



№ 4 (77) 2022 р.
10 200 примірників*
Передплатний індекс 37634

Онкологія

Гематологія

Хіміотерапія



Доктор медичних наук,
професор
Ірина Крячок

**Лімфома:
проблемні питання
онкологічної допомоги
в умовах воєнного стану**

Читайте на сторінці **10**



Доктор медичних наук
Андрій Шипко

**Організація
онкологічної допомоги:
реалії воєнного часу**

Читайте на сторінці **6**



Кандидат медичних наук
Андрій Безносенко

**Рак нирки:
еволюція медикаментозного
лікування**

Читайте на сторінці **8**



Кандидат медичних наук
Юрій Кондрацький

**Лапароскопічна хірургія:
міфи та реальність**

Читайте на сторінці **14**



Рекомендації

**Новітні рекомендації
Європейського товариства
кардіологів щодо діагностики,
лікування та профілактики
серцево-судинних
захворювань
в онкологічних пацієнтів**

Читайте на сторінці **20**



РІДКІСНЕ, АЛЕ
ЖИТТЕНЕБЕЗПЕЧНЕ
ЗАХВОРЮВАННЯ!

АНОМАЛЬНА КРОВОТЕЧА?
НЕ ЗВОЛІКАЙТЕ!
НАПРАВТЕ ДО ГЕМАТОЛОГА!

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

Набута гемофілія А

ПОСИЛАННЯ:

1. Tiede A., et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. Haematologica 2020, Vol. 105(7): 1791–1801.
2. Escobar M.A., Dyer C.B. J Gerontol Geriatr. 2019; 67: 141–153.
3. Coppola A., et al. Semin Thromb Hemost. 2012; 38: 433–446.
4. Baudo F., et al. Blood. 2012; 120(1): 39–46.

БІЛЬШЕ ІНФОРМАЦІЇ НА САЙТІ:



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

C-ANPROM/UA/FEI/0004



ТАГРІССО РОЗСУВАЄ МЕЖІ МОЖЛИВОГО,
ДЕМОНСТРУЮЧИ БЕЗПРЕЦЕДЕНТНІ РЕЗУЛЬТАТИ
ЛІКУВАННЯ ЯК ПІЗНІХ, ТАК І РАННІХ СТАДІЙ НДРЛ



ТАГРІССО — перший TKI EGFR,

що продемонстрував зниження ризику рецидиву чи смерті **на 80%**
у пацієнтів із НДРЛ (стадія ІВ/ІІ/ІІІА) з мутацією у гені EGFR
після повної резекції пухлини порівняно з плацебо

(BP = 0,20 [99, 12% ДІ: 0, 140,30]; P < 0,001)

НДРЛ — недрібноклітинний рак легень. EGFR — рецептор епідермального фактора росту; ВБП — виживаність без прогресування; ЗВ — загальна виживаність.

1. Інструкція для медичного застосування препарату ТАГРІССО (осимертиніб), затвердженої Наказом МОЗ України №673 від 22.04.2022. Реєстраційне посвідчення № UA/16232/01/01, № UA/16232/01/02, термін дії з 22.04.2022 по 22.04.2027. 2. Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al; FLAURA Investigators. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2018;378(2):113-125. 3. Suresh S. Ramalingam, et al, Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. N Engl J Med 2020; 382:41-50

Коротка інформація щодо медичного застосування препарату ТАГРІССО (осимертиніб) 40, 80 мг.

Склад: діюча речовина: osimertinib; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить: 40 мг або 80 мг осимертинібу. **Фармакотерапевтична група:** Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. **Показання.** Тагірссо як монотерапію застосовують: 1) як ад'ювантну терапію після повної резекції пухлини у дорослих пацієнтів зі стадією ІВ-ІІІА недрібноклітинного раку легень (НДКРЛ), що має мутації рецептора епідермального фактора росту (EGFR): делеції в екзоні 19 або заміну (L858R) в екзоні 21; 2) як терапію першої лінії місцевопоширеного або метастатичного НДКРЛ з активуючими мутаціями EGFR у дорослих пацієнтів; 3) для лікування місцевопоширеного або метастатичного НДКРЛ з позитивним статусом мутації T790M EGFR у дорослих пацієнтів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Не слід застосовувати разом з препаратом Тагірссо звіробій. Тагірссо не слід застосовувати під час вагітності, за винятком випадків, коли клінічний стан жінки вимагає лікування саме осимертинібом. Годування груддю слід припинити під час лікування лікарським засобом Тагірссо. **Побічні реакції.** Більшість побічних реакцій відповідали критеріям 1 або 2 ступеня тяжкості. Найбільш частими побічними реакціями (ПР) були діарея (47 %), висип (45 %), пароніхія (33 %), сухість шкіри (32 %) та стоматит (24 %). Побічні реакції 3 та 4 ступенів тяжкості в цих дослідженнях становили 10 % та 0,1 % відповідно. У пацієнтів, які приймали лікарський засіб Тагірссо у дозі 80 мг на добу, зменшення дози внаслідок ПР було потрібне 3,4 % пацієнтів. Випадки відміни лікарського засобу внаслідок побічної реакції становили 4,8 %. Окремими ПР, які вимагають уваги, в дослідженнях були інтерстиціальна хвороба легень (частота виникнення 1,6 % серед пацієнтів азіатського походження, та 2,5 % у пацієнтів іншого (не азіатського) походження). У більшості випадків після перерви у лікуванні було досягнуто поліпшення стану або одужання. Детальний опис побічних реакцій наведено у повній інструкції для медичного застосування препарату. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована доза становить 80 мг осимертинібу один раз на добу. Пацієнти мають отримувати лікування в ад'ювантному режимі до рецидиву захворювання або розвитку неприємної токсичності. Тривалість лікування більше 3 років не вивчалася. Пацієнти з місцевопоширеним або метастатичним раком легень мають отримувати лікування до прогресування захворювання або розвитку неприємної токсичності. **Побічні реакції.** Зниження апетиту, діарея, висип, свербіж, пароніхія, зменшення кількості лейкоцитів, лімфоцитів, тромбоцитів та нейтрофілів. Повна інформація щодо можливих небажаних явищ при застосуванні препарату Тагірссо див. в Інструкції для медичного застосування. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Потужні індуктори CYP3A4 можуть знижувати вплив осимертинібу. Для отримання більш детальної інформації перед призначенням слід ознайомитись з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Упаковка.** По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери у картонній коробці. Реєстраційні посвідчення UA/16232/01, UA/16232/02, термін дії з 22.04.2022 по 22.04.2027. Текст складено відповідно до Інструкції для медичного застосування препарату ТАГРІССО, затвердженої Наказом МОЗ України №673 від 22.04.2022. Ця інформація для лікарів. Призначена тільки для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах із медичної тематики, а також для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ і лікарів. Якщо у Вас, у Вашого пацієнта, родича було відмічено виникнення побічної реакції чи випадок відсутності ефекту на будь-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/astazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть мову та опцію- «повідомити про побічну реакцію»). Запити, що стосуються медичної інформації, направляйте, будь ласка, за адресою <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть опцію «запит медичної інформації»). Також, запит можна відправити електронною поштою: Ukraine-Medinfo@astrazeneca.com

Тагірссо — торгова марка, власність компанії АстраЗенека.
© AstraZeneca 2017–2022

За повною інформацією звертайтеся до ТОВ «АстраЗенека Україна»:
01033, м. Київ, вул. Сім'ї Прахових, 54, тел. +38 044 391 52 82, факс +38 044 391 52 81.



Недрібноклітинний рак легені: хірургія, молекулярна діагностика та таргетна терапія

30 червня на онлайн-платформі для лікарів Hippocrates Continuing Medical Education відбувся вебінар, присвячений актуальним питанням недрібноклітинного раку легені (НДРЛ), за участю відомих українських вчених. Зокрема, було розглянуто сучасні підходи до діагностики раку легені, виявлення мутацій, важливі аспекти хірургічного втручання, хіміотерапії, таргетної терапії, а також розроблення індивідуального плану лікування хворих.



Онкогематолог Клінічної лікарні «Феофанія» ДУС (м. Київ), кандидат медичних наук Віталій Валерійович Соколов представив доповідь «Радикальна резекція НДРЛ — як досягти максимуму?».

— Вагоме значення для оцінювання ефективності проведеного лікування НДРЛ, та, відповідно, прогнозу захворювання має визначення R-статусу, який демонструє наявність або відсутність залишкової пухлини. На сьогодні актуально залишається така класифікація резидуальних пухлин: Rx — резидуальна пухлина не може бути визначена; R0 — немає резидуальної пухлини; R1 — мікроскопічна резидуальна пухлина; R2 — макроскопічна резидуальна пухлина (J.D. Brierley et al., 2016).

Згідно з пропозицією Міжнародної асоціації з вивчення раку легені (International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC), про R0-статус свідчить наявність вільних від пухлинного росту країв резекції, проведення систематичної або специфічної до частки легені лімфодисекції, відсутність екстракапсулярного росту в лімфатичних вузлах, які були видалені окремо, або у краях резектованої легені та наявність неураженого найвищого видаленого лімфатичного вузла (R. Rami-Porta et al., 2005).

Що стосується систематичної лімфодисекції, то, згідно з міжнародним консенсусом, вона передбачає проведення *en bloc* резекції медіастинальної жирової клітковини із лімфатичними вузлами або як альтернативу — дисекції лімфатичних вузлів щонайменше 3 зон із обов'язковим включенням лімфовузлів зони 7, а також виконання відцентрової дисекції лімфатичних вузлів кореня легені й інтралегеневих лімфатичних вузлів з метою визначення радикальності (P. Goldstraw et al., 1997). Критеріями нерадикальної лімфодисекції є наявність пухлини в краях резекції, екстракапсулярне поширення пухлини у лімфатичних вузлах, що видалені окремо, або в краях резекції основної пухлини, не видалені повністю уражені лімфатичні вузли та позитивний результат цитологічного дослідження плевральної або перикардальної рідини (R. Rami-Porta et al., 2005). Якщо краї резекції мікроскопічно вільні від пухлини, але є один із таких факторів, як-от інтраопераційне видалення лімфатичних вузлів було менш ретельним, ніж систематична або специфічна до частки легені лімфодисекція, найвищий видалений медіастинальний лімфатичний вузол є ураженим, бронхіальний край резекції містить карциному *in situ* або результат цитологічного дослідження лаважу плеври позитивний, резекція вважається сумнівною.

Важливе значення має наявність клітин карциноми у рідинах організму. Так, K. Kadota та співавт. (2015) продемонстрували негативний вплив поширення карциноми дихальними шляхами (Spread Through Air Spaces, STAS) на частоту рецидивів і тривалість життя пацієнтів з аденокарциномою легень ранніх стадій. Проте, на відміну від бронхіального слизу, плевральної та перикардальної рідини, лімфатичних судин тощо, поширення клітин карциноми в межах дихальних шляхів на сьогодні не відображене у класифікації TNM. Окрім цього, перспективним є визначення клітин карциноми у крові. Зокрема, сьогодні активно вивчається прогностичне значення та доцільність включення рідинної біопсії в комплекс обстежень для стадіювання раку (M. Yang et al., 2018).

Таким чином, радикальна резекція — дещо більше, ніж резекція легені. Вона передбачає мінімально допустиме видалення лімфатичних вузлів та є найкращим способом хірургічного лікування НДРЛ, що підтверджено у багатьох дослідженнях.



Генетик Клінічної лікарні «Феофанія» ДУС (м. Київ) Дмитро Олександрович Шапочка розповів про діагностику мутацій гена рецептора епідермального фактора росту (EGFR) при НДРЛ.

— Наявність ознак залозистого або плоскоклітинного диференціювання за результатами морфологічного дослідження дає змогу класифікувати НДРЛ як аденокарциному або плоскоклітинний рак відповідно. Проте часто чіткі диференціальні ознаки окремого підтипу НДРЛ відсутні. У такому разі діагноз може бути уточнений з допомогою імуногістохімічного (ІГХ) дослідження. Так, у роботі F.D.C. Bernardi та співавт. (2018) ІГХ дослідження дало змогу підтвердити морфологічно встановлений діагноз аденокарциноми легень у 84,5% випадків, діагноз НДРЛ, ймовірно, аденокарцинома — у 67,5%, плоскоклітинний рак — у 88,9% та НДРЛ, ймовірно, плоскоклітинний рак — лише у 54,0% випадків.

Як відомо, мутації онкогенів найчастіше виявляють саме при аденокарциномі легень. Зокрема, приблизно у четвертій частині пацієнтів з аденокарциномою виявляють мутації EGFR. Найпоширеніші мутації гена EGFR при НДРЛ — делеції в екзоні 19 та точкові мутації в екзоні 21 (L858R) — є чутливими до лікування інгібіторами тирозинкінази (ІТК). Що стосується мутацій

в екзоні 20, то вони здебільшого вважаються нечутливими до такої терапії. В осіб європейської раси мутації EGFR спостерігають у близько 15% випадків НДРЛ, тоді як у українських пацієнтів — у 20%. При цьому поширеність мутацій у гені EGFR у хворих на НДРЛ жінок є статистично достовірно вищою, ніж у чоловіків (33,9 проти 8,2% відповідно; Я.В. Шпарик та ін., 2020).

Виявити мутації EGFR сьогодні можна за допомогою методів полімеразної ланцюгової реакції або секвенування нового покоління (NGS). Набуває поширення метод визначення циркулюючої ДНК пухлини в крові. Зокрема, дослідження альтернативного виду матеріалу слід розглядати при негативному чи сумнівному результаті первинного тестування. Такий підхід сприятиме найкращому відбору пацієнтів, яким показане таргетне лікування.

Відомо, що мутації T790M є основним механізмом формування набутої резистентності до терапії анти-EGFR ІТК першого та другого покоління. У цьому аспекті перевага надається застосуванню осимертинібу у 2-й лінії лікування порівняно з хіміотерапією (ХТ), що дозволяє покращити медіану загальної виживаності (ЗВ) таких пацієнтів (10,1 проти 4,4 міс) і знизити відносний ризик розвитку метастазів у центральній нервовій системі на 68% (T.S. Mok et al., 2017). Тестування на наявність мутації T790M рекомендовано розпочинати із дослідження плазми крові, при отриманні негативного результату розглядають можливість повторної біопсії. Якщо результат одного із зазначених досліджень позитивний — T790M-статус вважається позитивним (рис. 1; D.S. Ettinger et al., 2019).

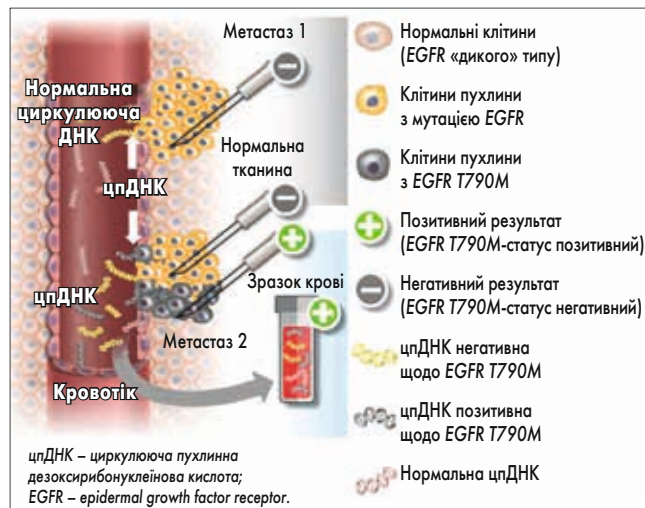


Рис. 1. Дослідження плазми крові з метою виявлення мутації EGFR T790M

Що стосується вибору матеріалу для дослідження, то розбіжності у статусі мутації EGFR первинної пухлини та відповідних метастазів зустрічаються рідко. Враховуючи домішки лімфоїдних клітин, вищий ризик отримання хибнонегативного результату існує при аналізі зразків, взятих із лімфатичного вузла пацієнта з метастатичним раком легені. Таким чином, при виборі матеріалу для дослідження перш за все потрібно враховувати якість самих зразків, а не локалізацію пухлини. Одним із критичних моментів вибору стратегії тестування є кількість матеріалу. Зокрема, якщо вона невелика — доцільно розпочинати діагностику із проведення NGS.



Про еволюцію таргетної терапії при НДРЛ проінформував завідувач відділення хіміотерапії КНП ЛОР «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр», кандидат медичних наук, доцент Ярослав Васильович Шпарик.

— Рак легені є основною причиною смерті від онкологічних захворювань у світі та Україні. Протягом року після встановлення діагнозу від раку легені помирає близько 60% пацієнтів, що є одним із найнесприятливіших показників річної летальності. З урахуванням високої смертності, за кількістю пацієнтів, які перебувають на обліку, рак легені посідає 11-те місце (GLOBOCAN 2020; Національний канцер-реєстр України, 2019–2020).

Проривом у лікуванні НДРЛ стало застосування таргетної терапії, яка дозволила збільшити медіану ЗВ пацієнтів з метастатичним НДРЛ, а саме з аденокарциномою, і наявністю геномних порушень порівняно зі стандартною терапією. Так, у дослідженні M.G. Kris та співавт. (2014) медіана ЗВ у пацієнтів без геномних порушень складала 2,1 року, з наявністю порушень і без таргетного лікування — 2,4 року, а у пацієнтів з геномними порушеннями, які отримували таргетну терапію, — 3,5 року.

