтетичну функцію печінки².
- ➔ Активує антиоксидантні системи².
- ➔ Корегує метаболічний ацидоз¹.

Література:
1. Інструкція для медичного застосування препарату Ксилат®. 2. Шаров А.В., Костюра А.П., Черненко В.Г., Панченко Г.В., Усенко Л.В., Паредерий М.Н., Шайда О.А. Ксилат® в комплексі інтенсивної терапії при критичних станах. «Містечко Лікування» (041). Препарати та технології (інтенсивна терапія). 2007. 3. Partial Substitution of Glucose with Xylitol Suppressed the Glycolysis and Selectively Inhibited the Proliferation of Oral Cancer Cells. – PubMed – NCBI. Nutr Cancer. 2017 Aug-Sep 69 (6): 882-892. DOI: 10.1080/01635581.2017.1339097. Epub 2017 Jul 18.
РП №14/1070/01/01 термін дії невідомий з 02.01.2019р.

ЮРІЯ-ФАРМ
www.uf.ua

АДЦЕТРИС® вже рекомендований для лікування дорослих пацієнтів із раніше нелікованою CD30+ лімфою Ходжкіна IV стадії у поєднанні з AVD¹



АДЦЕТРИС® + AVD забезпечив вищу ефективність, за показником модифікованого ВБП, ніж ABVD (співвідношення ризиків (згідно IRF): 0,77 [95% ДІ: 0.60, 0.98; P=0.035])^{1,2}

Із АДЦЕТРИС® + AVD на 33% менше пацієнтів отримували подальшу хіміотерапію, на 22% менше пацієнтів потребували ВДТ + трансплантацію стовбурових клітин²

АДЦЕТРИС® + AVD асоціювався з прийнятним профілем переносимості²

Первинна профілактика за допомогою Г-КСФ рекомендована всім пацієнтам, які лікуються АДЦЕТРИС® + AVD¹



АДЦЕТРИС®
брентуксимабу ведотин
НЕСЕ
Надію НА КРАЩЕ

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

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

AVD: доксорубіцин, вінбластин, дакарбазин; ABVD: доксорубіцин, блеоміцин, вінбластин, дакарбазин; ДІ: довірчий інтервал; СР: співвідношення ризиків; IRF: незалежний експертний огляд; ВБП: виживання без прогресування; ВДТ: високодозова хіміотерапія; Г-КСФ: гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор.

Література: 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу АДЦЕТРИС® **2.** Connors JM, et al. *N Engl J Med.* 2018;378(4):331-344.

Всі торгові марки належать їх відповідним власникам. ©2019 Millennium Pharmaceuticals, Inc., дочірня компанія, яка повністю належить компанії Takeda Pharmaceutical Company Limited. Всі права захищено.

Сучасні підходи до діагностики та лікування лімфопроліферативних захворювань

Лімфома Ходжкіна – складна проблема сучасної онкогематології – була всебічно розглянута провідними фахівцями в рамках XII Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні підходи до діагностики та лікування лімфопроліферативних захворювань», що відбулася 1-2 жовтня.



Загальні відомості щодо захворюваності на лімфому Ходжкіна та сучасних підходів до першої лінії терапії наведена у своїй доповіді **завідувачка науково-дослідного відділення хіміотерапії гемобластозів та ад'ювантних методів лікування Національного інституту раку, доктор медичних наук, професор Ірина Анатоліївна Крячок.**

— В Україні щорічно діагностують 890 випадків лімфоми Ходжкіна, на обліку перебувають 14650 хворих. Якщо порівняти статистику й епідеміологію в Україні та світі (наприклад, у США), то при аналогічній захворюваності смертність в Україні дещо вища. Особливо звертає увагу показник п'ятирічної загальної виживаності, який у нашій країні на 17% нижчий порівняно зі США, а також той факт, що в Україні рідше діагностують захворювання на I стадії. Однак аналіз виживаності таких хворих в Україні показав її покращення.

Сьогодні лімфома Ходжкіна — потенційно курабельне захворювання. Слід враховувати, що у захворюваності є два вікових піки: 20-40 років і старше 60 років. При виборі терапії для пацієнтів молодого віку необхідно враховувати можливість збереження фертильності, тоді як у хворих похилого віку планувати лікування слід з урахуванням коморбідності. Індивідуальний підхід забезпечують терапія, адаптована відповідно до результатів позитронно-емісійної томографії (ПЕТ), та можливість виконання трансплантації кісткового мозку. На жаль, доступність обох методів в Україні є обмеженою.

Виділяють три групи ризику перебігу лімфоми Ходжкіна: низький ризик (рання стадія захворювання без факторів ризику), проміжний ризик (I-II стадія з факторами ризику) та високий ризик (III-IV стадія).