Сьогодні рекомендовано застосовувати диференційований підхід до вибору 1-ї лінії лікування поширеного НДРЛ, що забезпечується попередньо проведеним молекулярним тестуванням з метою виявлення тих чи інших мутацій та оцінкою PD-L1

статусу. Виділяють три покоління ІТК: перше — ерлотиніб і гефітиніб, друге — афатиніб і дакомітиніб та третє — осимертиніб. Відомо, що при застосуванні ІТК першого покоління відбувається зворотне інгібування EGFR; здатність цих препаратів проникати через гематоенцефалічний бар'єр є мінімальною. Пряме порівняння не дало змоги виявити істотної різниці у виживаності без прогресування (ВБП) пацієнтів, які отримували ерлотиніб або гефітиніб для лікування поширеного EGFR-позитивного НДРЛ. Так, медіана ВБП у дослідженні CTONG складала 13,0 проти 10,4 міс (p=0,108) для ерлотинібу та гефітинібу відповідно. При цьому 64,8% пацієнтів приймали ці препарати у 1-й лінії лікування (J.J. Yang et al., 2017). Зіставні результати були отримані й у дослідженні WJOG, у якому препарати призначали після попередньої ХТ (медіана ВБП складала 10,0 проти 8,3 міс; p=0,424 для ерлотинібу та гефітинібу відповідно; Y. Urata et al., 2016).

Препарат другого покоління афатиніб порівнювали з гефітинібом у 1-й лінії терапії пацієнтів із НДРЛ та мутаціями EGFR у дослідженні LUX-Lung 7. При оцінюванні медіани ВБП було отримано незначну, проте статистично достовірну різницю на користь афатинібу (медіана ВБП складала 11,0 проти 10,9 міс; p=0,017). Застосування ще одного препарату другого покоління — дакомітинібу — дозволило подовжити медіану ВБП до 14,7 міс проти 9,2 міс у пацієнтів, що отримували гефітиніб (p<0,0001; Y.L. Wu et al., 2017).

Осимертиніб — незворотний інгібітор тирозинкінази EGFR третього покоління, створений для таргетної терапії поширеного НДРЛ з мутацією EGFR, який чинить вплив у тому числі і на резистентну мутацію T790M та проявляє мінімальну активність проти EGFR немутованого дикого типу. Застосування осимертинібу в 1-й лінії терапії поширеного EGFR-позитивного (делеції екзона 19 або L858R) НДРЛ порівняно з ерлотинібом або гефітинібом значно покращує виживаність, що було продемонстровано у дослідженні FLAURA (медіана ВБП складала 18,9 проти 10,2 міс відповідно; p<0,0001; J.C. Soria et al., 2018).

Слід зауважити, що застосування осимертинібу в 1-й лінії терапії поширеного EGFR-позитивного НДРЛ — перша та єдина терапія, що забезпечує медіану ЗВ понад 3 роки. Так, 3-річна ЗВ становить 54% у разі використання осимертинібу порівняно з 44% для ерлотинібу або гефітинібу (S.S. Ramalingam et al., 2020).

Відповідно до настанов Національного онкологічного мережі США (NCCN) та Європейського товариства медичної онкології (ESMO), осимертиніб є препаратом вибору для 1-ї лінії терапії пацієнтів з метастатичним EGFR-позитивним НДРЛ (найвища категорія рекомендації — 1; NCCN, 2022; D. Planchard et al., 2018).

У дослідженнях FLAURA та AURA показано високу терапевтичну ефективність осимертинібу як у 1-й лінії терапії пацієнтів з НДРЛ і драйверними мутаціями у гені EGFR, так і у хворих із мутацією резистентності T790M, які раніше отримували ІТК першого покоління (S. Inman et al., 2017).

Проте потрібно пам'ятати, що швидке прогресування захворювання та смерть, поганий функціональний статус, погана працездатність, що може бути спричинена наявністю метастазів у мозку, а також вибір пацієнта, є тими факторами, які у 30–50% випадків унеможливають застосування будь-якого системного лікування 2-ї лінії при НДРЛ (T. Vávala et al., 2016; J. Roepert et al., 2018). Окрім цього, чинником, який заважає пацієнтам отримувати осимертиніб у 2-й лінії лікування, є складнощі виявлення мутації T790M (J. Roepert et al., 2018).

Нещодавно було представлено результати подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження III фази ADAURA, у якому вивчали застосування осимертинібу як ад'ювантної терапії у пацієнтів з НДРЛ IB–IIIA стадії після радикального хірургічного втручання та за наявності EGFR-мутації. Так, порівняно із плацебо, осимертиніб знижував ризик розвитку рецидиву або смерті на 80% у пацієнтів з EGFR-позитивним НДРЛ IB–IIIA стадії у разі використання після повної резекції пухлини. Дворічна ВБП при застосуванні осимертинібу становила 89%, плацебо — 52%. Ад'ювантна терапія осимертинібом знижувала ризик розвитку віддалених метастазів, у тому числі у центральній нервовій системі (рис. 2; Y.L. Wu et al., 2020).

Продовження на стор. 4.

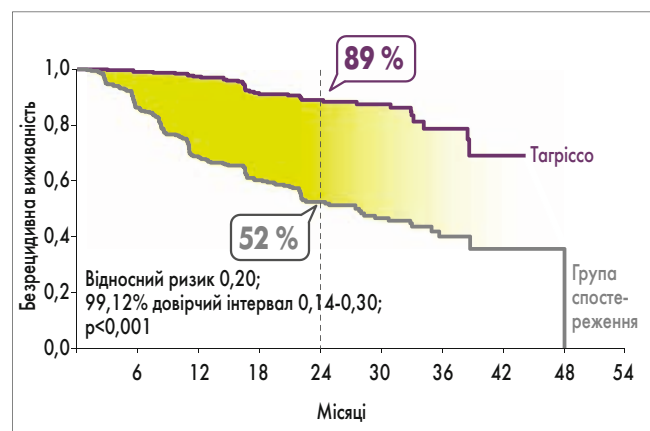


Рис. 2. Дослідження ADAURA: осимертиніб порівняно з плацебо знижує ризик рецидиву або смерті на 80% у пацієнтів із НДРЛ (стадія IB/II/IIIA) та EGFRm після повної резекції пухлини (Y.-L. Wu et al., 2020)

Недрібноклітинний рак легені: хірургія, молекулярна діагностика та таргетна терапія

Продовження. Початок на стор. 3.

Таким чином, ключову роль у визначенні тактики лікування при поширеному НДРЛ відіграють результати молекулярно-генетичного тестування. Монотерапія осимертинібом дозволяє досягти медіани ВБП і ЗВ 18,9 та 38,6 міс відповідно й характеризується сприятливим профілем безпеки. Застосування осимертинібу в 1-й лінії терапії при поширеному *EGFR*-позитивному НДРЛ є пріоритетною опцією відповідно до рекомендацій NCCN та ESMO. При цьому лише 3 з 10 пацієнтів з поширеним НДРЛ матимуть можливість отримати осимертиніб у 2-й лінії лікування.



Онкогторакальний хірург Міської клінічної лікарні № 4 м. Дніпро, доктор медичних наук, доцент Олександр Анатолійович Суховерша розповів про історію проблеми, сучасні підходи до лікування хворих на НДРЛ із рідкісними мутаціями *EGFR* та власний досвід таргетної терапії пацієнтів з інсерцією в 20 екзоні *EGFR*.

— Протягом останніх десятиліть рак легені залишається ключовою причиною смерті пацієнтів онкологічного профілю, спричиняючи близько 1,5 млн смертей щорічно. Близько 80-85% випадків раку легені становить НДРЛ. Онкогенним драйвером розвитку раку легені, особливо НДРЛ, часто є гіперактивація рецептора епідермального фактора росту.

Донедавна найпоширенішими мутаціями *EGFR* при НДРЛ вважалися точкова мутація *L858R* в 21 екзоні (38%) та делеції в 19 екзоні (46%). Інші виявлені мутації гена *EGFR* (*S768I*, *L861Q*, *G719X*, *Ex20Ins*) склали в цілому не більше 10-15% і саме тому називалися рідкісними. Однак ці дані були отримані на основі використання методу полімеразної ланцюгової реакції, який вирізняється певною вибірковою фіксацією тих генетичних змін, що вивчаються, і часто «ігнорує» супутні мутації гена, тим самим плутаючи картину поширеності різноманітних молекулярних подій та результати уже завершених клінічних досліджень. На сьогодні для ідентифікації молекулярних змін застосовується NGS-технологія, яка демонструє наявність щонайменше 200 варіантів мутацій, причому на «класичні» *Del 746* (19 екзон) і *L858R* (21 екзон) припадає лише по 28% (С. Meador et al., 2021). Відтак, «рідкісні» мутації виявляються уже не такими рідкісними, бо складають до 44% від загальної кількості (за даними Національного інституту раку США). Серед цієї надзвичайно строкатої групи мутацій найбільш важливою з біологічної та клінічної точки зору є інсерція у 20 екзоні, яка складає 23-43% від кількості «рідкісних форм», або до 20% від усіх мутацій *EGFR*.

Протягом усього періоду розвитку таргетної терапії *EGFR*-позитивного НДРЛ зверталася увага на «класичні» варіанти мутацій у 19 і 21 екзонах та мутації резистентності *T790M* у 20 екзоні. На цьому шляху були досягнуті визначні успіхи, пов'язані насамперед із впровадженням ІТК третього покоління — осимертинібу. Водночас лікування НДРЛ з «рідкісними» мутаціями, насамперед — випадків з інсерцією у 20 екзоні, залишається практично не вирішеним завданням, і ці варіанти раку розглядаються як первинно резистентні. Чому так складно розробити підходи до лікування НДРЛ з інсерціями в 20 екзоні? Основна причина — це величезне різноманіття варіантів цих мутацій, яких зараз налічується більше 40. Серед них є складні мутації, в тому числі й у позаклітинному домені *EGFR* (2-15 екзон). Можливі подвійні мутації у 20 екзоні: одночасно *EGFR* та *Her-2-neu* (М.Е. Arcila et al., 2012). Біологія цих мутацій схожа, а відтак таргетні препарати часто впливають одночасно на обидві мутації. Однак спектр, набір варіантів молекулярних мутацій *EGFR* набагато ширший, ніж *Her-2-neu*, що, безумовно, позначається на ефективності лікування.

У чому причина резистентності інсерції в 20 екзоні до наявних ІТК *EGFR*? Причина — в локалізації та структурі мутації. Тривимірне структурне моделювання передбачає, що ці мутації по-різному впливають на зв'язування з ІТК *EGFR*. 20 екзон *EGFR* містить спіраль альфа-С, за якою йде петля Р. Під час інсерції 20 екзона конформація спіралі альфа-С та Р-петлі змінюється, що призводить до стеричної перешкоди та звуження кишені зв'язування з ІТК. Найбільш пошкоджуючі мутації «гарячих точок» найчастіше виникають віддалено від С-спіралі і складають 80-90% усіх інсерцій 20 екзона.

Це ще раз підкреслює важливість і складність розроблення адекватної й ефективної терапії для пухлин із рідкісними мутаціями *EGFR* у цілому та інсерцією в 20 екзоні зокрема. Саме тому дослідження і зосереджені на простішому завданні — підходах до терапії лише випадків з інсерцією в 20 екзоні. За умови досягнення успіхів при лікуванні цієї групи пацієнтів, у тому числі за рахунок «програмованих» ліків, що створюються на теоретичних базисах, можливе поширення підходів на інших представників рідкісних мутацій *EGFR*.

Перші спроби лікування НДРЛ з інсерціями в 20 екзоні *EGFR* здійснено 2016 року, коли були застосовані препарати другого покоління білка теплового шоку 90 (HSP90) — люмінеспіб (AUY922), ганетеспіб, ганетеспіб з обмеженим клінічним ефектом (ORR — 17%). У 2018 році схожі результати були отримані при введенні позитивіну (ORR — 15%) — ІТК, який ковалентно

та незворотно пригнічує *EGFR* та *Her-2-neu* (NCT03318939, ZENITH20). Відомі також безуспішні спроби використання моноклональних антитіл: цетуксимабу, нецитумабу, бевацизумабу. У цьому ж 2018 році перші клінічні успіхи в лікуванні хворих на НДРЛ з інсерцією у 20 екзоні були продемонстровані при застосуванні ІТК *EGFR* III покоління осимертинібу (Z. Piotrowska et al., 2020; R. Salvaggi, 2022).

Осимертиніб можна розглядати як один з основних таргетних препаратів для лікування пухлин з інсерцією в 20 екзоні. Ключовою перевагою осимертинібу є його широке терапевтичне вікно щодо різноманітних мутативних варіантів *EGFR*, включно з інсерціями в 20 екзоні. Це відображається в результатах досліджень *in vitro* (38789-803), які дали експериментальне обґрунтування виключних можливостей осимертинібу порівняно з іншими ІТК першого-другого покоління. В аналогічних дослідженнях (885-96) визначено чутливі до осимертинібу варіанти молекулярних мутацій (*D770_N77* та *V769_D770*).

Осимертиніб був першим препаратом, ефективність якого продемонстрована в клінічній практиці та маломасштабних дослідженнях. Зокрема, Y. Qin та співавт. проаналізували молекулярну структуру у близько 25 тис. пацієнтів з НДРЛ і мутацією *EGFR* та виявили 547 випадків мутацій з інсерцією в 20 екзоні. 65 пацієнтів отримували лікування ІТК: ІТК першого покоління — 51 хворий; афатиніб — 10 пацієнтів; позитиніб — 12 хворих та осимертиніб — 22 пацієнти. Серед 65 хворих, які лікувалися ІТК, 15 отримували щонайменше 2 ІТК послідовно. Найкращі результати у 2-й лінії терапії продемонстрував осимертиніб (Y.R. Qin et al., 2020).

Ефективність і прийнятний профіль безпеки осимертинібу у дозі 80 мг для лікування НДРЛ з рідкісними мутаціями *EGFR* були продемонстровані у дослідженні KCSG-LU15-09, у якому взяли участь 36 пацієнтів, 22% із них мали мутацію *S768I* в 20 екзоні. Відповідно до отриманих результатів редукція пухлини спостерігалась у 38% пацієнтів, а медіана ВБП у цій групі склала 12,3 міс (J.H. Cho et al., 2020).

На підставі експериментальних обґрунтувань і даних клінічних спостережень осимертиніб на сьогодні входить до основних таргетних препаратів, які вивчають у клінічних дослідженнях, пов'язаних з інсерцією в 20 екзоні. Так, 3 з 11 рандомізованих досліджень щодо інсерції в 20 екзоні ґрунтуються на застосуванні осимертинібу. Триває рандомізоване дослідження II фази ECOG-ACRIN 5162, присвячене вивченню ефективності осимертинібу в дозі 160 мг при лікуванні НДРЛ з мутаціями в 20 екзоні. У дослідження включено 21 пацієнта, з них 15 жінок. Відповідно до отриманих результатів у 1 пацієнта зареєстрована повна відповідь на лікування, у 4 — часткова, у 12 (60%) пацієнтів — стабілізація захворювання. Частота об'єктивної відповіді становила 25%, а медіана ВБП — 9,7 міс (Z. Piotrowska et al., 2020).

На сьогодні в групу препаратів, які демонструють відносно високу ефективність у лікуванні НДРЛ з інсерціями в 20 екзоні, також входять амівантамаб та мобоцетиніб (ТАК-788), які не зареєстровані в Україні. Терапія амівантамабом у пацієнтів з НДРЛ та інсерцією в 20 екзоні після прогресування на тлі прийому препаратів платини дозволила досягти медіани ВБП 8,3 міс, а рівень об'єктивної відповіді на неї склав 40% (K. Park et al., 2021). Медіана ВБП на фоні прийому мобоцетинібу становила 7,3 міс, медіана ЗВ — 24,0 міс, а тривалість відповіді на терапію — 17,5 міс (C. Zhou et al., 2021). Варто зауважити, що на досягнення ефекту від лікування має вплив і варіант

інсерції в 20 екзоні. Найкращі результати терапії мобоцетинібом спостерігаються при варіантах інсерції *ASV*, *SVD* та *NPH*.

Продовжуються клінічні дослідження нових препаратів і схем лікування: тарлокситинібу (RAIN-701), CLN-081, осимертинібу (NCT034114814, NCT03191149), комбінацій афатиніб + цетуксимаб (BDTX-189), осимертиніб + нецитумаб (NCT02496663), JMT101 + осимертиніб або афатиніб (NCT044483789) та ін.

Таким чином, пацієнти з інсерцією в 20 екзоні гена *EGFR* становлять гетерогенну групу щодо мутацій і можливостей лікування. Єдиним варіантом лікування пацієнтів з НДРЛ та інсерцією в 20 екзоні гена *EGFR* в Україні на сьогодні є використання осимертинібу.

На завершення доповіді О.А. Суховерша представив клінічні випадки із власної практики застосування осимертинібу.

Клінічний випадок 1

Хвора Б., 1969 р.н., перебуває під спостереженням в онкогторакальному центрі МКЛ № 4 з березня 2016 р.

Клінічний діагноз: недрібноклітинний неплоскоклітинний рак нижньої частки правої легені урТ2а урN0 M0 G2 ІВ стадії, після радикальної операції (13.03.2016 — нижня лобектомія справа з МЛЕ). Результати патогістологічного та ІГХ досліджень: помірно-диференційована папілярна аденокарцинома. Ад'ювантне лікування хворій не пропонувалося. У травні 2019 р. були виявлені метастази у надключичних лімфатичних вузлах справа (патогістологічне + ІГХ дослідження: метастази помірнодиференційованої аденокарциноми із заміщенням до 95%). Молекулярне дослідження зразків метастазів показало наявність інсерції в 20 екзоні гена *EGFR*; мутації генів *ALK*, *ROS1* не виявлено; визначалася слабо-позитивна (>1%) експресія PD-L1).

Хворій у 2019 р. проведено 6 курсів поліхіміотерапії (карбоплатин + пеметрексед) з подальшою дистанційною гамма-терапією (сумарна вогнищева доза 40 Гр на ділянку середостіння та 40 Гр на праву надключичну ділянку). У червні 2020 р. хвора прогресувала — виявлені численні метастази в обох легенях. З 06.07.2020 р. пацієнтка отримувала таргетну терапію ІТК третього покоління осимертинібом (Таргіссо) у дозі 80 мг/добу впродовж перших 6 міс із подальшим переходом на 160 мг/добу. Завдяки призначенню такої схеми лікування вдалося досягти стабілізації захворювання через 3 міс (-8% за шкалою RECIST 1.1) та регресування пухлини через 12 міс (-39% за шкалою RECIST 1.1). Серед побічних явищ відмічали слабкість 1 ступеня, яка була наявна протягом усього лікування, та діарею 1 ступеня (періодично). Серйозні небажані ефекти не були зареєстровані.

У березні 2021 року пацієнтка захворіла на COVID-19 (30% ураження легень за даними мультиспіральної комп'ютерної томографії), у зв'язку з клінічним станом була госпіталізована й отримувала патогенетичне лікування, гормоно- та антибіотикотерапію. Протягом лікування від COVID-19 прийом осимертинібу у дозі 160 мг/добу не припиняла. Відмічена позитивна динаміка, і хвора продовжила амбулаторне лікування. Через 16 міс таргетної терапії було зафіксоване прогресування хвороби (+17% за шкалою RECIST 1.1 та нові вогнища, лівобічний гідроторакс), прийом осимертинібу було припинено.

Враховуючи дані молекулярного тестування, хворій було рекомендовано проведення хіміоімунотерапії (карбоплатин + паклітаксел/атезоліумаб). З квітня по липень 2022 р. пацієнтка отримала 4 курси хіміоімунотерапії, вдалося досягти стабілізації захворювання (-10% за шкалою RECIST 1.1). Загальна тривалість лікування складає 75 міс, воно продовжується.

Клінічний випадок 2

Хвора Б., 1956 р.н., перебуває під спостереженням з грудня 2020 р.

Клінічний діагноз: недрібноклітинний неплоскоклітинний рак верхньої частки правої легені урТ2а урN2 M0 G2 ІІА стадії, після радикальної операції (17.12.2020 — верхня лобектомія справа з МЛД). Результати патогістологічного + ІГХ досліджень: аденокарцинома помірно- та низькодиференційована, з метастазами в 1 з 3 бронхопульмональних та у 6 з 8 середостінних лімфатичних вузлів.

Хворій проведено 4 курси ад'ювантної поліхіміотерапії (пеметрексед + карбоплатин). У липні 2021 р. виявлено прогресування хвороби: метастази в обох легенях і внутрішньогрудних лімфатичних вузлах. Молекулярне дослідження операційних зразків показало наявність інсерції в 20 екзоні та делецію в 19 екзоні гена *EGFR*, мутації гена *ALK* не виявлено. З вересня 2021 р. отримує таргетну терапію осимертинібом (Таргіссо) у дозі 80 мг/добу. Призначення цієї схеми дозволило досягти повного регресування метастазів пухлини у легенях і внутрішньогрудних лімфатичних вузлах, що утримується вже впродовж 8 міс (рис. 3). На сьогодні загальна тривалість лікування становить 30 міс, воно триває.

На завершення заходу відбулося жваве обговорення актуальних питань, що були висвітлені у доповідях. Зокрема, було підкреслено високу терапевтичну ефективність осимертинібу у пацієнтів з НДРЛ із мутаціями *EGFR* та метастазами у головному мозку.

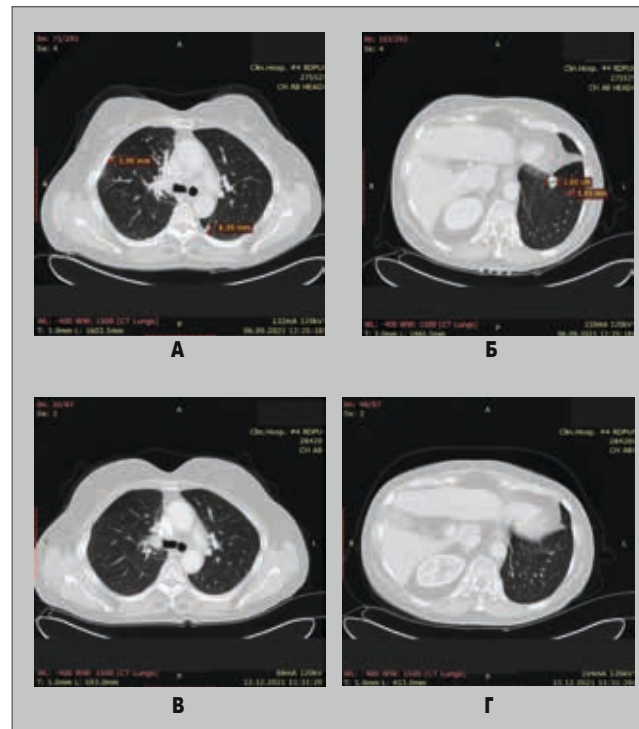
Підготувала **Ольга Гуйванюк**

Рис 3. Комп'ютерна томографія. Динаміка стану пацієнтки під час таргетної терапії: А, Б — метастази у легенях, що виникли через 8 міс після операції; В, Г — повне регресування метастазів через 3 міс терапії

З М І С Т

ОНКОГЕМАТОЛОГІЯ

Лімфома: проблемні питання онкологічної допомоги в умовах воєнного стану
А.Ф. Шипко, І.А. Крячок, І.Б. Титоренко та ін. 10-11

Лікування лімфоми Ходжкіна: інноваційна терапія із застосуванням брентуксимабу ведотину
І.А. Крячок, І.Б. Титоренко, Т.В. Каднікова та ін. 23-25

ГЕМАТОЛОГІЯ

Набута гемофілія типу А: особливості діагностики та лікування 15

ОНКОЛОГІЯ

Недрібноклітинний рак легені: хірургія, молекулярна діагностика та таргетна терапія
В.В. Соколов, Д.О. Шапочка, Я.В. Шпарик та ін. 3-4

Місцево-рецидивуючий нерезектабельний або метастатичний потрійний негативний рак грудної залози: ефективність пембролізумабу у комбінації з хіміотерапією у раніше не лікованих пацієнтів
За оновленими результатами рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження III фази KEYNOTE-355
J. Cortes, H.S. Rugo, D.W. Cescon et al. 13

Рак молочної залози: гістологія та молекулярна патологія
О.М. Сулаєва 17

Ендокринотерапія при раку молочної залози: сучасні варіанти лікування та шляхи профілактики побічних ефектів у світлі міжнародних рекомендацій
О.С. Зотов 19

Скринінг раку легені під час пандемії COVID-19
Звіт групи експертів CHEST 26-27

Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Остеосаркома»
Затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я України від 20 червня 2022 року № 1050 28-33

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Лапароскопічна хірургія: міфи та реальність
Ю.М. Кондрацький, О.Ю. Добржанський, А.В. Колесник та ін. 14

Новітні рекомендації Європейського товариства кардіологів щодо діагностики, лікування та профілактики серцево-судинних захворювань в онкологічних пацієнтів 20-21



ПРАГНЕМО ПОДОЛАТИ РАК РАЗОМ

Takeda
ONCOLOGY



ТОВ «Такеда Україна»:
03110, м. Київ, вул. Солом'янська, 11
тел.: (044) 390 0909, www.takeda.ua
UA/ADC/0418/0021(1)



НОВИНИ МОЗ

Національний інститут раку
буде реорганізовано
в державне некомерційне підприємство

Кабінет Міністрів України на своєму засіданні ухвалив розпорядження «Про погодження реорганізації Національного інституту раку» (НІР).

До сьогодні НІР функціонував в організаційно-правовій формі державної установи. Однак заклади охорони здоров'я, які існують у формі бюджетних установ, не мають достатнього рівня самостійності, щоб забезпечити гнучку орієнтацію на потреби пацієнтів, оновлення матеріально-технічної бази, мотивацію працівників тощо. Власне статус бюджетних установ обмежує медичні заклади в можливості самостійного визначення цілей і пріоритетів для використання фінансування, а прийняття рішень з питань поточного управління та діяльності закладу є значною мірою забюрократизованими.

Для забезпечення закладу охорони здоров'я фінансової стабільності та управлінської самостійності МОЗ запропонувало змінити організаційно-правову форму закладів з державної установи на державне некомерційне підприємство. Таке рішення дозволяє медичному закладу:

- самостійно затверджувати структуру та штатний розпис;
- визначати шляхи використання отриманих за договором коштів; кошти, які надходять на розрахунковий рахунок, більше не зв'язані казначейськими процедурами та можуть переноситися на наступний рік;
- гнучкіше надавати платні послуги;

- самостійно встановлювати розмір оплати праці своїх працівників, а також системи мотивації співробітників у колективному договорі.

Важливо, що окрім ефективного використання наявних фінансових та інших ресурсів НІР після реорганізації в державне некомерційне підприємство також зможе укладати договори за Програмою медичних гарантій з Національною службою здоров'я України (НСЗУ).

Нагадаємо, що у разі укладання медзакладом договору з НСЗУ держава гарантує надання у таких закладах громадянам необхідних їм медичних послуг і лікарських засобів (що передбачені Програмою медичних гарантій), повністю оплачуючи їх з державного бюджету згідно з встановленими тарифами.

Лікарські засоби та обладнання на 2022 рік закуплені на 90%. Постачання ліків, придбаних у 2022 році, триває. При цьому на деякі групи медпрепаратів, як, наприклад, доросла та дитяча онкологія, постачання ліків прискорюють, щоб не допустити їх дефіциту у медичних закладах. Це дозволить безперервно забезпечувати пацієнтів необхідними лікарськими засобами що вкрай важливо в умовах війни.

<https://moz.gov.ua>

Організація онкологічної допомоги: реалії воєнного часу



Повномасштабна війна в нашій країні стала, без перебільшення, найважчим випробуванням за всю історію її незалежного існування. Бойові дії вплинули на всі сфери життя українців, а сума збитків, нанесених інфраструктурі України в ході війни, складає вже мільярди доларів. Одночасно з руйнівним впливом на інфраструктуру й економіку країни війна, з одного боку, збільшила потребу в послугах з охорони здоров'я, а з іншого – зменшила здатність системи надавати ці послуги, особливо в зонах активних бойових дій. Так, деякі медичні заклади, зокрема на окупованих територіях, зруйновані, тоді як інші переповнені пацієнтами. Останній факт також пов'язаний із внутрішньою міграцією населення, вимушеного шукати безпечніше місце проживання. Незважаючи на бойові дії, в 2022 р. Україна продовжує вибудовувати систему онкологічної допомоги. Про організацію лікувального процесу під час воєнного стану розповів виконувач обов'язків директора Національного інституту раку (м. Київ), доктор медичних наук Андрій Федорович Шипко.



Шановний Андрію Федоровичу, розкажіть, будь-ласка, як вплинула війна на роботу Національного інституту раку? Чи відновив інститут роботу в повному масштабі?

— З перших днів війни Національний інститут раку продовжував працювати, не зупиняючись ні на секунду. Всі наші лікарі на місцях, трудяться й продовжують трудитися згідно з розкладами. І я радий сказати, що пацієнти всіх відділень отримують лікування в плановому порядку. З 24 лютого наш колектив був змушений переналаштувати систему роботи та перезапустити всі процеси, з чим ми успішно впоралися, справцювавши, як єдина команда. Дуже вдячний волонтерам та всім, хто відгукнувся, надавав і зараз продовжує надавати допомогу і в харчуванні, і в енергозабезпеченні.

Ключовим нашим завданням було і є працювати і задовольняти потреби інституту у всьому необхідному для продовження надання високоспеціалізованої медичної допомоги нашим пацієнтам. Наші персонал і пацієнти мають перебувати в безпеці, спокійно працювати й лікуватися. Ми організували укриття для людей, забезпечили їх теплом, їжею та водою, світлом. Скординовано евакуювали онкохворих дітей до Польщі. Дякую Фонду «Запорука» й «Укрзалізниці», яка надала окремий вагон для тих, хто потребував спеціальних умов транспортування. Досі пам'ятаю очі людей, у яких були страх і невизначеність.

Із самого початку ми створили call-центр для надання професійної психологічної та психотерапевтичної допомоги пацієнтам онкологічного профілю. Наші психологи працювали 24/7, приймаючи дзвінки. Створили механізм передачі медичної документації тим, хто виїхав за кордон, щоб організувати їм безперервне лікування за межами України.

Ми продовжуємо розв'язувати проблему забезпечення лікарськими засобами всіх пацієнтів. Не всі могли дістатися до інституту, щоб отримати допомогу, багато хто поїхав на захід України. Тому дуже велике навантаження було на онкоцентри Львова, Івано-Франківська, Ужгорода, Хмельницького. І треба було допомогти їм у забезпеченні необхідними медикаментами. Наш заклад ділився запасами лікарських препаратів, отриманих за державною програмою, і спільно з Міністерством охорони здоров'я постачав за можливості у всі онкодиспансери необхідні медикаменти для лікування пацієнтів з усієї країни. Завдяки сприянню фондів і волонтерів ми передавали ліки пацієнтам по всій Україні і за її межами. Це було важливо не тільки з медичної точки зору, це перш за все про людяність. Ми всі працювали для здоров'я наших пацієнтів.

Ми також організували надання всіх видів медичної допомоги, необхідних людям, бо багато медичних закладів навіть поряд з нами не працювали, і до нас їхали пацієнти з усіх місць. Тож нам треба було лікувати й підтримувати їх. Я щодня особисто ходив до людей

і у відділення, і в амбулаторії й при спілкуванні бачив, що окрім протоколів лікування на стан здоров'я впливає спокій персоналу, наша впевненість у тому, що все буде добре. Саме завдяки єдності й підтримці один одного ми вижили й не зупинились.

До речі, незважаючи на війну, ми продовжували будуватися! Відремонтували бункер і ввели в експлуатацію лінійний прискорювач VARIAN Halcyon. Ми знаходили інженерів у Польщі, Німеччині, і вони все змонтували та налаштували. Окрім лінійного прискорювача, ми встановили в відділенні дистанційної променевої терапії єдиний в Україні апарат рентгенотерапії Xstrahl із системою симуляції дози для опромінення поверхневих новоутворень.

Загалом за пів року війни інститут за державний кошт значно оновився, відремонтував і переобладнав усі відділення, щоб відповідати викликам, які ставить перед онкологічною медициною сьогодення. Зокрема, було



оновлено молекулярно-генетичну лабораторію, «парк» ультразвукових приладів, увесь спектр операційного обладнання. Завдяки цьому значно покращені алгоритми реконструктивних операцій: відтепер доступна відновлювальна мікрохірургія після операцій на ділянці голови та шиї. Відділення інтенсивної терапії обладнане новими апаратами підтримки дихання, системами гемодіалізу та засобами діагностики. Крім того, було відкрито нове відділення трансплантації кісткового мозку.

Я вдячний колегам і всім людям, з якими разом жили та працювали дні й ночі декілька місяців, з якими ділили труднощі й радощі, а головне — працювали для пацієнтів.

З якими проблемами інститут стикається сьогодні?

— Найнагальніше питання сьогодні — подальша реконструкція інституту, який був побудований ще 100 років тому. У нас були грандіозні плани до війни стосовно розбудови. Зараз треба добудувати новий радіологічний корпус, вже зведений на 80%. Також є потреба в центрі онкогематології, його дуже чекають наші пацієнти. Є питання щодо реконструкції наших приміщень, яка почалася багато років тому.

Водночас інститут — одна з найбільших медичних установ України, ми маємо найсучасніше устаткування, матеріально-технічну базу, анестезіологічне, хірургічне, радіологічне, діагностичне забезпечення, професорів світового рівня, науковців, які публікують свої підручники, мають методи практичного лікування, патенти. Інститут зібрав найпотужнішу команду найдосвідченіших у країні експертів з лікування раку, які щохвилини тут рятують життя. І я дуже хочу, щоб навіть стіни нашого закладу лікували.

Враховуючи, що сьогодні держава інвестує в сектор безпеки, як зміниться напрям залучення фінансування від недержавних інституцій та які є перспективи?

— Головна перспектива для України й українського народу — це перемога. Ми повинні бути вільною, незалежною, самостійною, сильною та єдиною країною. Саме завдяки цьому будуть розвиватися і економічна, й гуманітарна, і соціальна сфери. Дійсно, сьогодні держава інвестує в сектор безпеки, і це основне її навантаження, другий напрям — підтримка нашої економіки, яка допомагає нам перемагати. Наші міжнародні партнери взяли на себе сприяння соціальній сфері нашої держави, і ми бачимо, як багато зараз у нас прашає міжнародних фондів: британські, європейські, американські... Щодня з нами хтось зв'язується, щоб допомогти. Люди зі всього світу приїжджають до нас, бачать наш потенціал і хочуть персонально допомогти. Ми підтримуємо таку пряму і, на мій погляд, дуже дієву комунікацію. Бачимо, що це дозволяє

нам у складний час оновлюватися не за державний кошт і не перевантажувати бюджет. Медицина, як і освіта, — це вектори, які дають можливість розвиватися нашій економіці. До речі, медицина може бути не витратною галуззю для держави, а галуззю, що завдяки українським розробкам приносить кошти. Якщо обрати таку стратегію, це буде й імпульсом розвитку країни в цілому. Ми бачимо, що наш уряд, міністр і Міністерство охорони здоров'я на сьогодні вже мають дуже багато напрацювань для розбудови медичної сфери, які можна буде реалізувати після перемоги. І ми відчуваємо постійну підтримку потужних інвесторів, міжнародних організацій, які готові стати партнерами на цьому шляху.

Думаю, у нас із вами попереду дуже багато нових медичних перемог. І, користуючись нагодою, хочу ще раз подякувати всім закордонним партнерам, які підтримують нас і залишаються поряд у скрутну хвилину.

Підготувала **Анна Хиць**



Рак нирки: еволюція медикаментозного лікування

Рак нирки сьогодні становить від 3 до 5% від усіх злоякісних новоутворень та уражає як чоловіків, так і жінок. Упродовж останніх років відзначається тенденція до підвищення частоти його поширення у популяції, щорічно захворюваність на рак нирки (РН) зростає на 2-4%. У 2018 р. за даними Globocan у світі було зареєстровано 403 262 випадки захворювання на нирковоклітинну карциному (НKK) та 175 098 випадків смерті. 22 червня цього року до Всесвітнього дня обізнаності про рак нирки проведено вебінар, у рамках якого провідні експерти галузі обговорювали нагальні питання ведення хворих на РН.