Терапевтичні опції при ранній стадії залежать від можливості застосування ПЕТ-адаптованого підходу. За його відсутності, за стандартами Європейського товариства медичної онкології (ESMO), призначають 4 курси за схемою ABVD (доксорубіцин, блеоміцин, вінбластин, дакарбазин) з подальшим проведенням променевої терапії (20 Гр). Є два варіанти ПЕТ-адаптованої терапії. Спочатку застосовують 2 курси ABVD, потім виконують ПЕТ-контроль. За відсутності ПЕТ-активних вогнищ може бути призначений 1 курс ABVD з подальшою променевою терапією (20 Гр). За наявності ПЕТ-активних вогнищ застосовується 2 курси BEACOPP-еск (блеоміцин, етопозид, доксорубіцин, циклофосфамід, вінкрисдин, прокарбазин та преднізолон) з подальшим проведенням променевого лікування (30 Гр). Наведені рекомендації були розроблені та впроваджені на основі результатів дослідження H10.

Лікування пацієнтів з лімфомою Ходжкіна ранньої стадії з факторами ризику також залежить від застосування ПЕТ. Терапія без урахування даних ПЕТ включає проведення 2 курсів BEACOPP-еск та 2 курсів ABVD з подальшим променевим лікуванням (30 Гр). Іншою опцією за відсутності ПЕТ є проведення 4 курсів ABVD з наступною променевою терапією (30 Гр). ПЕТ-адаптований підхід включає 2 курси ABVD з подальшою оцінкою динаміки за допомогою ПЕТ і призначенням 2 курсів BEACOPP-еск з променевою терапією (30 Гр) або 2 курсів ABVD з наступним променевим лікуванням (30 Гр). Зазначені терапевтичні підходи були розроблені на підставі результатів клінічних досліджень HD11 та HD14. Роль променевої терапії була показана у рамках дослідження H10.

Лікування пацієнтів з лімфомою Ходжкіна III-IV стадії також здійснюється залежно від можливості застосування ПЕТ. За її відсутності призначають 6 курсів BEACOPP-еск або ABVD, за наявності лікування розпочинають з 2 курсів BEACOPP-еск або ABVD. Подальша терапія залежить від результату ПЕТ: якщо наявні активні вогнища — застосовують 2 або 4 курси BEACOPP-еск відповідно, за їх відсутності призначають 4 курси ABVD або AVD.

Нова терапевтична опція у хворих на лімфому Ходжкіна III-IV стадії з'явилась у 2019 р. — у схемі ABVD блеоміцин замінили на брентуксимаб ведотин (BV+AVD).

Імовірність відповіді на терапію за схемою ABVD при пізніх стадіях лімфоми Ходжкіна становить 71%, за схемою BEACOPP-еск — 91%. Різноманітні терапевтичні опції та підходи до ескалації чи деескалації терапії з застосуванням ПЕТ досліджували як після ABVD (клінічні дослідження RATHL, SWOG, GITIL), так і після BEACOPP-еск (AHL2010, HD0607, HD18).

Ефективність брентуксимабу ведотину у комбінації з AVD переконливо доведена як за результатами дослідницької групи, так і за даними незалежного експертного комітету (дослідження ECHELON-1). Відмічене покращення виживаності без прогресування та загальної виживаності зберігалось і після завершення дослідження (за даними чотирирічного спостереження) при загалом припустимому профілі токсичності.

У цілому в Україні відмічається покращення ситуації з діагностикою та лікуванням лімфоми Ходжкіна. Новітні терапевтичні опції дозволяють здійснювати індивідуальний підбір терапії при лімфомі Ходжкіна з урахуванням віку, статі, стану пацієнта та групи ризику. Актуальними завданнями залишаються збільшення кількості центрів трансплантації та їх активності, підвищення доступності ефективної сучасної терапії, ширше використання ПЕТ та просвітницька діяльність.



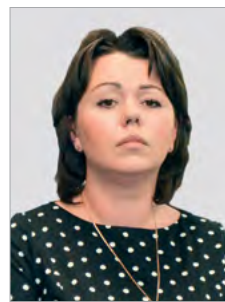
Клінічний випадок використання брентуксимабу ведотину у першій лінії лікування лімфоми Ходжкіна представила **керівниця центру гематології, хіміотерапії гемобластозів та променевої терапії КЛ «Феофанія» Лариса Василівна Михальська.**

— Пацієнт віком 21 рік звернувся зі скаргами на збільшення периферичних лімфатичних вузлів, підвищення температури тіла до 38,5 °C, свербіж шкіри, пітливість, втрату маси тіла (за останні три місяці понад 7 кг). За даними позитронно-емісійної комп'ютерної томографії (ПЕТ-КТ) виявлено ознаки лімфопроліферативного захворювання з ураженням лімфатичних вузлів з обох боків діафрагми (генералізована лімфаденопатія, у тому числі масивна внутрішньогрудна та шийна зліва), ураження селезінки та легень. Ураження інших екстралімфатичних органів і кісток достовірно не виявлено. За даними ПЕТ-КТ встановлено 5 балів за критеріями Deauville (PET-positive). Результати патогістологічного дослідження з використанням імуногістохімічного дослідження свідчили на користь лімфоми Ходжкіна (варіант нодулярного склерозу). У мієлограмі не було даних про ураження кісткового мозку. Рівень лактатдегідрогенази становив 290 од/л, В2-мікроглобуліну — 3,5.

За рекомендаціями Національної онкологічної мережі США (NCCN) терапія при III-IV стадії лімфоми Ходжкіна у дорослих включає не лише стандартні схеми BEACOPP-еск та ABVD, а й застосування брентуксимабу ведотину за схемою AVD. Згідно з результатами дослідження ECHELON-1, брентуксимабу ведотин показав вищу ефективність порівняно зі схемою системної протипухлинної терапії ABVD у першій лінії терапії при прогресуючій класичній лімфомі Ходжкіна за цілком керованого профілю токсичності.

Пацієнт отримав лікування за схемою: доксорубіцин 25 мг/м² площі поверхні тіла, вінбластин 6 мг/м², дакарбазин 375 мг/м² та брентуксимабу ведотин 1,2 мг/кг маси тіла. При оцінюванні показників загального аналізу крові в динаміці відмічалась нейтропенія після другого-третього курсу терапії, яка ефективно коригувалась шляхом введення колонієстимулювального фактора. Результати лікування оцінювали за допомогою ПЕТ-КТ. Уже після другого курсу системної протипухлинної терапії відмічалась виражена позитивна динаміка, більш вираженою вона була після шостого курсу. Враховуючи дані лабораторних показників, інструментальних обстежень, динаміку ПЕТ-КТ (зміну балів за критеріями Deauville з 5 (PET-positive) перед лікуванням на 1 (PET-negative) після нього), терапія була

ефективною з отриманням повної відповіді. Цю схему можна рекомендувати у першій лінії терапії при лімфомі Ходжкіна IV стадії у групі високого ризику.



Співробітниця науково-дослідного відділення хіміотерапії гемобластозів та ад'ювантних методів лікування Національного інституту раку, кандидат медичних наук Ірина Борисівна Титоренко розповіла про використання брентуксимабу ведотину при рецидивах і рефрактерних формах лімфоми Ходжкіна.

— Близько 80% пацієнтів з лімфомою Ходжкіна молодших 60 років мають шанс на одужання. Рефрактерність до першої лінії терапії відмічається у 5-10% хворих, рецидив захворювання при ранній стадії відбувається у 10-15% випадків, при поширених стадіях — у 15-30% (з яких 90% протягом двох років).

Сьогодні найбільш ефективною стратегією лікування при рецидивах і рефрактерних формах лімфоми Ходжкіна є застосування високодозової хіміотерапії з аутологічною трансплантацією кісткового мозку. Ефективність такого підходу становить 50%. У разі повної відповіді на зазначену терапію показник трирічної виживаності без прогресування становить 80%, в той час як при частковій відповіді чи стабілізації захворювання — 70 та 60% відповідно. Фактично всі схеми протипухлинної терапії, що застосовуються перед трансплантацією кісткового мозку, мають приблизно однакову ефективність.

Близько десяти років брентуксимабу ведотин застосовується у терапії рецидивних та рефрактерних форм лімфоми Ходжкіна. Наявні результати клінічних досліджень свідчать про ефективність його використання у режимі монотерапії, проте її тривалість навіть при повній відповіді становить лише 12-24 міс. З метою покращення ефективності лікування запропоновано комбінувати брентуксимабу ведотин із системною протипухлинною терапією (поетапно чи одночасно з різними схемами хіміотерапії, у тому числі із ніволумабом). Такий підхід дозволив істотно покращити виживаність без прогресування та досягти її показника 62-82% навіть через три роки. Важливо, що при цьому частка пацієнтів із ПЕТ-негативним статусом становила від 61 до 83% за даними різних дослідницьких груп. Такий високий показник не забезпечується лише ефективністю хіміотерапії.

Комбінація брентуксимабу ведотину з бендамустином включена до рекомендацій NCCN і характеризується високою частотою відповіді на терапію брентуксимабом (93%), у тому числі повної відповіді (74%). Дворічна безрецидивна виживаність у пацієнтів, які отримували лікування ведотином з бендамустином та аутологічною трансплантацією кісткового мозку, становила близько 70%.