Відкрив семінар головний лікар Національного інституту раку (м. Київ), кандидат медичних наук Андрій Петрович Безносенко.

— Незважаючи на всі обставини в нашій країні, платформа OncoHub відновлює серію вебінарів, семінарів і майстер-класів. Сьогоднішній вебінар присвячено Всесвітньому дню обізнаності про рак нирки, в рамках якого обговоримо актуальні питання онкоурології, зокрема стандарти медикаментозного та хірургічного лікування РН.



Завідувачка відділення хіміотерапії № 1 КНП КОР «Київський міський клінічний онкологічний центр», доцент кафедри онкології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, кандидат медичних наук Ольга Володимирівна Пономарьова у своїй доповіді сфокусувалася на аспектах медикаментозного лікування РН.

— За сучасними даними частота НKK, яка визнана найпоширенішою формою РН, становить 2-3% від усіх злоякісних новоутворень у дорослих. При цьому саме на НKK припадає до 90% усіх випадків РН. За останні 20 років рівень захворюваності на НKK зріс на 2%, і сьогодні в Європі щорічно реєструють 84 тис. нових випадків [1, 2].

Що стосується випадків смерті внаслідок НKK, то у Європі смертність збільшувалася до початку 1990-х рр., проте завдяки впровадженню в клінічну практику сучасних алгоритмів медикаментозного лікування наразі ці показники стабілізувалися, а в подекуди зменшилися. І сьогодні у світі кількість випадків смерті внаслідок НKK сягає 102 тис., у Європі цей показник є ще меншим — до 34 тис. [3].

Ключовою проблемою ведення хворих з НKK є той факт, що у багатьох із них симптоми відсутні, навіть на пізніх стадіях захворювання. Класична тріада симптомів НKK, яка представлена болем у боці, гематурією та абдомінальним утворенням, наявна всього у 6-10% пацієнтів цієї групи. Безсимптомний перебіг НKK призводить до того, що на момент діагностики у 25-30% пацієнтів вже є метастази [4]. Найбільш поширене метастазування у легені, м'які тканини, кістки та печінку. П'ятирічна виживаність у разі поширеного захворювання є низькою та складає 70-95% для локалізованої, 10-65% — для місцево-поширеної та <5% для метастатичної форми [5].

Історія лікування НKK бере свій початок з 1992 р., коли ключовими його варіантами були такі біологічні агенти, як інтерферон- α та інтерлейкін-2 (рис. 1). З плином часу терапія НKK еволюціонувала: з початку 2000-х рр. включала застосування кількох різних молекул — інгібіторів тирозинкінази, зокрема сорафенібу, сунітинібу, темсіролімусу та ін. Проте всі ці варіанти терапії не забезпечували значного клінічного ефекту, і після 2010 р. науковий світ повернувся до проблеми пошуку нових варіантів лікування НKK.

У 2015 р. у клінічну практику впроваджено потужний інгібітор тирозинкінази — кабозантиніб, а з 2016 р. на світовий фармацевтичний ринок активно почали виводити інгібітори контрольних точок, відомими представниками яких є ніволумаб і пембролізумаб. Після 2015 р. започатковано еру комбінованої медикаментозної терапії метастатичної НKK (мНKK), зокрема стали застосовувати такі поєднання, як ніволумаб та іпіліумаб, пембролізумаб та акситиніб, кабозантиніб та ніволумаб тощо [6].

Близько 50% хворих на РН потребують або потребуватимуть у майбутньому проведення системної терапії. Це пов'язано з тим, що майже 30% пацієнтів з РН на момент встановлення діагнозу вже мають метастази. Застосування лише радикального хірургічного втручання також не вирішує цю проблему: у 20-30% хворих після проведення операції розвивається активний метастатичний процес [7, 8].

Найпоширенішим варіантом РН є світлоклітинний рак, частота якого становить від 65 до 85%. Інші гістологічні типи раку, такі як папілярний (1 і 2 типів) та хромофорний є менш поширеними — 7-14 та 4-10% відповідно.

Найважливіші рекомендації регламентують, що ведення хворих на РН передбачає використання прогностичних моделей ризику — Меморіального онкологічного центру ім. Слоуна — Кеттерінга (MSKCC) та Міжнародного консорціуму з метастатичного нирковоклітинного раку (IMDC). Прогностичні моделі дають змогу розподілити всіх хворих на РН на три групи щодо прогнозу: сприятливий (відсутні прогностичні фактори ризику), сумнівний (1-2 фактори ризику) та несприятливий (≥ 2 фактори ризику). При цьому кількість факторів ризику прямо асоціюється з виживаністю пацієнтів. Відповідно хворі з групи несприятливого прогнозу мають найгірші показники загальної виживаності (ЗВ) порівняно з групою сумнівного та сприятливого прогнозу [9].

На основі міжнародних рекомендацій складено вітчизняний протокол надання медичної допомоги хворим на рак нирки [10]. Якщо проаналізувати рекомендації щодо системної терапії 1-ї та 2-ї ліній у пацієнтів з мНKK, можна помітити, що в обидві включено кабозантиніб (рис. 2, 3). Кабозантиніб також входить до останніх міжнародних настанов таких відомих медичних спільнот, як Національна онкологічна мережа США (NCCN) та Європейська асоціація урологів (EAU), як монотерапія, так і в комбінації з іншими препаратами.

Кабозантиніб — низькомолекулярний інгібітор тирозинкінази, який пригнічує множинні VEGFR, зокрема MET, AXL та VEGFR-1-3, за рахунок того, що чинить вплив не лише на шлях VEGFR, а й мультитаргетний (багатоцільовий) вплив при лікуванні НKK. Це може допомогти при боротьбі з резистентністю до інгібіторів VEGFR. Результати нещодавно проведеного рандомізованого багатоцентрового відкритого дослідження II фази CABOSUN продемонстрували, що кабозантиніб є

більш ефективним порівняно з сунітинібом: частота контролю захворювання дорівнювала 75 проти 47%, прогресування захворювання 18 проти 29% відповідно [11]. На фоні терапії кабозантинібом реєструвалося зниження ризику прогресування або смерті на 52% порівняно з сунітинібом [12]. Результати іншого дослідження, в якому оцінювали ефективність і безпеку застосування кабозантинібу при мНKK, засвідчили, що препарат є безпечним, характеризується прийнятною переносимістю та багатообіцяючою протипухлинною активністю у популяції пацієнтів з мНKK в умовах клінічної практики [13].



Про варіанти хірургічного лікування РН розповів старший науковий співробітник відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку (м. Київ), кандидат медичних наук Олександр Едуардович Стаховський.

— Відповідно до сучасних рекомендацій, стандартом лікування РН є системна терапія, проте у деяких випадках може бути доцільним хірургічне лікування. При відсутності даних, що підтверджують онкологічні переваги одного виду лікування над іншим, стратегії ведення пацієнтів із РН часто різняться. Наприклад, нефректомія показана при розмірі пухлини >4 см, тоді як при менших пухлинах, розміром <3 см, може бути розглянута тактика органозбережного лікування [14]. Остання опція пов'язана з тим, що сьогодні все більшого поширення набувають саме органозбережні операції, це відображено і в міжнародних рекомендаціях.

Водночас важливо розуміти, що функціональна паренхіма, яка залишається після проведення органозбережної операції, пов'язана з розміром пухлини та подальшим функціонуванням органа. Тобто чим більший розмір пухлини буде видалено, тим гіршою стане функція нирки, відповідно, чим більшу частину функціональної паренхіми буде залишено, тим кращою буде функція органа.

Ще однією важливою проблемою, з якою стикаються клініцисти при веденні пацієнтів із РН, є проблема вчасної діагностики захворювання. Відомо, що перебіг РН у 80% випадків є безсимптомним, захворювання зазвичай виявляють випадково при проведенні ультразвукового дослідження. Крім того, саме по собі оцінювання РН променевими методами діагностики є

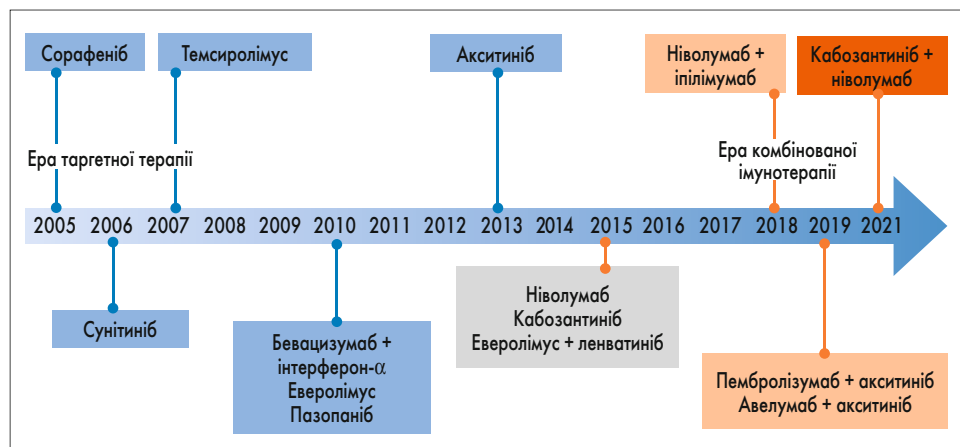


Рис. 1. Еволюція медикаментозної терапії НKK

	Стандарт лікування	Альтернатива у пацієнтів, які мають протипоказання до терапії інгібіторами контрольних точок
Сприятливий прогноз за IMDC	Пембролізумаб/акситиніб*	Сунітиніб* Пазопаніб*
Сумнівний і несприятливий прогноз за IMDC	Пембролізумаб/акситиніб*	Кабозантиніб** Сунітиніб* Пазопаніб*

Рис. 2. Рекомендації щодо 1-ї лінії системної терапії у пацієнтів з мНKK

* Базуються на результатах досліджень III фази; ** базуються на результатах контрольованих досліджень II фази; пазопаніб рекомендований лише для пацієнтів із сумнівним прогнозом.

	Стандарт лікування	Альтернатива
Попередня терапія — інгібітори контрольних точок	Будь-яка терапія інгібіторами VEGFR, що не використовувалася до цього***	
Попередня терапія — інгібітори тирозинкінази	Кабозантиніб* Ніволумаб*	Акситиніб**

Рис. 3. Рекомендації щодо 2-ї та наступних ліній системної терапії у пацієнтів з мНKK

* Базуються на результатах досліджень III фази; ** аналіз підгруп рандомізованого дослідження III фази; *** думка експерта; VEGFR — тирозинкіназні рецептори.

складним і багатофакторним процесом, що має свої обмеження. Враховуючи ці обмеження, група дослідників розробила новий метод діагностики РН — N.C.I.U. нефрометрію. Метод враховує локалізацію пухлини і дає більше шансів пацієнту на органозбережне лікування. Впровадження цього методу діагностики в клінічну практику дозволить об'єктивізувати та значно звузити показання до інвалідизуючої операції — нефректомії — у хворих на НКК. Це згодом сприятиме підвищенню ефективності лікування пацієнтів цієї групи за рахунок збереження функції нирок, відповідно — тривалості і якості життя хворих, а також зниженню частоти розвитку ниркової недостатності й інвалідизації. На базі Клініки пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку виконано ретроспективний аналіз даних хворих на мННК, яким проводили хірургічне лікування з 2008 по 2014 р. Загалом до аналізу були включені дані 116 осіб (86 чоловіків; 30 жінок; вік 55,9±6,4 року). Період спостереження становив 19,3±12 міс. Ключова мета дослідження — оцінювання ефективності циторедуктивної резекції як методу хірургічного лікування хворих на мННК.

Результати дослідження продемонстрували, що у разі полярного чи латерального розміщення пухлини порогове значення об'єму функціонуючої паренхіми нирки, при якому доцільно виконувати резекцію, є >55%. При медіальному розташуванні злоякісного новоутворення основним показанням до проведення резекції нирки є розмір пухлини.

Таким чином, хоча сьогодні в арсеналі хірургів є декілька варіантів оперативного лікування РН, органозбережне втручання при локалізованій НКК має розглядатися як перша опція. Факторами, що впливають на органозбережну тактику лікування НКК, є розмір, локалізація пухлини, функція нирок, супутня патологія та поширеність процесу.



Співзасновниця Благодійного фонду Inspiration Family Міла Реутова порушила нагальне питання необхідності розбудови пацієнторієнтованої онкологічної допомоги в Україні.

— Inspiration Family — благодійний фонд підтримки дорослих онкопациєнтів. Фонд був створений у вересні 2020 р. Його засновницями стали п'ять жінок, котрі перенесли рак і тепер допомагають іншим. Ключова місія благодійного фонду полягає у розбудові пацієнторієнтованого надання онкологічної допомоги в Україні. Три основні напрями діяльності фонду охоплюють системні зміни у сфері «дорослої» онкології, інформаційну й емоційну підтримку дорослих онкопациєнтів, а також просвітницьку роботу.

Повномасштабна війна на території нашої країни внесла значні корективи в діяльність фонду, і сьогодні основні напрями діяльності Inspiration Family включають представлення України на міжнародному рівні, інформування міжнародної спільноти про лікування раку під час війни, збирання інформації від закордонних клінік і координування пацієнтів для виїзду на лікування за кордон, якщо таке лікування неможливо отримати у нашій країні.

Протягом всіх місяців війни фонд набув значного досвіду щодо координування пацієнтів у цих складних умовах. Координування онкохворих є вкрай важливим, оскільки допомагає пацієнтам отримати лікування й уникнути шахраїв.

Література

1. Escudier B., Porta C., Schmidinger M. et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2014 Sep; 25 (suppl. 3): iii49-56. doi: 10.1093/annonc/mdl259.

2. Ljungberg B., Bensalah K., Canfield S. et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. Eur Urol. 2015 May; 67(5): 913-24. doi: 10.1016/j.eururo.2015.01.005.

3. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Kidney Cancer. 2016. Version 2.

4. Linehan W.M., Pinto P.A., Bratslavsky G. et al. Hereditary kidney cancer. Cancer. 2009; 115 (is. S10): 2252-61.

5. Delacroix S., Wood C., Jonasch E. et al. Renal Neoplasia. <https://d2ogilfjktkow.cloudfront.net/putextbook/2.pdf>.

6. Klaassen Z. ASCO 2019: Evolving Front-Line Therapy in Metastatic Renal Cell Carcinoma. Urotoday. 2019.

7. Patil S., Manola J., Elson P. et al. Improvement in overall survival of patients with advanced renal cell carcinoma: prognostic factor trend analysis from an international data set of clinical trials. J. Urol. 2012; 188: 2095-100. doi: 10.1016/j.juro.2012.08.026.

8. Eggen S.E., Yossepowitch O., Pettus J.A. et al. Renal cell carcinoma recurrence after nephrectomy for localized disease: predicting survival from time of recurrence. J Clin Oncol. 2006 Jul 1; 24(19): 3101-6. doi: 10.1200/JCO.2005.04.8280.

9. Manola J., Royston P., Elson P. et al. Prognostic model for survival in patients with metastatic renal cell carcinoma: results from the international kidney cancer working group. Clin Cancer Res. 2011; 17: 5443-50.

10. Наказ МОЗ України від 20.06.2022 № 1061 «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Рак нирки»».

11. Choueiri T.K., Halabi S., Sanford B.L. et al. Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN

Trial. J Clin Oncol. 2017 Feb 20; 35(6): 591-7. doi: 10.1200/JCO.2016.70.7398.

12. Choueiri T.K., Hessel C., Halabi S. et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. Eur J Cancer. 2018 May; 94: 115-125. doi: 10.1016/j.ejca.2018.02.012.

13. Peverelli G., Raimondi A., Ratta R. et al. Cabozantinib in Renal Cell Carcinoma With Brain Metastases: Safety and Efficacy in a Real-World Population. Clin Genitourin Cancer. 2019 Aug; 17(4): 291-8. doi: 10.1016/j.clgc.2019.05.002.

14. Stakhovskiy O., Yap S.A., Leveridge M. et al. Small Renal Mass: What the Urologist Needs to Know for Treatment Planning and Assessment of Treatment Results. Amer J Roentgenol. 2011; 196: 1267-73. 10.2214/AJR.10.6336.

Підготувала **Анна Хиць**



УВЕЛИЧИВАЕТ ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПАЦИЕНТОВ С РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ПОЧКИ

КАБОМЕТИКС – первый и единственный пероральный препарат второй линии терапии, который продемонстрировал **значимое улучшение** ВБП, ОВ и ЧОО благодаря воздействию на рецепторы AXL, MET и VEGF¹

✓

ОВ - 21,4 месяца

✓

ВБП - 7,4 месяца

✓

ЧОО - 17%

КАБОМЕТИКС

(кабозантиниб) таблетки,
покрытые пленочной оболочкой

Показание

Лечение распространенной почечноклеточной карциномы у взрослых пациентов после предварительного лечения средствами, которые влияют на фактор роста эндотелия сосудов (VEGF)²

AXL – рецептор роста специфического блок-протеина 6; MET – рецептор фактора роста гепатоцитов; ЧОО – частота объективного ответа; ОВ – общая выживаемость; ВБП – выживаемость без прогрессирования; VEGF – эндотелиальный сосудистый фактор роста; VEGFR – рецептор эндотелиального сосудистого фактора роста.