Застосування брентуксимабу ведотину зі схемою ESHAP (етопозид, метилпреднізолон, високі дози цитарабіну, цисплатин) дозволяло також досягти істотних результатів із рівнем відповіді на терапію до та після аутологічної трансплантації кісткового мозку 91 та 92% відповідно, а частки повної відповіді — 70 та 82% відповідно.

За результатами дослідження BRaVE, комбінація брентуксимабу ведотину зі схемою DHAP (дексаметазон, цисплатин, цитозин-арабінозид) дозволяла досягти загального рівня відповіді на терапію 87% (повна відповідь відмічалась у 79% пацієнтів) та дворічної загальної виживаності і виживаності без прогресування 92 та 76% відповідно. Аналогічні результати спостерігались при комбінації брентуксимабу ведотину з режимом ICE (іфосфамід, карбоплатин, месна, етопозид).

Яким чином можна покращити вищенаведені результати лікування при рецидиві чи рефрактерній формі лімфоми Ходжкіна? Перспективним у цьому напрямі є пембролізумаб з іншим, ніж у брентуксимабу ведотину, механізмом протипухлинної дії, який продемонстрував ефективність у лікуванні лімфоми Ходжкіна. Ця комбінація забезпечувала високу частоту відповіді на терапію (90-100%) з високою частотою повної відповіді (62-66%) навіть у пацієнтів після аутологічної трансплантації кісткового мозку та великої кількості ліній хіміотерапії.

Продовження на стор. 46.

Сучасні підходи до діагностики та лікування лімфопроліферативних захворювань

Продовження. Початок на стор. 45.

Комбінація брентуксимабу ведотину з ніволумабом сприяла досягненню загальної частоти відповіді на лікування 80% та частки повної відповіді 61%. Виживаність без прогресування при спостереженні протягом 21 міс становила 82%, загальна виживаність — 97%. Навіть при досягненні стабілізації захворювання ця комбінація дозволяла 53% пацієнтів прожити два роки без рецидиву захворювання.

Терапія із застосуванням комбінації брентуксимабу ведотину з ніволумабом та бендамустином дозволила досягти рівня відповіді 98%, при цьому повна метаболічна відповідь становила 88%. Тривають дослідження, присвячені використанню комбінації брентуксимабу ведотину з ніволумабом та іпіліумабом.

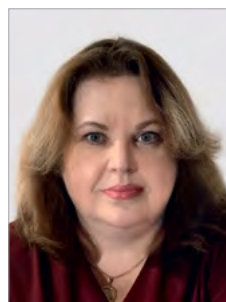
Брентуксимаб ведотин зарекомендував себе також як консолідуєча терапія після аутологічної трансплантації кісткового мозку у дослідженні AETHERA. Виживаність без прогресування була вищою серед пацієнтів, які протягом 12 міс після завершення лікування отримували брентуксимаб ведотин, імовірність рецидиву знижувалася на 43%. Наразі триває дослідження ефективності комбінації брентуксимабу ведотину з пемброліумабом як підтримуючої терапії.

У лікуванні пацієнтів з лімфою Ходжкіна високо-ефективним є також повторне призначення брентуксимабу ведотину у монорежимі та з хіміотерапією.

На сьогодні рекомендації NCCN щодо лікування рецидиву чи рефрактерної форми лімфоми Ходжкіна у дорослих включають призначення брентуксимабу ведотину як самостійно, так і у комбінації з бендамустином чи ніволумабом.

Таким чином, застосування брентуксимабу ведотину при рецидиві чи рефрактерній лімфомі Ходжкіна можливе як salvage-терапія перед проведенням високодозової хіміотерапії з аутологічною трансплантацією кісткового мозку, у комбінації з хіміотерапевтичними та новими протипухлинними препаратами, а також як консолідуєча

терапії після високодозової хіміотерапії з аутологічною трансплантацією кісткового мозку.



Про досвід лікування рефрактерної лімфоми Ходжкіна із застосуванням брентуксимабу ведотину розповіла старший науковий співробітник науково-дослідного відділення хіміотерапії гемобластозів та ад'ювантних методів лікування Національного інституту раку Олена Михайлівна Алексик.

— Пацієнтка віком 20 років скаржилась на кашель, була попередньо обстежена в Національному інституті фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського та Національному інституті раку. За даними КТ шиї, органів грудної, черевної порожнини та малого таза в передньому середостінні визначався конгломерат лімфатичних вузлів 11,2×6,1×12,2 см. Патологічний процес поширювався на перикард, плевру, середню та верхню частки правої легені. Шийно-надключичні лімфатичні вузли зліва були розміром до 1,5 см. Діагностовано вторинне ураження печінки та правої нирки.