Информация о лекарственном средстве для использования медицинскими и фармацевтическими работниками в профессиональной деятельности. Кабометикс 20 мг, или 40 мг, или 60 мг. Регистрационное свидетельство UA/16766/01/01, UA/16766/01/02, UA/16766/01/03. Сокращенная инструкция для медицинского применения лекарственного средства Кабометикс 20 мг, или 40 мг, или 60 мг. **Состав.** Действующее вещество: кабозантиниб (5)-малат. 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит эквивалентно кабозантинibu 20 мг, или 40 мг, или 60 мг. Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, лактоза безводная, гидроксипропилцеллюлоза, натрия кроскармеллоза, кремния диоксид коллоидный (безводный), натрия стеарат. Пленочная оболочка: опадрай желтый (03K92254) гипромеллоза (НРКС) 2910 (E 464), титана диоксид (E 171), тристеарин, железа оксид желтый (E 172). **Лекарственная форма.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Основные физикохимические свойства. Кабометикс, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг. Круглые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, желтого цвета, с тиснением «XL» на одной стороне и «420» на другой стороне таблетки. Кабометикс, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 мг. Треугольные таблетки, покрытые пленочной оболочкой, желтого цвета, с тиснением «XL» на одной стороне и «60» на другой стороне таблетки. Кабометикс, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 60 мг. Овальные таблетки, покрытые пленочной оболочкой, желтого цвета, с тиснением «XL» на одной стороне и «60» на другой стороне таблетки. **Фармакотерапевтическая группа.** Антиопластические лекарственные средства. Ингибиторы протеинкиназы. Кабозантиниб. Код АТХ L01XE26. **Клинические характеристики. Показания.** Лечение распространенной почечноклеточной карциномы (РЧК) у взрослых пациентов после предварительного лечения средствами, которые влияют на фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). **Противопоказания.** Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ лекарственного средства. **Способ применения и дозировки.** Кабометикс предназначен для перорального применения. Таблетки глотают целиком. Пациентам не следует употреблять пищу 2 часа до и по крайней мере 1 час после приема лекарственного средства Кабометикс. Рекомендуемая доза лекарственного средства Кабометикс составляет 60 мг один раз в сутки. Лечение лекарственным средством следует продолжать до начала прогрессирования заболевания или появления недопустимых признаков токсичности. Возникновение побочных реакций может потребовать снижения дозы, временного прекращения лечения и/или окончательного прекращения применения Кабометикс. В случае необходимости дозу рекомендуется уменьшить до 40 мг, а затем до 20 мг в сутки. При развитии токсичности 3 степени по классификации CTCAE (Единые терминологические критерии побочных реакций) или выше или развитии токсичности 2 степени, необходимо временно приостановить лечение. В случае возникновения устойчивых или серьезных происшествий рекомендуется снизить дозу. Пропущенную дозу следует принимать, если до приема следующей дозы осталось меньше 12 часов. **Побочные реакции. Очень часто:** анемия, гипотиреоз, головная боль, вторичная гипертензия, изжога, тошнота, рвота, стоматит, запор, нарушение пищеварения, боли в конечностях, спазмы, ажитация, востановление слизистых оболочек, снижение массы тела, нейтропения, тромбоцитопения. **Повышение АСТ, АЛТ, ЛДГ, ГГТ, креатинина. Часто:** абсцесс, дегидратация, диарея, шум в ушах, легочная эмболия. **Производитель,** Патеон Франция, Франция (Pateon France, France). Дата последнего пересмотра инструкции: 05.06.2018. Для получения дополнительной информации, пожалуйста, обратитесь к полной версии инструкции по применению лекарственного средства. Полный текст инструкции для медицинского применения лекарственного средства Кабометикс 20 мг, или 40 мг, или 60 мг находится на сайте: <http://www.drlz.com.ua>.

1. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2016;17(7):917-27.

2. Инструкция для медицинского применения препарата Кабометикс 20 мг, или 40 мг, или 60 мг. Полный текст инструкции для медицинского применения лекарственного средства Кабометикс 20 мг, или 40 мг, или 60 мг находится на сайте: <http://www.drlz.com.ua>

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

CHC/UA-000008

Здоров'я України

9

Лімфома: проблемні питання онкологічної допомоги в умовах воєнного стану

З 24 лютого в Україні триває повномасштабна війна, яка окрім руйнування інфраструктури й економіки країни чинить значний вплив на систему охорони здоров'я. Агресор з-поміж іншого здійснює удари по закладах охорони здоров'я, що обмежує можливість надання медичної допомоги пацієнтам. Крім того, фокус медичної допомоги змістився на травми, поранення, опіки, переломи тощо. Таке зміщення означає меншу пріоритетність допомоги пацієнтам із хронічними захворюваннями, в тому числі і пацієнтам онкогематологічного профілю. 15 вересня відзначають Всесвітній день боротьби з лімфомами. У цей день важливо говорити про основні проблеми хворих із лімфомами. Про особливості роботи у час війни, проблеми та можливі шляхи їх вирішення нашої редакції розповіли провідні експерти галузі онкогематології, які під обстрілами, вибухами та сиренами щодня рятують життя пацієнтів.



Виконувач обов'язків директора Національного інституту раку (м. Київ), доктор медичних наук Андрій Федорович Шипко поділився, як вплинула війна на роботу Національного інституту раку.

? Андрію Федоровичу, розкажіть, будь ласка, чи працює нині інститут у повному обсязі.

— Національний інститут раку не припиняв роботи, це головне. Всі наші лікарі на місцях працювали й працюють згідно з розкладами. Ми об'єдналися, мобілізувалися, переналаштували нашу систему роботи та перезапустили всі процеси. Головним нашим завданням було і є працювати й задовольняти потреби інституту в усіх необхідних медикаментах, витратних матеріалах, системах життєзабезпечення.

? Які перспективи розвитку гематологічної служби в Україні?

— По-перше — розвиток високотехнологічних методів діагностики. Це надзвичайно важлива сфера, що на сьогодні забезпечує основу для встановлення точного діагнозу згідно з усіма оновленими класифікаціями. У 2022 році оновилося навіть дві класифікації лімфоїдних неоплазій. Методи діагностики, що використовуються в гематології, є надзвичайно дорогими й складними, тому доцільним буде створення діагностичних центрів, які могли б проводити діагностику згідно з міжнародними критеріями та сучасними класифікаціями.

Другим напрямом я би виділив покращення медикаментозного забезпечення. Щороку ми спостерігаємо збільшення охоплення та поліпшення надання медикаментів нашим хворим (і в плані кількості цих препаратів, і в плані розширення переліку лікарських засобів). Однак якщо ми говоримо про високотехнологічні, інноваційні методи лікування, то, на жаль, доступ до цих препаратів має обмежена кількість пацієнтів. Вони або взагалі не закупляються державою, або купуються в обмеженій кількості. Не слід також забувати й про задоволення потреб усіх лікувальних установ у виробач медичного призначення. Можливо, має бути базове забезпечення сучасними діагностичними засобами кожного лікувального закладу, а особливо тих, які використовують високотехнологічні методи діагностики й лікування.

Ще одним перспективним напрямом розвитку гематології є розширення навчальних програм. Сьогодні, зважаючи на ситуацію в Україні, до багатьох навчальних і просвітницьких програм відкритий безкоштовний доступ на різних платформах. Але необхідна системна обізнаність гематологічної спільноти, її потрібно стимулювати. Зараз розширилися можливості щодо стажування за кордоном. Молодим гематологам для підвищення їхнього професійного рівня обов'язково слід використати ці умови. Думаю, ми могли б запускати навчальні програми в Україні на базі спеціалізованих центрів із залученням фахівців та експертів міжнародного рівня.



Проблемні питання ведення пацієнтів онкогематологічного профілю ми обговорювали з керівницею науково-дослідного відділення хіміотерапії гемобластозів та ад'ювантних методів лікування Національного інституту раку (м. Київ), доктором медичних наук, професором Іриною Анатоліївною Крячок.

? Шановна Ірино Анатоліївно, як розвивається відділення хіміотерапії гемобластозів та ад'ювантних методів лікування сьогодні? Чи є нові досягнення? Чи вплинула війна на роботу відділення?

— Реконструкція відділення дала нам змогу забезпечувати якісною медичною допомогою пацієнтів із різними видами онкогематологічної патології, фокусуючись на лімфопроліферативних захворюваннях. У відділенні надається весь спектр послуг — від денної хіміотерапії (ХТ) до складних курсів ХТ із тривалими інфузіями, схем імунохіміотерапії і високодозової ХТ із трансплантацією гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК).

У перші тижні війни були певні обмеження у проведенні всіх необхідних діагностичних процедур, у тому числі гістологічних та імуногістохімічних досліджень, а також комп'ютерної, магнітно-резонансної, позитронної емісійної томографії та інших радіологічних досліджень. Проте ця ситуація вирішилась упродовж декількох тижнів, і сьогодні всі дослідження доступні у містах, де відсутні активні бойові дії.

? Як Ви оцінюєте нинішню ситуацію з діагностикою лімфом в Україні? Який спектр досліджень наразі доступний для українських пацієнтів?

— Ситуація з діагностикою лімфом покращується з кожним роком. Сьогодні ми все більше наближаємося до стандартів надання медичної допомоги відповідно до міжнародних протоколів. Так, наразі всім хворим, які мають підозру на лімфому, виконується гістологічне та імуногістохімічне дослідження. На жаль, існують певні обмеження щодо проведення молекулярно-генетичних досліджень, що пов'язано з відсутністю державного фінансування. Пацієнти вимушені самостійно оплачувати дорогі дослідження.

? Як змінилася терапія лімфом в Україні за останні роки? Які успіхи досягнуто в цьому напрямі?

— За останні роки лікування лімфом як в Україні, так і світі значно змінилося. Впроваджені нові стратегії терапії, які є більш ефективними та дають більше шансів досягти ремісії захворювання й одужання хворих. Також сьогодні стрімко розробляються нові препарати та їх комбінації, що дає пацієнтові шанс на одужання та подовження життя.

Протягом останніх років у нашій країні набирає потужності трансплантаційна активність. На сьогодні в Україні функціонують 7 центрів трансплантації: у Національній дитячій спеціалізованій лікарні

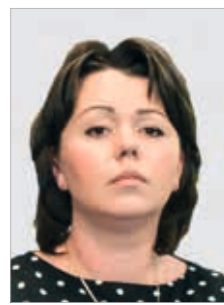
МОЗ України «Охматдит»; Національному інституту раку; Київському обласному онкодиспансері; Клінічній лікарні «Феофанія»; Інституті патології крові та трансфузійної медицини НАМН України у м. Львів; Черкаському обласному онкодиспансері, а також Київський центр трансплантації кісткового мозку. У 3 із них виконується аlogenна ТГСК, що є надзвичайним досягненням галузі трансплантації, — у Київському центрі трансплантації кісткового мозку, Черкаському обласному онкодиспансері та Національній дитячій спеціалізованій лікарні МОЗ України «Охматдит».

Говорячи про забезпечення хворих на лімфому препаратами для лікування, важливо зазначити, що потреби в базових хіміотерапевтичних препаратах і деяких моноклональних антитіл перебиваються майже на 100%. Таргетні або інноваційні препарати наразі, на жаль, закуповуються в обмеженій кількості або не закуповуються взагалі, що створює певні проблеми. Проте ситуацію змінює підтримка фармацевтичних компаній, які надають значну гуманітарну допомогу. Вагомим внеском є ініціювання програм підтримки пацієнтів. Компанія «Такеда» безкоштовно забезпечує брентуксимабом ведотином кожного хворого, який має показання до призначення цього препарату.

? Чи вплинула війна на можливості отримання якісної медичної допомоги?

— Звичайно, в перші тижні війни були проблеми з наданням медичної допомоги хворим. Зокрема, ХТ проводили лише амбулаторно, а цілодобових або тривалих інфузій не проводили. Пацієнти, у яких розпочали аутологічну ТГСК за декілька днів до війни, під час повітряної тривоги вимушені були ховатися в укриттях, що асоціювалося з ризиком розвитку у них інфекційних ускладнень. Проте жага до життя та підтримка медичного персоналу допомогли їм відновитися, і на сьогодні ці хворі перебувають у стані ремісії. Важливо також зазначити, що весь медичний персонал у перші тижні війни залишався на робочому місці, не маючи змоги його покинути, оскільки цього потребували пацієнти.

Звичайно, початок бойових дій негативно відобразився на реалізації плану лікування хворих. У перші тижні війни значна кількість пацієнтів не могла доїхати до лікувальної установи, оскільки було заблоковано транспорт. Інша ж частина хворих після початку бойових дій вимушена була покинути свої домівки та стандартний устрій життя й шукати порятунку за кордоном або в безпечніших регіонах нашої країни. Внутрішнє переміщення на захід України стало кризовим, багато наших колег із Тернополя, Чернівців, Ужгорода й Івано-Франківська отримали надзвичайне навантаження, але не відмовили жодному хворому. Пацієнти, які виїхали за кордон, отримали медичну допомогу згідно з сучасними стандартами лікування безоплатно. На сьогодні більшість хворих повернулися до України, їм надається медична допомога в повному обсязі.



Провідний науковий співробітник науково-дослідного відділення хіміотерапії гемобластозів та ад'ювантних методів лікування Національного інституту раку (м. Київ), кандидат медичних наук Ірина Борисівна Титоренко розповіла, як війна відобразилася на її клінічній практиці.

? Під час війни надання медичних послуг потребує особливих умов, адже працюють зовсім інші реалії. Як війна відобразилася на Вашій клінічній практиці? Що змінилося? Які наразі наявні проблеми?

— Від початку війни значна кількість пацієнтів вимушено покинули свої домівки та шукали більш безпечного місця, це стосувалося і хворих онкогематологічного профілю. Частина хворих стали внутрішньо переміщеними особами. У деяких регіонах України, зокрема на заході, це спричинило кризу через відсутність медикаментів і медичного персоналу. Наразі значна частина пацієнтів повернулася до Києва, відділення працює в повному обсязі та надає весь спектр послуг відповідно до міжнародних стандартів ведення хворих онкогематологічного профілю.

Значна роль у можливості надання якісної медичної допомоги хворим з лімфомами відводиться пацієнтським програмам. Зокрема, компанія «Такеда» продовжує підтримувати хворих на лімфому Ходжкіна (ЛХ) як з рецидивною, так і первинною формами. За рахунок компанії хворі отримують високоякісну ефективну стандартну терапію лімфоми.



З метою підтримки пацієнтів із лімфопроліферативними захворюваннями у 2006 році заснована Всеукраїнська громадська організація «Асоціація допомоги інвалідам та пацієнтам з хронічними лімфопроліферативними захворюваннями». Голова Асоціації **Валентина Іванівна Юрчишина** розповіла про проблеми, з якими стикається ця громадська організація після 24 лютого.

? Розкажіть, будь ласка, як змінилися напрями діяльності Асоціації після початку повномасштабного вторгнення.

— З початком повномасштабної війни пріоритети роботи Асоціації кардинально змінилися. Війна внесла істотні корективи до базових щоденних потреб пацієнтів, відповідно змінився і курс роботи нашої організації. Наразі Асоціація докладає всіх зусиль для підтримки пацієнтів, а саме — надання пацієнтам психологічної допомоги та здійснення комунікацій між пацієнтами і лікарями.

Бойові дії вивели питання безпеки на перший план, значна частина наших хворих виїхала за кордон. Сьогодні Асоціація допомагає організовувати лікування за кордоном. У перші місяці війни ми разом з лікарями докладали максимальних зусиль для можливості пацієнтів продовжувати отримувати лікування. У цьому нам допомогла та продовжує допомагати міжнародна організація Lymphoma Coalition. Зараз на лікуванні за кордоном перебуває понад 70 хворих на ЛХ.

На жаль, після початку бойових дій підтримка роботи нашої Асоціації компаніями відсутня, і тому не здійснюються програми підтримки пацієнтів. Це стосується безкоштовних обстежень на позитронно-емісійному томографі, що необхідні як на початку терапії, так і під час її проведення, імуногістохімічних досліджень; інформаційно-просвітницької роботи (школи) для пацієнтів зі всієї України. А така діяльність Асоціації в умовах воєнних дій і протиепідемічних заходів, пов'язаних із пандемією COVID-19, як показала практика, є вкрай необхідною.

? З якими проблемами стикається хворий на лімфому в сьогоdnішніх реаліях? Наскільки доступними є для нього своєчасна діагностика та лікування?

— Окрім питання безпеки, війна також несе значні економічні наслідки для суспільства, і наші хворі не є винятком. Так, більшість наших пацієнтів, які евакуюються до безпечніших місць, мають матеріальні проблеми. Люди не мають грошей ні на проживання, ні, тим більше, на діагностику та лікування. Ще скрутніше становище у хворих із регіонів, які прийняли для себе рішення не евакуюватися, залишитися вдома. Відсутність якісної медичної допомоги, відсутність медикаментів і засобів для існування — це лише частка проблем, з якими люди стикаються кожен день.

Ще однією значною проблемою є відсутність доступу до лікарських засобів. На жаль, наразі онкохворі не забезпечені відповідними препаратами, що змушує їх купувати ліки за власні кошти. Що стосується

діагностики та контролю перебігу лімфоми, пацієнти потребують проведення позитронної емісійної комп'ютерної томографії, яка також є дорогою, і пацієнти вимушені оплачувати це за власний рахунок.



Завідувачка відділення трансплантації кісткового мозку і інтенсивної терапії для дітей та дорослих КНП «Київський центр трансплантації кісткового мозку» Ірина Степанівна Коренькова поділилася реаліями, з якими вимушений був зіткнутися медичний персонал її відділення після початку бойових дій.

? Як війна вплинула на роботу відділення трансплантації кісткового мозку і інтенсивної терапії для дітей та дорослих КНП «Київський центр трансплантації кісткового мозку»? Чи працює воно в тому ж режимі, як до війни?

— Відділення не припиняло свою роботу ні на день після початку військової агресії проти України, незважаючи на активні бойові дії у безпосередній близькості. Наш центр розташований на в'їзді в місто Київ, у напрямку Житомирської траси, тому з вікон ми чули і бачили бої. Було дійсно страшно. На момент початку війни, 24 лютого 2022 року, у відділенні перебували 11 пацієнтів: 6 хворих після аутологічної ТГСК та 2 — в ранні строки після аlogenної ТГСК. Ще 2 пацієнти отримували терапію кондиціонування перед ТГСК та 1 — ХТ перед запланованою ТГСК від неспорідненого донора.

Звичайно, після початку бойових дій ми не мали змоги проводити ТГСК, але продовжували лікування хворих. Цілий місяць у лікарні жили 4 лікарі та старша медична сестра; 7 медичних сестер і 2 молодші медичні сестри (ті, що мали змогу добратися до лікарні) працювали змінами по 48 годин. Працювали не вмикаючи світло, користувалися ліхтариками у нічний час. У лікарні жили також лаборанти нашої клінічної лабораторії, що дозволило продовжити 24-годинне спостереження за пацієнтами. Хворі після ТГСК, як аlogenної, так і аутологічної, потребують ретельного спостереження, щоденного контролю показників крові, замісної терапії продуктами крові тощо. Ми щиро вдячні всім, хто працював і допомагав нашому центру в той складний час.

У штатному режимі відділення запрацювало з 1 квітня, коли ми отримали змогу продовжити виконання ТГСК. З початку цього року станом на 1 жовтня вже виконано 46 ТГСК: 34 аутологічні та 12 аlogenних, з них 3 — від неродинного донора (перша виконана 09.08.2022) та 4 гаплоідентичні.

? З початку війни значна кількість міжнародних товариств, волонтерських організацій та інших партнерів робили усе можливе, щоб підтримувати Україну в її боротьбі. Це стосувалося всіх сфер життя, у тому числі і медицини. Розкажіть, чи допомагали вам закордонні колеги від початку повномасштабного вторгнення?

— Із листопада 2021 р. центр працює у тісному контакті з професором Дітгером Нідервізером, який є світовим експертом у галузі трансплантації стовбурових клітин з досвідом роботи понад 40 років. Німецькі колеги з м. Лейпциг також надали нам необхідні хіміотерапевтичні препарати як гуманітарну допомогу.

Після початку військової агресії була створена Асоціація допомоги українським пацієнтам з гематологічною патологією (Help for Hematological Ukrainian Patients) за участі Американської та Європейської асоціацій гематологів, Світового та Європейського товариств трансплантації кісткового мозку, Lymphoma Coalition та інших профільних гематологічних спільнот. Щотижнево з березня цього року обговорюємо з колегами проблеми гематологічної служби України та шляхи їх вирішення. Запрошуємо до співпраці усіх гематологів України.

Ми також маємо можливість обговорення проблемних клінічних випадків із радою експертів Європейського товариства трансплантації кісткового мозку. Налагоджена співпраця щодо проведення аlogenної трансплантації кісткового мозку в Європі для пацієнтів, яким її неможливо виконати в Україні. Українські лікарі також мають змогу консультуватися з німецькими

колегами щодо випадків, які не потребують проведення трансплантації стовбурових клітин.

Завдяки співпраці з європейськими колегами тепер українські пацієнти з гематологічними захворюваннями мають змогу отримати безоплатну цитологічну, імунофенотипічну, цитогенетичну та молекулярно-генетичну діагностику в лабораторії MLL у місті Мюнхен (Німеччина). На жаль, діагностика лейкозу у дорослих в Україні досить проблемна та здійснюється зазвичай за рахунок самого пацієнта. Якість діагностики гострих лейкозів дуже важлива, тому що саме цитогенетичне, молекулярно-генетичне дослідження є необхідними для визначення групи ризику та спостереження за перебігом захворювання.

Ще одна проблема — це своєчасне направлення хворого на консультацію до центру трансплантації. Наприклад, рішення про проведення аlogenної трансплантації у хворих на мієлоїдний лейкоз слід приймати на момент діагностики, а трансплантація має бути виконана в перші 3 місяці після встановлення діагнозу пацієнтам групи високого та середнього ризику. Пацієнт зазвичай пізно потрапляє на лікування до центру — після рецидиву захворювання, що значно знижує шанси на життя при проведенні аlogenної трансплантації в другій і подальшій ремісії та потребує значно більших зусиль і коштів на лікування.

Своєчасне планування лікування дозволяє запобігти проведенню зайвої ХТ, покращити результати лікування та раціонально використовувати державні кошти. Кожен хворий, що потребує трансплантації стовбурових клітин, може звернутися на консультацію та лікування до нашого центру на будь-якому етапі.

Разом із європейськими й американськими колегами ми також працюємо над постачанням в Україну ліків, необхідних пацієнтам із гематологічними захворюваннями.

Як бачите, за останні пів року зроблено дуже багато для розвитку української гематологічної служби та трансплантації стовбурових клітин. Ми сподіваємось, що завдяки допомозі світової гематологічної спільноти Україна зможе досягти високих стандартів лікування пацієнтів із гематологічними захворюваннями.



Завідувачка відділення трансплантації кісткового мозку Національного інституту раку (м. Київ), кандидат медичних наук Яна Анатоліївна Степанішина розповіла про сучасні можливості отримання хворими якісної медичної допомоги.

? Як війна відобразилася на Вашій клінічній практиці? Що змінилося?

— Незважаючи на військовий стан, ми продовжуємо працювати. Доступність методів обстеження та лікування на сьогодні така ж, як і до війни, за винятком окремих випадків затримки в логістиці деяких медикаментів. Багато пацієнтів, які потребують підтримуючої терапії й опинилися в окупації, позбавлені цієї можливості. І це справжня трагедія. Деякі їдуть до Національного інституту раку, оскільки лікарні вдома зруйновані. Ми надаємо допомогу всім таким хворим.

? Як Ви оцінюєте нинішню ситуацію щодо можливостей отримання хворими якісної медичної допомоги?

— На щастя, пілотний проект Міністерства охорони здоров'я із забезпечення трансплантації працює, і ми продовжуємо виконувати ТГСК абсолютно безкоштовно для пацієнтів з усіма варіантами лімфом і множинною мієломою, яким показана така терапія. Завдяки можливостям, наданим компанією «Такеда», хворі продовжують отримувати дороге лікування в рамках програми підтримки хворих на ЛХ.

Ми ведемо війну на своєму фронті — з онкологічними захворюваннями. Проблема доступу до сучасних препаратів залишається. Зусиль докладають усі, від кого може щось залежати.

Підготувала **Анна Хиць**

Міжнародна протиракова спілка надала два гранти благодійному фонду «Світ проти раку» для допомоги онкологічним хворим України під час війни



Український фонд «Світ проти раку», зареєстрований у Запоріжжі, отримав одразу два гранти від Міжнародної протиракової спілки (UICC). Це полегшило надання допомоги онкологічним пацієнтам на Південному Сході України під час війни. Сприяння UICC стало серйозною підтримкою для хворих, які відчули турботу міжнародних онкологічних організацій у цей складний для України час.



Завдяки першому гранту UICC єдина сертифікована патоморфологічна лабораторія в Запоріжжі OncoLab-Ulis отримала можливість проводити безкоштовні морфологічні та імуногістохімічні обстеження хворих на рак молочної залози. Ця лабораторія, що відповідає вимогам до сучасної онкології та має відповідні сертифікати якості, представлена колективом, орієнтованим на вирішення найважливіших онкологічних завдань. Великий досвід проведення морфологічних та імуногістохімічних досліджень, орієнтування на європейські стандарти, тісні професійні зв'язки з провідними закордонними клініками та лабораторіями, а також бездоганна репутація — все це виводить лабораторію OncoLab-Ulis у лави кращих медико-діагностичних установ України.

Під час війни медичний центр «Юліс» і лабораторія OncoLab-Ulis ні на день не припинили надання допомоги онкологічним пацієнтам. Важливо відзначити, що, незважаючи на активні бойові дії, вимоги до морфологічного та імуногістохімічного тестування залишаються найвищими, а якість патоморфологічних висновків лабораторії продовжує відповідати міжнародним стандартам.

Після отримання благодійним фондом «Світ проти раку» гранту від UICC за проектом Morphological and immunohistochemical diagnosis of breast cancer in women of the South-East of Ukraine during the war для жінок із діагнозом рак молочної залози обстеження та лікування стали більш доступними. Безкоштовне морфологічне та імуногістохімічне дослідження тканин пухлини з визначенням стандартної панелі маркерів ER, PG,

HER/2, Ki-67 сьогодні проводиться у всіх пацієнток Запоріжжя та області, незалежно від того, в якому медичному центрі вони лікуються.

Другий грант UICC був присуджений запорізькому фонду «Світ проти раку» за проєкт психологічної підтримки онкологічних хворих під час війни.

Зв'язок між психологічною військовою травмою та раком викликає все більшу стурбованість медичної спільноти України. Ще вісім років тому онкологи виявили, що



можуть бути пов'язані не лише зі впливом «воєнних» канцерогенів, а й із перенесеним стресом.

Не менш важливою є психологічна підтримка онкологічних пацієнтів, яких уражає смертельно небезпечна хвороба під час війни. Впоратися зі стресом самостійно або за допомогою родичів, як правило, неможливо. Для цього потрібна допомога професійних психологів.

У 1947 році психологічна реабілітація була офіційно оголошена Американською комісією з медичних спеціальностей як самостійна дисципліна, а в 1971-му — виділена в окремий міждисциплінарний напрям клінічної онкології. Нині реабілітація пацієнтів є багатоетапним процесом комплексу професійних медичних, соціально-економічних і психологічних заходів.



Сеанси індивідуальної біосугестії проводяться безпосередньо під час курсу хіміотерапії

після гострої фази російсько-української війни 2014 року серед молодих людей віком 30-45 років, які брали участь у бойових діях, щорічно реєструється велика кількість випадків раку. Онкологічні захворювання

На жаль, через війну в Україні отримати допомогу професійного психолога онкологічним пацієнтам стає дедалі важче.

Завдяки гранту UICC психологічний супровід, підтримка та реабілітація онкологічних хворих, а також членів їхніх сімей на Південному Сході України, де відбуваються бойові дії, стали реальними. Тепер психологічна допомога онкологічним пацієнтам здійснюється на всіх етапах хвороби — у момент встановлення первинного діагнозу, під час проведення радикального чи паліативного лікування, періоду спостереження та реабілітації.

Будь-який пацієнт з онкологічним діагнозом може записатися на прийом до психолога залежно від бажання отримувати індивідуальні або групові консультації online чи offline.

У центрі «Юліс» активно застосовується біосугестивна терапія, яка є новим напрямом психологічної онкології. Цей метод був випробуваний і добре зарекомендував

себе в Україні як один із способів психологічної допомоги військовим із діагнозом посттравматичний стресовий розлад. Він рекомендований Міністерством оборони України та Військовим інститутом Київського національного університету ім. Т.Г. Шевченка для використання у роботі з військовими та цивільними особами з метою корекції порушень психоемоційної сфери.

Сеанси біосугестії дозволяють контролювати різноманітні небажані психологічні симптоми: тривогу, депресію, фобії, хронічну втому, апатію, розлади сну, погіршення когнітивної сфери (пам'ять, увага, зміни настрою, агресія). У медичному центрі «Юліс» метод зазвичай використовують під час сеансів хіміотерапії.

Психологічна реабілітація дорослих і дітей з онкологічними захворюваннями може проводитися за допомогою іпотерапії — адаптивної верхової їзди, унікальність якої полягає в гармонійному поєднанні впливу тілесно орієнтованих і когнітивних прийомів на психіку пацієнта. Цей вид психологічної реабілітації став можливим завдяки взаємодії фонду «Світ проти раку» з благодійною громадською організацією «Срібна підкова».

Робота фонду «Світ проти раку» щодо психологічної підтримки онкологічних пацієнтів та їхніх сімей не припиниться і після війни, яка рано чи пізно перестане бути головною проблемою України.

Про Фонд солідарності UICC

Фонд солідарності UICC з Україною підтримує гуманітарні проєкти та програми, які допомагають зменшити вплив воєнного конфлікту на українських онкологічних хворих і їхні родини сьогодні та найближчим часом. Фондом керує UICC, а консультативна рада складається з президента, генерального директора та обраних експертів із боротьби з раком у регіоні (Україні). UICC має зв'язки з багатьма онкологічними організаціями та медичними центрами.

Фонд солідарності отримав пожертвування від Голландського онкологічного товариства, яке ініціювало проєкт, Данського онкологічного товариства, Швейцарської онкологічної ліги, Норвезького онкологічного товариства, Фінського онкологічного товариства, Ісландського онкологічного товариства, Європейського товариства гінекологічної онкології (ESGO), Європейської мережі Північного товариства гінекологічної онкології (NSGO-CTU), Шведського онкологічного товариства, Іспанської асоціації боротьби з раком (AECC), Товариства протидії раку в Бельгії, Міжнародного гінекологічного онкологічного товариства (IGCS), Шведського фонду боротьби з раком у дітей.

Пресслужба фонду «Світ проти раку»



Волонтери з кінного клубу Demos і благодійної громадської організації «Срібна підкова» беруть активну участь у програмі психологічної реабілітації онкологічних пацієнтів

J. Cortes, H.S. Rugo, D.W. Cescon et al. for the KEYNOTE-355 Investigators

Місцево-рецидивуючий нерезектабельний або метастатичний потрійний негативний рак грудної залози: ефективність пембролізумабу у комбінації з хіміотерапією у раніше не лікованих пацієнток

За оновленими результатами рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження III фази KEYNOTE-355

Потрійний негативний рак грудної залози (РГЗ) – найагресивніший підтип РГЗ, який характеризується відсутністю експресії рецепторів до естрогену (ER-), прогестерону (PR-) та ампліфікації людського епідермального фактора росту (HER2-), що обмежує можливість застосування ендокринних і таргетних анти-HER2 препаратів у цих хворих. Стандартом лікування при ньому вважається цитотоксична терапія. У проміжному аналізі даних рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження III фази KEYNOTE-355 додавання пембролізумабу до хіміотерапії асоціювалося зі збільшенням частоти загальної виживаності порівняно з застосуванням лише хіміотерапії у пацієнток із метастатичним потрійним негативним РГЗ.

Монотерапія анти-PD-1 моноклональним антитілом пембролізумабом забезпечувала тривалу протипухлинну активність у першій лінії лікування потрійного негативного PD-L1 позитивного метастатичного РГЗ. При цьому ефективність пембролізумабу зростала у разі підвищення експресії PD-L1. Результати проміжного аналізу даних, отриманих у дослідженні III фази KEYNOTE-355, свідчать, що поєднання пембролізумабу з ХТ у першій лінії терапії демонструє значну клінічну перевагу порівняно з лише ХТ у пацієнток із метастатичним

потрійним негативним РГЗ та експресією PD-L1 (комбінований позитивний бал – CPS ≥ 10). Нижче представлені результати остаточного аналізу даних дослідження KEYNOTE-355 із оцінкою загальної виживаності (ЗВ) пацієнток, які отримували пембролізумаб (Кітруда®, компанія «МСД») + ХТ проти плацебо + ХТ.

Методи

У рамках цього етапу дослідження 847 пацієнток були рандомізовані у співвідношенні 2:1 у групи пембролізумаб (200 мг через кожні

3 тижні) + ХТ (один із трьох варіантів: набо-паклітаксел 100 мг/м² площі поверхні тіла у 1-й, 8, 15-й дні 28-денного циклу; паклітаксел 90 мг/м² у 1-й, 8, 15-й дні 28-денного циклу; гемцитабін 1000 мг/м² + карбоплатин у 1-й та 8-й дні 21-денного циклу) та плацебо + ХТ. Факторами стратифікації були тип ХТ під час дослідження (таксан або гемцитабін-карбоплатин), початкова експресія PD-L1 (CPS ≥ 1 чи CPS < 1) та наявність або відсутність попереднього лікування хіміопрепаратом того самого класу в неoad'ювантному чи ад'ювантному режимі.

Первинною кінцевою точкою була виживаність без прогресування (ВБП) за RECIST 1.1 та ЗВ у пацієнток із CPS ≥ 10 , ≥ 1 та ІТТ-популяції. Вторинними кінцевими точками були частота об'єктивної відповіді, тривалість відповіді та рівень контролю захворювання (повна відповідь + часткова відповідь + стабілізація впродовж ≥ 24 тижнів) за RECIST 1.1, а також оцінка профілю безпеки. Безпеку аналізували серед усіх пацієнтів, які отримали щонайменше одну дозу пембролізумабу, плацебо або ХТ. Побічні явища (ПЯ) оцінювали впродовж усього дослідження та протягом 30 днів після припинення лікування (90 днів у разі тяжких ПЯ).

Результати

847 пацієнток із 209 медичних центрів 29 країн із січня 2017-го по червень 2018 року були рандомізовані у групи лікування пембролізумаб + ХТ (n=566) або плацебо + ХТ (n=281). Початкові характеристики учасниць були зіставними в обох групах, а у підгрупах CPS ≥ 1 (636 пацієнток; 75,1%) та CPS ≥ 10 (323 пацієнтки; 38,1%) – подібними до таких у ІТТ-популяції. Медіана спостереження у групі пембролізумаб + ХТ дорівнювала 26,4 міс, у групі плацебо + ХТ – 23,1 міс.

У підгрупі CPS ≥ 10 медіана ЗВ становила 23,0 міс (95% довірчий інтервал – ДІ – 19,0-26,3) у групі пембролізумаб + ХТ та 16,1 міс (95% ДІ 12,6-18,8) у групі плацебо + ХТ (відношення ризиків – ВР – прогресування або смерті 0,73; 95% ДІ 0,55-0,95; p=0,0185; рис. А). Вісімнадцятимісячна ЗВ у групі пембролізумаб + ХТ дорівнювала 58,3% (95% ДІ 51,4-64,5), у групі плацебо + ХТ – 44,7% (95% ДІ 34,9-53,9).

У підгрупі CPS ≥ 1 медіана ЗВ становила 17,6 міс (95% ДІ 15,5-19,5) у групі пембролізумаб + ХТ та 16,1 міс (95% ДІ 12,8-17,4) у групі плацебо + ХТ (ВР 0,86; 95% ДІ 0,72-1,04; p=0,1125; рис. Б). Вісімнадцятимісячна ЗВ у групі пембролізумаб + ХТ сягала 48,4% (95% ДІ 34,5 – 53,0), у групі плацебо + ХТ – 41,4% (95% ДІ 34,7-48,0).