Біопсійний матеріал отримано з лімфатичних вузлів середостіння та плеври. Імуногістохімічний висновок — лімфома Ходжкіна (варіант нодулярного склерозу або лімфоїдного виснаження). Таким чином, було встановлено IVA стадію та високий ступінь ризику. Пацієнтка отримала 6 курсів першої лінії системної протипухлинної терапії за схемою ABVD (вінбластин 6 мг/м², блеоміцин 10 мг/м², доксорубіцин 25 мг/м², дакарбазин 375 мг/м²).

Після зазначеного лікування виконали ПЕТ-КТ, за даними якої у середостінні паратрахеально преваскулярно у корені правої легені визначалися конгломерати гіперметаболічної тканини SUVmax 15,71 (Deauville 5) загальним метаболічним об'ємом 66,4 см³, що поширювалась на тканину легені. Було виконано пункційну біопсію лімфатичного вузла середостіння та підтверджено діагноз

лімфома Ходжкіна. Після цього пацієнтка отримала два курси терапії за схемою DHAP з наступним ПЕТ-КТ дослідженням, яке показало негативну динаміку (метаболічно активне утворення SUVmax 15,74 загальним метаболічним об'ємом 287,14 см³, яке поширювалось на верхню і середню частки правої легені та плевру). Наступні два курси хіміотерапії було проведено за схемою IGEV (іфосфамід, гемцитабін, вінрелбін, преднізолон).

Контрольне ПЕТ-КТ обстеження показало пакети преваскулярних і прекардіальних лімфатичних вузлів високої інтенсивності SUVmax 8,0 та 4,6 неправильної зливної форми з нечіткими контурами, метаболічним розміром 18,7×26,6 мм та 7,6×13,7 мм; у проекції S1 та S3 правої легені визначалось об'ємне утворення з нерівномірним накопиченням радіофармпрепарату, зонами аметаболізму та ділянками з високою інтенсивністю SUVmax до 13,5 метаболічним розміром 12,1×11,2 мм та 5,4×7,3 мм. Наступна лінія системної протипухлинної терапії включала 4 курси брентуксимабу ведотину та бендамустину.

При повторному ПЕТ-КТ виявлено ознаки вираженої позитивної динаміки (SUVmax 3,6). Наступний етап лікування передбачав проведення високодозової хіміотерапії з аутологічною трансплантацією стовбурових клітин, а також призначення брентуксимабу ведотину як підтримуючої терапії. Контрольне обстеження за допомогою ПЕТ-КТ не виявило вогнищ пухлинного ураження.

Лімфома Ходжкіна залишається складним питанням сучасної онкогематології. Доповіді провідних українських фахівців свідчать про істотний прогрес сучасних методик діагностики та лікування лімфоми Ходжкіна. Застосування ПЕТ-КТ на етапах діагностики та моніторингу лікування дозволяє індивідуалізувати системну протипухлинну терапію та вчасно призначити більш або, навпаки, менш інтенсивне лікування. Впровадження у клінічну практику новітніх протипухлинних лікарських засобів, які за результатами клінічних досліджень продемонстрували свою ефективність і були включені у стандарти лікування провідних онкологічних спільнот, дозволяє значно покращити результати лікування пацієнтів з лімфою Ходжкіна (у тому числі і при прогностично несприятливих варіантах захворювання).

Підготувала **Олена Поступаленко**

C-APROM-UA/ADCE/0006



ПОВІДОМЛЕННЯ	Отримувач платежу: ТОВ «Рекламна агенція «Медичні видання» Код ЄДРПОУ 41031234 Пр UA 063510050000026009643535200 Банк отримувача: АТ «УкрСиббанк» МФО: 351005 Платник: П.І.Б. Поштовий індекс та адреса платника	<table border="1"> <tr> <th>Вид платежу</th> <th>Період</th> <th>Сума</th> </tr> <tr> <td>Передплата на «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія» (передплатний індекс — 37634)</td> <td>12 місяців (2021 р.)</td> <td>525,00</td> </tr> </table>	Вид платежу	Період	Сума	Передплата на «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія» (передплатний індекс — 37634)	12 місяців (2021 р.)	525,00
	Вид платежу	Період	Сума					
Передплата на «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія» (передплатний індекс — 37634)	12 місяців (2021 р.)	525,00						
Підпис платника _____ Дата «___» ____ 20__ р.								
КВИТАНЦІЯ	Отримувач платежу: ТОВ «Рекламна агенція «Медичні видання» Код ЄДРПОУ 41031234 Пр UA 063510050000026009643535200 Банк отримувача: АТ «УкрСиббанк» МФО: 351005 Платник: П.І.Б. Поштовий індекс та адреса платника	<table border="1"> <tr> <th>Вид платежу</th> <th>Період</th> <th>Сума</th> </tr> <tr> <td>Передплата на «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія» (передплатний індекс — 37634)</td> <td>12 місяців (2021 р.)</td> <td>525,00</td> </tr> </table>	Вид платежу	Період	Сума	Передплата на «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія» (передплатний індекс — 37634)	12 місяців (2021 р.)	525,00
	Вид платежу	Період	Сума					
Передплата на «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія» (передплатний індекс — 37634)	12 місяців (2021 р.)	525,00						
Підпис платника _____ Дата «___» ____ 20__ р.								

ПЕРЕДПЛАТА НА 2021 РІК!

Здоров'я України®

Шановні читачі!

Передплатити наше видання ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за Каталогом видань України на 2021 р. у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також у редакції за тел. (044) 364-40-28.

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

Передплатний індекс — 37634
Періодичність виходу — 5 разів на рік
Вартість передплати
на 1 номер — 105 грн;
на 6 місяців — 315 грн;
на 12 місяців — 525 грн.

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- ◆ перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку;
- ◆ надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- ◆ вказати адресу доставки примірників.

Наші реквізити:

р/р UA 063510050000026009643535200 в АТ «УкрСиббанк», МФО 351005, код ЄДРПОУ 41031234

Наша адреса: ТОВ «РЕКЛАМНА АГЕНЦІЯ «МЕДИЧНІ ВИДАННЯ»
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.

Телефон відділу передплати (044) 364-40-28(29).

E-mail: podpiska@health-ua.com

Емпірична протигрибкова терапія у дорослих і дітей із фебрильною нейтропенією

Тривала глибока нейтропенія є основним фактором ризику розвитку інвазивного грибового захворювання (ІГЗ) у пацієнтів з онкогематологічною патологією після інтенсивної хіміотерапії та алогенної трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК). У хворих із високим ризиком слід розглянути можливість раннього лікарського втручання до мікробіологічного підтвердження інфекції (E. Goldberg et al., 2008; J. Maertens et al., 2011). Сьогодні доступні клінічні настанови авторитетних американських і європейських організацій, котрі рекомендують проведення емпіричної протигрибкової терапії в осіб з онкогематологічними захворюваннями високого ризику. Пропонуємо короткий огляд основних положень настанов робочої групи з питань інфекційних захворювань (AGIHO) Німецького товариства гематології та медичної онкології (DGHO) й Американського товариства клінічної онкології (ASCO), які стосуються цього напрямку лікування у дорослих і дітей.

Емпірична протигрибкова терапія у дорослих онкохворих: настанови AGIHO/DGHO

Онкологічні пацієнти з нейтропенією мають високий ризик виникнення інфекційних ускладнень, які залежать від ступеня тяжкості та тривалості нейтропенії, клітинної та гуморальної імуносупресії, порушення шкірних і слизових бар'єрів. З виникненням лихоманки невідомого походження у пацієнтів з нейтропенією необхідне своєчасне лікарське втручання, яке базуватиметься на даних доказової медицини. Часто саме лихоманка є єдиною ознакою інфекції в онкохворих, котрі перенесли імуносупресивну хіміотерапію. Так, AGIHO опублікувала настанови щодо діагностики та емпіричного лікування лихоманки невідомого генезу у дорослих пацієнтів з нейтропенією (W.J. Heinz et al., 2017).

Наразі не існує граничного рівня нейтрофілів, за яким би розподіляли пацієнтів із підвищеним ризиком інфікування і смерті та без нього. Проте у більшості рекомендацій і досліджень використовують кількість нейтрофілів <500/мкл або <1000/мкл з прогнозованим зниженням до <500/мкл протягом наступних 2 днів. Схожа ситуація і щодо лихоманки при нейтропенії. Загалом, якщо при пероральному вимірюванні температури тіла одноразово відмічається показник $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$, або $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$, що утримується 1 год чи фіксується при дворазовому вимірюванні за 12 год, або еквівалентні показники отримані при застосуванні іншого методу, це може бути використано для визначення лихоманки у пацієнтів з нейтропенією. Лихоманка може розглядатися як ознака інфекційного ускладнення у разі відсутності інших можливих неінфекційних причин, таких як фебрильна реакція на дію цитокінів, цитотоксичних засобів (наприклад, цитарабіну, блеоміцину) чи гемотрансфузії. Слід враховувати й те, що температура тіла в онкохворих може бути зниженою за рахунок введення знеболюючих чи нестероїдних протизапальних препаратів, метамізолу натрію, преднізолону тощо.

У настановах AGIHO виділяють дві категорії хворих: із стандартним ризиком, у яких нейтропенія триває до 7 днів, та високим ризиком, із тривалістю нейтропенії понад 8 днів. Однак пацієнти з групи стандартного ризику можуть мати характеристики, які обґрунтовують їх перерозподіл до групи високого ризику. Ці особливості представлені критеріями Багатонаціональної асоціації підтримуючої терапії хворих на рак (MASCC). Пацієнти з показником ≥ 21 за критеріями MASCC мають низький ризик ускладненого перебігу інфекції (J. Klastersky et al., 2000).