В ІТТ-популяції медіана ЗВ становила 17,2 міс (95% ДІ 15,3-19,0) у групі пембролізумаб + ХТ та 15,5 міс (95% ДІ 13,9-17,2) у групі плацебо + ХТ (ВР 0,89; 95% ДІ 0,76-1,05; рис. В). Вісімнадцятимісячна ЗВ у групі пембролізумаб + ХТ становила 47,8% (95% ДІ 43,6-51,9) проти 41,8% (95% ДІ 36,0-47,5) у групі плацебо + ХТ.

Ефективність пембролізумабу залежала від рівня експресії PD-L1: кращі результати лікування демонстрували пацієнтки із вищим рівнем PD-L1. При цьому ЗВ була зіставною у пацієнток із CPS ≥ 10 та CPS ≥ 20 .

При оцінюванні додаткових порогових значень CPS було встановлено, що ЗВ у групах пембролізумаб + ХТ та плацебо + ХТ є зіставною у пацієнток із CPS ≤ 1 (ВР 0,97; 95% ДІ

0,72-1,32) та CPS 1-9 (ВР 1,09; 95% ДІ 0,85-1,40). Ефективність додавання пембролізумабу до ХТ була однаковою у пацієнток із CPS 10-19 (ВР 0,71; 95% ДІ 0,46-1,09) та CPS ≥ 20 (ВР 0,72; 95% ДІ 0,51-1,01).

Результати оцінювання медіани ВБП і частоти об'єктивної відповіді були зіставні з отриманими при другому проміжному аналізі (J. Cortes et al., 2020) та залишалися кращими за додавання пембролізумабу.

Медіана ВБП у підгрупі CPS ≥ 10 становила 9,7 міс у групі пембролізумаб + ХТ та 5,6 міс у групі плацебо + ХТ (ВР 0,66; 95% ДІ 0,50-0,88), у підгрупі CPS ≥ 1 – 7,6 та 5,6 міс відповідно (ВР 0,75; 95% ДІ 0,62-0,91), в ІТТ-популяції – 7,5 та 5,6 міс відповідно (ВР 0,82; 95% ДІ 0,69-0,97).

Об'єктивна відповідь у підгрупі CPS ≥ 10 була досягнута у 116 (52,7%) із 220 пацієнток у групі пембролізумаб + ХТ та у 42 (40,8%) зі 103 учасниць у групі плацебо + ХТ, у підгрупі CPS ≥ 1 – у 191 (44,9%) із 425 пацієнток та у 82 (38,9%) із 211 хворих відповідно, в ІТТ-популяції – у 231 (40,8%) з 566 пацієнток та у 104 (37,0%) із 281 пацієнтки відповідно.

Додавання пембролізумабу до ХТ сприяло досягненню довшої відповіді на лікування. Зокрема, у підгрупі CPS ≥ 10 тривалість відповіді склала 12,8 міс у групі пембролізумаб + ХТ проти 7,3 міс у групі плацебо + ХТ.

ПЯ будь-якого ступеня тяжкості, які, на думку авторів дослідження, були пов'язані із призначенням лікуванням, виникли у 96,3% із 562 учасниць групи пембролізумаб + ХТ та у 95,0% з 281 пацієнтки групи плацебо + ХТ. Найпоширенішими ПЯ були анемія (49,1 та 45,9% відповідно), нейтропенія (41,1 та 38,1% відповідно), нудота (39,3 та 41,3% відповідно). ПЯ 3 ступеня тяжкості та вище мали 68,1% пацієнток групи пембролізумаб + ХТ та 66,9% – плацебо + ХТ.

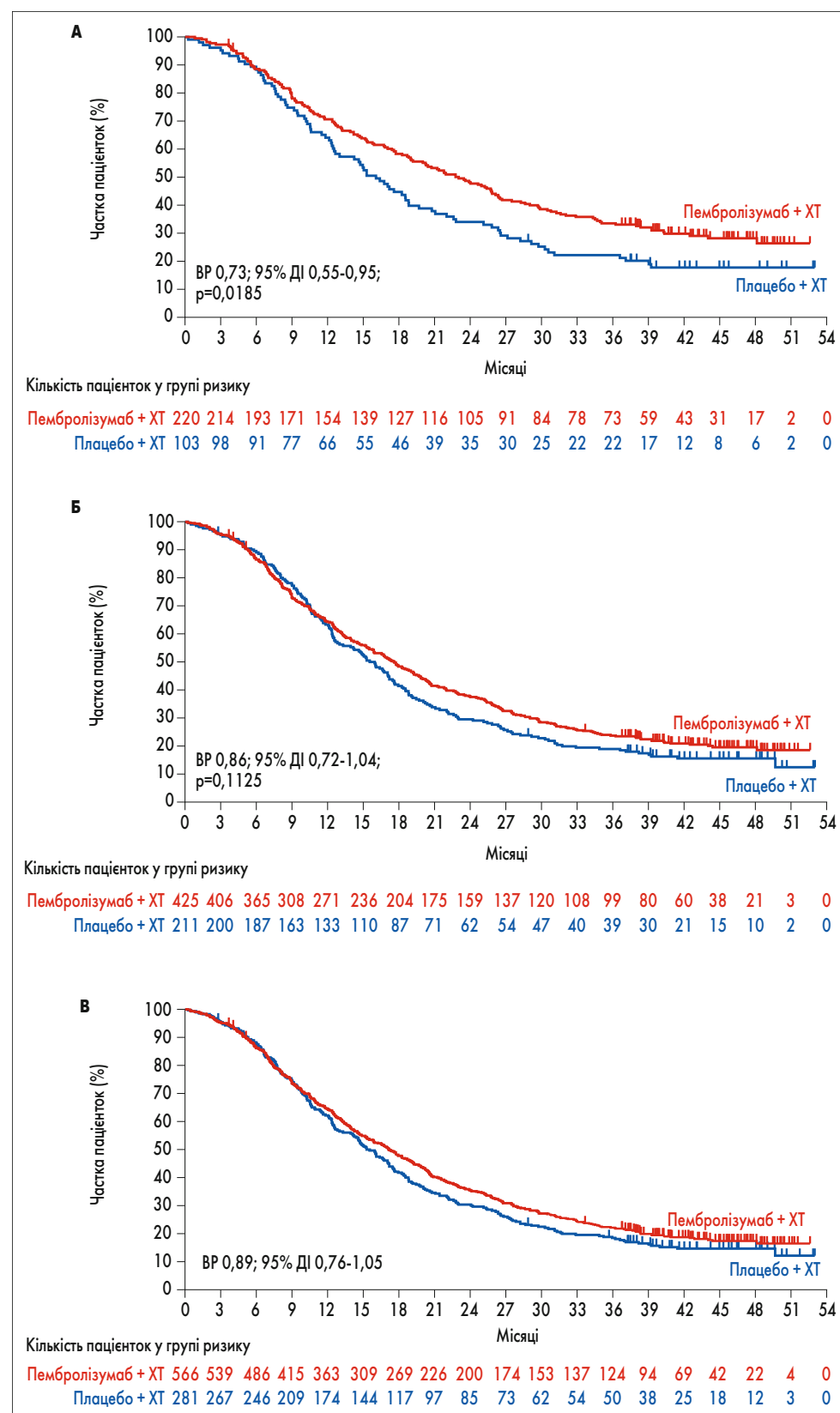
Імунно-опосередковані ПЯ розвинулися у 26,5% пацієнток групи пембролізумаб + ХТ та у 6,4% – плацебо + ХТ. Серед них ПЯ 3-4 ступеня тяжкості були виявлені у 5,3% хворих, які отримували пембролізумаб + ХТ, та не спостерігались у групі плацебо + ХТ. Імунно-опосередковані ПЯ не були причиною смерті жодної пацієнтки у дослідженні. Найпоширенішими імунно-опосередкованими ПЯ були гіпотиреозидизм, що зустрічався у 15,8% пацієнток групи пембролізумаб + ХТ та у 3,2% – плацебо + ХТ, та гіпертиреозидизм, частота якого склала 4,3 та 1,1% у групах пембролізумаб + ХТ та плацебо + ХТ відповідно.

Висновки

Результати остаточного аналізу даних дослідження KEYNOTE-355 продемонстрували, що поєднання застосування пембролізумабу з ХТ у першій лінії терапії демонструє значне збільшення ЗВ порівняно з лише ХТ у пацієнток із метастатичним потрійним негативним РГЗ та експресією PD-L1 (CPS ≥ 10). Профіль безпеки пембролізумабу у поєднанні з ХТ був зіставним із таким у попередніх проміжних аналізах, що свідчить про відсутність кумулятивної токсичності. Безпека досліджуваних режимів відповідала відомим профілям кожного з режимів, і нових несприятливих подій не спостерігалось. Отже, отримані дані свідчать на користь додавання пембролізумабу (Кітруда®, компанія «МСД») до стандартних схем ХТ у першій лінії у пацієнток із місцево-рецидивуючим нерезектабельним або метастатичним потрійним негативним РГЗ.

За матеріалами Cortes J., Rugo H.S., Cescon D.W. et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 2022; 387: 217-26. Doi: 10.1056/NEJMoa2202809.

Підготувала **Ольга Гуйванюк**



Ю.М. Кондрацький, к. мед. н., завідувач відділення, О.Ю. Добржанський, хірург-онколог, А.В. Колесник, хірург-онколог, Є.А. Шудрак, хірург-онколог, М.О. Пепенін, хірург-онколог, відділення пухлин стравоходу та шлунка Національного інституту раку, м. Київ

Лапароскопічна хірургія: міфи та реальність

За останні 30 років у хірургії відбулася справжня революція з активним впровадженням у практику технологій, які зменшують операційну травму, мінімізують крововтрату та біль після операції. Такі технології використовуються для діагностики та лікування як частих захворювань, таких гострий холецистит, апендицит, ожиріння тощо, так і онкологічних захворювань, таких як злоякісні пухлини шлунка, тонкої та товстої кишки, печінки тощо.

Лапароскопія — хірургічна діагностична або лікувальна процедура, яка використовується для дослідження та лікування органів черевної порожнини. Лапароскопічна хірургія передбачає використання для огляду органів черевної порожнини спеціального інструмента, який називається лапароскопом. Лапароскоп — це пристрій з камерою високої якості та інтенсивним світлом. Камера передає 4К-зображення на відеомонітор.

Завдяки невеликим розмірам та великим можливостям візуалізації лапароскопія часто застосовується з метою діагностики, коли інші дослідження не дають достатньої інформації для встановлення чіткого діагнозу. Під час цієї процедури також можуть бути отримані зразки тканин.

Інструменти для відкритої операції є досить громіздкими, саме тому для їх використання необхідно робити великий розріз. З цим пов'язана велика операційна травма. Будь-який лапароскопічний інструмент не перевищує 5 мм, а в дитячій хірургії — навіть 3 мм.

У наш час лапароскопія є стандартом для лікування низки неонкологічних захворювань таких органів:

- апендикс;
- жовчний міхур;
- селезінка;
- репродуктивні органи.

Натомість при онкологічних захворюваннях складність та об'єм хірургічного втручання є набагато більшими, ніж у «звичайній» хірургії.

Тому лапароскопічні втручання зазвичай виконують в експертних центрах досвідчені хірурги. Безумовною перевагою лапароскопічних операцій є швидке

відновлення та повернення пацієнта до звичного способу життя.

Яскравим прикладом переваги лапароскопії є операції з приводу раку стравоходу, коли здійснюється втручання на черевній і грудній порожнинах.

Комбінація лапароскопії та торакокопії дозволяє значно зменшити біль після операції, сприяє швидкому відновленню функцій організму та пришвидшує реабілітацію.

Лапароскопія є малотравматичною методикою хірургічного втручання, що передбачає крихітні проколи на животі, через які вводять невеликі лапароскопічні хірургічні інструменти та відеокамеру.

Однак у пацієнтів виникає багато запитань з приводу безпечності таких операцій.

Міф № 1: якщо у мене надмірна або недостатня вага, мені не можна робити лапароскопію.

Факт: незалежно від того, маєте ви ожиріння чи невелику масу тіла, лапароскопію вам провести можна, оскільки для цієї хірургічної процедури доступні інструменти різної довжини та розміру і їх можна регулювати відповідно до організму пацієнта. Насправді у людей з надлишковою масою тіла лапароскопія має велику перевагу, оскільки ймовірність інфікування значно менша порівняно з відкритим хірургічним втручанням, а період відновлення після операції набагато коротший.

Міф № 2: старі хірурги кажуть, що «краще помацати руками».

Факт: 3D-монітори та HD-екрани передають зображення набагато яскравіше і точніше, ніж бачить хірург під час відкритої операції. Таким чином чітко відображаються навіть найдрібніші деталі, не доступні людському оку.

Міф № 3: лапароскопічні процедури триваліші, ніж відкриті операції.

Факт: коли процедуру виконують досвідчені хірурги в фаховій клініці, лапароскопічні втручання є такими ж швидкими та безпечними, як і відкриті операції. У такому випадку анестезія не завдасть жодної шкоди пацієнту.

Міф № 4: лапароскопію не можна використовувати для складних операцій або процедур.

Факт: лапароскопічна хірургія наразі є стандартом лікування для багатьох захворювань, включаючи злоякісні та доброякісні пухлини й ожиріння (баріатрична хірургія). Для лапароскопії варто обирати фахову клініку з висококваліфікованими лікарями, кожен з яких проводить не менше 30 операцій на рік.

Міф № 5: коли під час лапароскопічної операції черевну порожнину наповнюють повітрям, це може призвести до пошкодження пухлини та поширення метастазів.

Факт: черевну порожнину наповнюють не повітрям, а спеціальним вуглекислим газом, який при закінченні оперативного втручання видаляється з організму. Пошкодження пухлини, а тим більше поширення метастазів унаслідок наповнення черевної порожнини повітрям неможливе. Крім того, рак легені та рак шкіри постійно контактують з повітрям, проте метастази при них виникають не від контакту з повітрям, а через несвоєчасне звернення до лікаря-онколога.

Міф № 6: після попередніх хірургічних втручань на органах черевної порожнини лапароскопічну операцію виконати неможливо.

Факт: у кініках, які володіють великим досвідом, попередні оперативні втручання не мають великого значення. Навпаки, усунення спайок виконується більш м'яко, ніж при великому розрізі. Але все залежить від досвіду хірурга та технічних можливостей клініки. Наприклад, у нас є досвід проведення великих лапароскопічних втручань навіть після шести відкритих операцій.

Таким чином, лапароскопічні операції мають певні переваги.

- ✓ Виконуються через малі проколи, майже не травмуючи м'язи та шкіру пацієнта, на відміну від великого розрізу.
- ✓ Завдяки малій травматичності операцій пацієнт швидше відновлюється та повертається до нормального способу життя, навіть після резекції шлунка при злоякісних новоутвореннях або лікуванні ожиріння.
- ✓ Кваліфіковані хірурги та фахова клініка — запорука успішної лапароскопічної операції.
- ✓ Забезпечують хороший косметичний результат після лапароскопії.



Вигляд тіла пацієнта після лапароскопічної операції



Шви, які залишаються після відкритих операцій



Ю.М. Кондрацький



О.Ю. Добржанський

Набута гемофілія типу А: особливості діагностики та лікування

Набута гемофілія типу А (НГА) – це рідкісне порушення гемостазу, що характеризується появою інгібіторів до факторів згортання крові (найчастіше до фактора VIII). Якщо раніше поширеність НГА становила 1,4 на 1 млн населення на рік (P.W. Collins et al., 2007), то вже у 2017 році вона сягала 6 на 1 млн населення на рік (S. Wahler, A. Tiede, 2017). Однією з причин зростання кількості виявлених випадків НГА може бути підвищення обізнаності клініцистів щодо цієї патології.

НГА може виникати із однаковою частотою у чоловіків і жінок будь-якого віку, проте частіше спостерігається в осіб похилого віку. Так, середній вік на момент встановлення діагнозу становить близько 70 років. При цьому приблизно у 30-50% випадків НГА виникає на тлі аутоімунних розладів або злоякісних новоутворень, а ще у близько 5% пов'язана з вагітністю та зазвичай розвивається після пологів.

Актуальною залишається проблема належної діагностики НГА. Зокрема, за даними Європейського реєстру набутої гемофілії (EACH2), у 10% пацієнтів діагноз було встановлено пізніше ніж через 1 міс після перших проявів хвороби, що, відповідно, збільшувало інтервал між початком кровотечі та стартом гемостатичної терапії й зумовлювало недостатню відповідь на призначене лікування (P. Knoebl et al., 2012; F. Baudo et al., 2012).

Патофізіологія

Причиною розвитку НГА є вироблення нейтралізуючих аутоантитіл проти фактора VIII згортання крові (FVIII). Залишкова активність FVIII становить <1 МО/дл у 50% випадків (<5 МО/дл у 75% та <40 МО/дл у 100%; A. Tiede et al., 2015).

Антитіла при НГА переважно належать до підкласу IgG4, що характерно для понад 90% пацієнтів. Проте можуть також зустрічатися й інші підкласи IgG, IgA та IgM у різних комбінаціях (A. Tiede et al., 2016). Диференційований вплив окремих ізотипів і підкласів на інгібування FVIII залишається не вивченим. Відомо, що відповідь інгібіторних антитіл проти FVIII є поліклональною та відбувається із залученням різних доменів FVIII (H. Turkantoz et al., 2020). Роль коморбідності у патофізіології анти-FVIII імунної відповіді також остаточно не зрозуміла.

Разючою є відмінність фенотипів кровотеч при НГА та вродженій гемофілії А чи інгібіторній формі гемофілії. Зокрема, типовими для НГА є підшкірні та глибокі м'язові кровотечі, тоді як суглобові кровотечі розвиваються рідко. Підшкірні кровотечі виникають приблизно у 50% пацієнтів з НГА (рис. 1; P.W. Collins et al., 2007; P. Knoebl et al., 2012).

Діагностика

Відмітною ознакою НГА є ізольоване подовження активованого часткового протромбінового часу (АЧТЧ) на тлі незміненого

протромбінового часу у пацієнта із кровотечею. І хоча подовження АЧТЧ може виникати з багатьох причин, воно ніколи не має залишатися без пояснення, особливо у пацієнтів із кровотечею або перед проведенням втручань, що характеризуються високим ризиком кровотечі.