Що стосується обстеження пацієнтів без симптомів (без лихоманки) з групи високого ризику з глибокою та тривалою нейтропенією, AGIHO рекомендує проводити

визначення (щонайменше 2 рази на тиждень) галактоманану *Aspergillus*. Аналіз крові на β -D-глюкан може розглядатися як альтернативний метод дослідження, однак через високу вартість застосовується рідко. Для обмеженої групи хворих із високим ризиком може бути інформативною полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) на грибові збудники (рекомендація класу C; рівень доказовості III). Однак у пацієнтів, котрі отримують активну системну профілактику проти цвілевих грибів, чутливість цих тестів знижена, тому їх застосування слід розглядати у хворих, які її не отримують (B; II). Перераховані лабораторні тести не мають замінити клінічне, візуалізаційне, ендоскопічне обстеження чи інші мікробіологічні дослідження (B; III).

Основними завданнями при виникненні першого епізоду лихоманки на тлі нейтропенії є виключення неінфекційних причин підвищення температури тіла, визначення вогнища інфекції, ймовірного збудника та оцінка тяжкості запальної реакції для виявлення пацієнтів, котрі потребують інтенсивної терапії. Для цього пацієнтам із фебрильною нейтропенією (ФН) проводять повне клінічне обстеження, базові лабораторні тести (у тому числі аналіз крові на лактат, коагулограму, дослідження газового складу крові для раннього виявлення сепсису), мікробіологічне дослідження (для призначення адекватної антибіотикотерапії), рентгенографію органів грудної клітки (у пацієнтів без респіраторних симптомів), комп'ютерну томографію (КТ, у пацієнтів з респіраторними симптомами). Персистуюча ФН також є показанням для проведення КТ органів грудної клітки.

У пацієнтів із групи високого ризику з ФН, які отримували протигрибкову профілактику активними проти цвілевих грибів агентами та яким не виконували тести на галактоманан *Aspergillus*, β -D-глюкан, ПЛР, для раннього виявлення ІГЗ слід зробити один із цих аналізів (оптимально — тест на галактоманан; B; III).

Згідно з настановами AGIHO, дорослим пацієнтам зі стандартним ризиком призначення емпіричної протигрибкової профілактики не рекомендовано (D; III). Пацієнтам групи високого ризику, які попередньо не отримували протигрибкову профілактику, рекомендована емпірична протигрибкова терапія (активна проти цвілевих грибів) у разі рецидивуючої або персистуючої лихоманки протягом ≥ 96 год, незважаючи на проведення адекватної антибіотикотерапії (A; I). Ця рекомендація також стосується тих хворих, котрі для профілактики перорально приймали ітраконазол без досягнення оптимальної концентрації діючої речовини в плазмі крові (>500 нг/мл), або неактивний проти цвілевих грибів засіб, зокрема флуконазол (B; II). Наразі відсутні дані, що підтверджували б користь переходу на емпіричну

протигрибкову терапію пацієнтів, які отримують протигрибкову профілактику посаконазолом або вориконазолом. Такий перехід може бути виправданим у разі тривалої лихоманки невідомого генезу. Однак у пацієнтів без симптомів ІГЗ, з негативним аналізом крові на галактоманан та цільовою концентрацією посаконазолу або вориконазолу у крові доцільно продовжувати попередню протигрибкову профілактику. За погіршення стану необхідно перейти на внутрішньовенне введення протигрибкового препарату (A; III).

Для емпіричної протигрибкової терапії препаратами вибору є каспофунгін або ліпосомальний амфотерицин В, що активні проти цвілевих грибів. У пацієнтів із підвищеним ризиком ІГЗ, зумовлених цвілевими грибами, які не належать до роду *Aspergillus*, слід віддавати перевагу ліпосомальному амфотерицину В. Дози рекомендованих препаратів для емпіричної протигрибкової профілактики пацієнтів групи високого ризику становлять: каспофунгін — 70 мг в/в у 1-й день терапії, на 2-й день і наступні — 50 мг в/в 1 р/добу; ліпосомальний амфотерицин В — 3 мг/кг маси тіла в/в 1 р/добу.

Емпірична протигрибкова терапія у дітей: настанови ASCO

У 2017 р. групи експертів з педіатричної онкології та інфекційних захворювань ASCO опублікували оновлені настанови щодо ведення дітей з ФН, які хворіють на рак або перенесли ТГСК. Рекомендації ASCO представлені у вигляді відповідей на поширені запитання, які можуть виникнути в онкогематологів при веденні дитини з ФН. Найбільші зміни порівняно з попередніми настановами 2012 р. стосувалися емпіричної протигрибкової профілактики (T. Lehmbecher et al., 2017).

? За якими клінічними параметрами можна розподіляти дітей із ФН на групи високого та низького ризику розвитку ІГЗ?

До групи високого ризику належать хворі на гострий мієлоїдний лейкоз, гострий лімфобластний лейкоз із високим ризиком, із рецидивом гострого лейкозу та діти, які перенесли алогенну ТГСК. Діти, які мають нейтропенію тривалий час або отримують високі дози кортикостероїдів, також належать до групи високого ризику. Решта дітей належать до групи низького ризику ІГЗ (сильна рекомендація, низька якість доказів).

? Які клінічні ознаки, лабораторні чи візуалізаційні методи дослідження можуть вказувати на грибову інфекцію на тлі персистуючої чи рецидивуючої ФН, що не минає після застосування антибіотиків широкого спектра дії?

У пацієнтів групи високого ризику з тривалою наявністю ФН (понад 96 год) не рекомендовано визначати сироватковий галактоманан (слабка рекомендація,

докази середньої якості), β -D-глюкан (сильна рекомендація, низька якість доказів) та виконувати ПЛР (сильна рекомендація, докази середньої якості). Натомість у таких пацієнтів слід розглянути можливість візуалізаційних методів дослідження, зокрема КТ легень (сильна рекомендація, низька якість доказів), у пацієнтів з нелокалізованими симптомами — візуалізацію органів черевної порожнини (слабка рекомендація, низька якість доказів). Рутинне проведення КТ приносних пазух у пацієнтів без локалізованих симптомів не рекомендується (слабка рекомендація, низька якість доказів).

? Коли необхідно розпочинати емпіричну протигрибкову терапію? Які препарати слід використовувати? Коли потрібно припинити прийом протигрибкового препарату?

У пацієнтів групи високого ризику розвитку ІГЗ з тривалою наявністю ФН (понад 96 год), у яких терапія антибіотиками широкого спектра дії неефективна, рекомендована емпірична протигрибкова терапія каспофунгіном або ліпосомальним амфотерицином В (сильна рекомендація, висока якість доказів).

У пацієнтів групи низького ризику розвитку ІГЗ з тривалою наявністю ФН (понад 96 год) емпірична протигрибкова терапія не рекомендується (слабка рекомендація, низька якість доказів).

Обґрунтування. Більшість рекомендацій щодо застосування емпіричної протигрибкової профілактики у дітей з ФН базувалася на настановах для дорослих. Тому вчені ініціювали проведення досліджень у педіатричних пацієнтів. За даними D. Caselli та співавт. (2012), у дітей зі стійкою нейтропенією групи високого ризику розвитку ІГЗ застосування емпіричної протигрибкової терапії каспофунгіном або ліпосомальним амфотерицином В супроводжувалося високою частотою повної відповіді (85,7%). У пацієнтів з низьким ризиком не було виявлено переваги за показниками повної відповіді при застосуванні та незастосуванні протигрибкових засобів. В іншому багатоцентровому рандомізованому відкритому дослідженні J.A. Maertens та співавт. (2010) порівнювали ефективність і безпеку каспофунгін та ліпосомального амфотерицину В як емпіричного протигрибкового лікування дітей зі стійкою ФН. У двох досліджуваних групах отримано зівставні показники ефективності та безпеки. Загальний коефіцієнт успіху емпіричної терапії становив 46,4% для каспофунгін та 32,0% для ліпосомального амфотерицину В. Частота побічних ефектів, пов'язаних із лікуванням каспофунгіном і ліпосомальним амфотерицином В, склала 48,2 та 46,2% (клінічних) і 10,7 та 19,2% (лабораторних) відповідно. Серйозні побічні ефекти виникли у 1,8% хворих, котрі отримували каспофунгін, та у 11,5% — ліпосомальний амфотерицин В.

Таким чином, згідно з сучасними настановами, емпірична протигрибкова терапія показана дорослим і дітям групи високого ризику з ФН. Найвищий рівень доказовості (AI) мають лише два протигрибкові агенти (каспофунгін та ліпосомальний амфотерицин В), що обґрунтовує їх перевагу поряд з іншими протигрибковими засобами.

Підготувала Ілона Цюпа

Матеріал пройшов рецензування медичним редактором.



Для імунокомпрометованих пацієнтів
вибір протигрибкового препарату є дуже важливим

Допоможіть пацієнтам у боротьбі за життя!

МСД допомагає у боротьбі з інвазивними грибковими 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.

*zareєстрована торгова марка Merck Sharp & Dohme Corp. ** zareєстрована 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-ECH-00007. © [2020] ТОВ «МСД Україна». Всі права захищено.