Наступним кроком, який дозволить підтвердити, що циркулюючий антикоагулянт спрямований саме проти FVIII, є виявлення зниженої активності FVIII та визначення титру інгібітору FVIII методом Бетезда (БО/мл; рис. 2; A. Tiede et al., 2014). У рутинній практиці з метою швидкого встановлення діагнозу можна використовувати метод змішування плазми, або так званий мікс-тест. Суть цього дослідження полягає у змішуванні еталонної плазми із плазмою крові пацієнта та подальшим повторним оцінюванням АЧТЧ. У разі відсутності в крові хворого інгібітору відбувається корекція АЧТЧ до нормального. Якщо ж інгібітор наявний, то корекції АЧТЧ не відбувається. АЧТЧ рекомендовано досліджувати як відразу (продлонгація в цьому випадку вказує на застосування гепарину або наявність вовчакового антикоагулянту), так і після інкубації при 37 °C протягом 2 год (прогресуюче подовження АЧТЧ свідчить про наявність інгібітору; S. Kit-chen et al., 2020).

Причиною ізольованого подовження АЧТЧ можуть бути дефіцит FVIII (НГА, вроджена гемофілія, інгібіторна форма гемофілії, хвороба або набутий синдром Віллебранда), дефіцит фактора IX згортання крові (гемофілія В), дефіцит фактора XI (гемофілія С), антифосфоліпідний синдром, дефіцит фактора XII згортання крові, дефіцит прекалікреїну та високомолекулярного кініногену. Окрім цього, подовження АЧТЧ може виникати на тлі застосування гепарину та дабігатрану.

Іноді можливі труднощі у диференціюванні НГА від антифосфоліпідного синдрому. НГА в такому випадку можна виключити за допомогою аналізів хромогенного субстрату (E. de Maistre et al., 1998), які зазвичай нечутливі до вовчакового антикоагулянту, й імуноаналізу (S. Werwitzke et al., 2016) для виявлення антитіл до FVIII (табл.). Однак варто зауважити, що НГА та антифосфоліпідний синдром є аутоімунними захворюваннями, які можуть відмічатися в одного пацієнта (A. Tripodi et al., 2005).

Що стосується набутого синдрому Віллебранда, то результати мікс-тесту та аналізу Бетезда у цьому випадку будуть негативними, а дефіцит FVIII виявляється лише за одночасного зниження рівня фактора Віллебранда (A. Tiede et al., 2008).

Лікування

Гемостатична терапія

Лікування пацієнтів із НГА здійснюють у спеціалізованих центрах. Якщо терміново направити пацієнта у такий центр неможливо, слід звернутися за консультацією до фахівця.

Хірургічні втручання можуть становити загрозу життю пацієнтів з НГА та мають проводитися тільки після досягнення стабільного гемостазу.

Вибір тактики ведення й оцінка ефективності лікування кровотечі базуються переважно на клінічній оцінці. Для лікування клінічно значущих кровотеч рекомендовані обидві агенти, такі як рекомбінантний фактор згортання крові VIIa (rFVIIa, ептаког

Таблиця. Диференційна діагностика НГА та антифосфоліпідного синдрому		
Показник	НГА	Антифосфоліпідний синдром
АЧТЧ	Подовжений	Подовжений
Інгібіторні антитіла до FVIII (ELISA)	Наявні	Відсутні
Активність FVIII на основі АЧТЧ	Знижена	Може бути знижена
Активність FVIII (хромогенний аналіз)	Знижена	Не змінена

альфа активований), концентрат активованого протромбінового комплексу та рекомбінантний свинячий фактор VIII (pcFVIII, сусоктоког альфа). Концентрати людського FVIII рекомендовано застосовувати лише в тому випадку, коли інші варіанти лікування недоступні. Транексамову кислоту можна використовувати як допоміжний засіб при шкірних кровотечах та кровотечах зі слизових оболонок або як монотерапію при незначних кровотечах.

Під час терапії grFVIII рекомендовано здійснювати ретельний моніторинг активності FVIII, зокрема, за допомогою одноетапного аналізу, що базується на визначенні АЧТЧ. Такий моніторинг дозволить уникнути передозування та виявити пацієнтів з перехресною реактивністю. Варто зауважити, що інгібітори анти-grFVIII перехресної реакції виявляють у 44% хворих на НГА. При цьому пацієнти з перехресною реактивністю потребують вищих доз grFVIII ніж ті, у яких перехресної реактивності немає (E. Fosbury et al., 2017; A. Tiede et al., 2018).

Імуносупресивна терапія

Імуносупресивну терапію призначають з метою елімінації антитіл до FVIII та індукції ремісії НГА. Рекомендовані схеми включають застосування кортикостероїдів, зокрема преднізолону або преднізону у дозі 1 мг/кг маси тіла на добу (R. Kruse-Jarres et al., 2017), ритуксимабу у дозі 375 мг/м² площі поверхні тіла на тиждень протягом максимум 4 циклів та/або циклофосфаміду у дозі 1,5-2,0 мг/кг на добу.

Особливої обережності слід дотримуватися у разі призначення імуносупресивного лікування ослабленим хворим та особам літнього віку, оскільки відомо, що ризик смерті, пов'язаної з розвитком інфекції на тлі імуносупресивної терапії, перевищує такий фатальної кровотечі у цих групах пацієнтів (A. Tiede et al., 2015; A. Tiede et al., 2016).

Отже, правильна інтерпретація симптомів і лабораторних даних відіграє ключову роль у діагностиці та призначенні належного лікування хворим на НГА. Враховуючи стрімкий розвиток галузі, важливе значення має тісна співпраця між усіма фахівцями, які займаються лікуванням пацієнтів із симптомами кровотечі, у тому числі залучення гематологів.

Реферативний огляд A. Tiede, B. Zieger, T. Lisman (2022). Acquired bleeding disorders. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/hae.14548>.

Переклала **Ольга Гуйванюк**



Рис. 1. Підшкірна гематома після венепункції у хворого на НГА

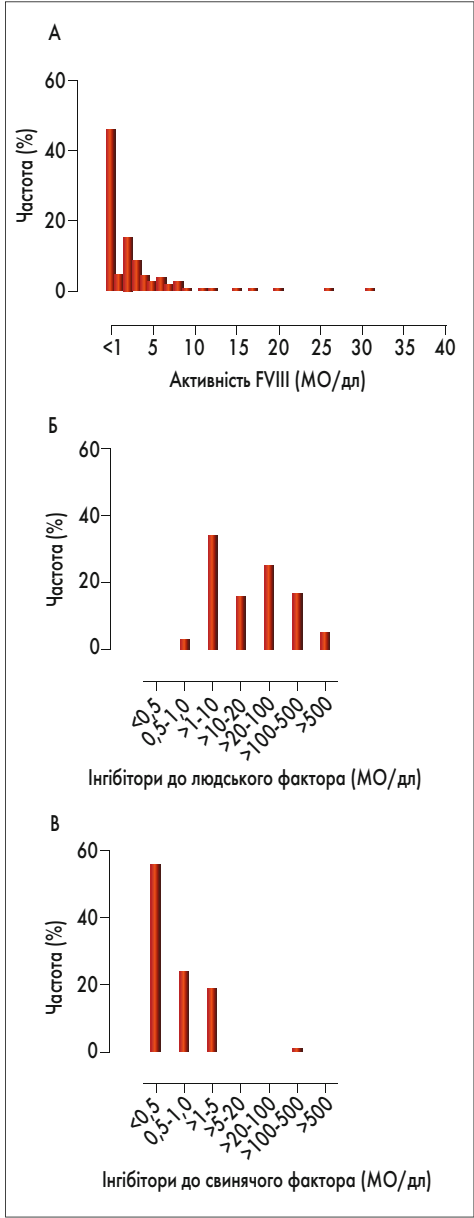


Рис. 2. Лабораторні дані при НГА: частота виявлення активності FVIII (А), титру інгібіторів до людського фактора Бетезда (Б) й інгібіторів до свинячого фактора (сусоктоког альфа), титр перехресної реакції (В)

Європейська онкологічна організація підтримала ініціативу українського фонду «Світ проти раку» і звернулася до ВООЗ із пропозицією вивчити вплив війни та канцерогенів воєнного часу на рак в Україні



Європейська онкологічна організація (ЕО) підтримала ініціативу українського фонду «Світ проти раку» щодо необхідності вивчення впливу воєнних факторів на епідемічну ситуацію щодо онкологічних захворювань в Україні та рекомендувала Всесвітній організації охорони здоров'я

(ВООЗ) розглянути можливість створення програми Best Buys (найкращі рішення) чи аналогічної ініціативи для надання допомоги країнам в управлінні неінфекційними захворюваннями (НІЗ) у сценаріях воєнного часу.



Як частина великої міжнародної мережі боротьби з раком, до якої входять понад 300 державних і неурядових громадських організацій, що діють із метою профілактики, скринінгу, ранньої діагностики, лікування та реабілітації осіб з онкологічними захворюваннями, український фонд «Світ проти раку» був запрошений до обговорення програми Best Buys. Це основний документ політики найкращих рішень і рекомендованих втручань для боротьби з НІЗ на основі глобального плану дій. Цей план, схвалений у травні 2017 року на 70-й сесії Всесвітньої асамблеї охорони здоров'я, у сьогоднішніх реаліях потребує оновлення. Для цього у світовій медичній спільноті було розгорнуто широку дискусію, яка тривала до 28 серпня 2022 року.



Беручи участь у дискусії, науковий керівник та амбасадор фонду «Світ проти раку» професор Олексій Ковальов зазначив, що в той час, коли весь світ переймається загрозою зростання кількості випадків онкологічних захворювань через припинення програм профілактики та скринінгу під час пандемії COVID-19, наслідки впливу війни на захворюваність на рак в Україні поки що невідомі.

Директор фонду «Світ проти раку»

Костянтин Ковальов підкреслив, що незважаючи на воєнні конфлікти, які постійно тривають, проблема війни та раку світовою онкологічною спільнотою на сьогодні практично не вивчена. Проте вплив канцерогенів воєнного часу на здоров'я людей потребує серйозного наукового дослідження. Інакше найближчими роками не лише Україну, а й інші країни може очікувати епідемія раку легені, шлунка, печінки, шийки матки та інших локалізацій.

ЕО наголосила, що канцерогени воєнного часу, у тому числі онкогенні бактерії та віруси — папіломи людини, Епштейна — Барр, гепатиту В і С та *Helicobacter pylori*, — ризики інфікування якими зростають під час масової міграції людей, стають все більш серйозною проблемою для управління та реагування в умовах війни й екологічних катастроф.



Ricardo Moschetti, співробітник із політики ЕО, відзначив цінність внеску та досвіду, якими поділилися з цією організацією колеги з українського фонду «Світ проти раку». Він заявив, що ЕО рекомендує ВООЗ розглянути можливість створення програми Best Buys або аналогічної ініціативи щодо надання допомоги країнам в управлінні НІЗ у воєнних сценаріях. Такий керівний документ міг би містити рекомендації з питань розгортання моделей скринінгу із самостійним відбором проб Self-sampling та використання центрів для біженців як пунктів надання онкологічних послуг за прикладом лікарів, співробітників і волонтерів фонду «Світ проти раку» в Запоріжжі. ЕО також рекомендує співробітництво ВООЗ та ЄС у вивченні впливу нинішньої війни на захворюваність на рак в Україні.

Незалежно від майбутнього рішення ВООЗ щодо запропонованої ініціативи, ЕО та фонд «Світ проти раку» мають твердий намір реалізувати наукову програму «Вивчення впливу війни на онкологічну захворюваність в Україні», розробити та застосувати на практиці ефективні методи профілактики, скринінгу, раннього виявлення, лікування та реабілітації хворих на рак у нашій країні під час війни та найближчими повоєнними роками.

До цієї програми планується залучити науково-академічні та практичні онкологічні установи, що братимуть участь у перебудові та розвитку онкологічної служби України.

Інформацію надано українським фондом «Світ проти раку»



✂ Анкета читача



Здоров'я України®

Заповніть анкету та надішліть за адресою:

ТОВ «Видавничий дім
«Здоров'я України. Медичні видання»,
вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123.

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

Анкету також
можна заповнити тут:



Прізвище, ім'я, по батькові.....
.....
Спеціальність, місце роботи.....
.....
Індекс.....
місто.....
село.....
район..... область.....
вулиця..... будинок.....
корпус..... квартира.....
Телефон контактний:.....
E-mail:.....

Для нас важливо знати вашу думку!

Чи сподобався вам тематичний номер
«Онкологія, гематологія, хіміотерапія»?.....

Назвіть три найкращі матеріали номера.
1.
2.
3.

Які теми, на ваш погляд, варто розглянути
у наступних номерах?
.....
.....
.....

Публікації яких авторів вас цікавлять?
.....
.....
.....

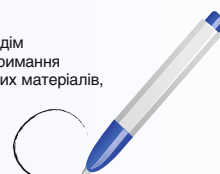
Чи маєте ви бажання стати автором статті для тематичного
номера «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»?.....

На яку тему?.....
.....

Чи є наше видання корисним для підвищення
вашої кваліфікації?
.....
.....

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

Підпис.....



О.М. Сулаєва, д. мед. н., професор, лікар-патологоанатом, медичний директор Медичної лабораторії CSD, м. Київ

Рак молочної залози: гістологія та молекулярна патологія



Рак молочної залози (PM3) – один із найпоширеніших типів раку у жінок, який утворюється з клітин молочної залози. Є також випадки виникнення цієї патології і у чоловіків. В основі розвитку захворювання лежить пухлинна трансформація епітеліальних клітин молочної залози на тлі різних варіантів генетичних порушень, що призводить до неконтрольованого поділу клітин. Згодом пухлинні клітини набувають здатності до інвазії (активного поширення тканинами та судинною стінкою) і можуть метастазувати в лімфатичні вузли або інші частини тіла.



PM3 найчастіше розвивається у протоках (інвазивна протокова карцинома). Крім того, пухлинний ріст можливий і у залозистих структурах, які називають часточками (інвазивна часточкова карцинома), а також інших тканинах молочної залози.

Чому патогістологічне дослідження є обов'язковим елементом обстеження перед визначенням тактики лікування пацієнтів з PM3?

Не всі види раку молочної залози лікуються однаково. На основі результатів патоморфологічного й імуногістохімічного досліджень лікар-онколог разом з пацієнтом обирають оптимальний і прийнятний варіант лікування.

Патоморфологічне дослідження дозволяє:

- 1) підтвердити наявність карциноми;
- 2) визначити гістологічний тип карциноми, рівень диференціювання та прогностичні показники. Ця інформація важлива, оскільки при пухлинах різних гістологічних типів і рівнів диференціювання прогноз і методи лікування різні;
- 3) провести імуногістохімічне дослідження для встановлення молекулярного підтипу PM3 та індивідуалізації лікування.

При патогістологічному дослідженні операційного матеріалу також важливо:

- визначити наявність пухлинних клітин у краях резекції;
- виявити наявність метастатичного ураження при дослідженні лімфатичних вузлів;
- оцінити стадію пухлинного процесу.

Навіщо проводити імуногістохімічне дослідження?

PM3 – гетерогенне захворювання. Вивчення геноміки PM3 дозволило виявити його внутрішні молекулярні підтипи. Їх клінічна валідація та підбір надійних імуногістохімічних маркерів, що відображають специфіку генетичних порушень і біологічні аспекти пухлинного росту, дозволили впровадити в клінічну практику надійний та інформативний інструмент для визначення основних молекулярних підтипів на основі імуногістохімічного дослідження.

Імуногістохімічне дослідження слід проводити в усіх пацієнтів з підтвердженим діагнозом інвазивної карциноми молочної залози. Дослідження виконує виключно лікар-патолог, воно включає оцінювання 4 маркерів:

- рецептори естрогенів (ER);
- рецептори прогестерону (PgR);
- рецептори епідермального фактора росту (HER2);
- маркер проліферації (поділу) клітин (Ki-67).

Рецептори гормонів (ER і PgR). Якщо при імуногістохімічному дослідженні виявляють більше 1% клітин, що експресують ER і PgR, такий варіант раку вважають гормон-рецепторпозитивним (HR-позитивним). HR-позитивний рак чутливий до ендокринної терапії. Карциному з експресією ER 1-10% класифікують як слабопозитивну, при ній потрібне більш ретельне спостереження, оскільки її перебіг може нагадувати як HR-позитивний, так і HR-негативний рак.

Якщо клітини PM3 не експресують ER та/або PgR, такий рак називають HR-негативним. Прогноз при ньому гірший.

HER2 – рецептор епідермального фактора росту, який стимулює поділ клітин. Тобто збільшення кількості таких рецепторів змушує клітини рости і ділитися швидше. Нормальні клітини молочної залози мають дві копії гена *HER2*. При PM3 в геномі пухлинних клітин можуть утворюватися численні копії цього гена (ампліфікація гена), це призводить до зростання кількості HER2 на мембрані клітини та посилення сигналізації, що стимулює поділ.

Для оцінювання експресії HER2 використовують:

- імуногістохімічне дослідження – дозволяє виявляти рецептори на поверхні пухлинних клітин за щільністю й інтенсивністю забарвлення. Якщо оцінка за параметрами цього методу становить 3+, рак вважається HER2-позитивним. Якщо показник дорівнює 0 або 1+, рак вважається негативним. Результат 2+ вважається сумнівним і потребує верифікації методом флуоресцентної гібридизації *in situ*;
- флуоресцентну гібридизацію *in situ* – дає змогу підрахувати кількість копій гена *HER2*, її використовують при сумнівних (2+) результатах імуногістохімічного дослідження.

Які молекулярні підтипи PM3 виділяють сьогодні?

Експресія ER, PgR, HER2 і Ki-67 корелює із внутрішніми молекулярними підтипами PM3, які обґрунтовують різні варіанти перебігу хвороби, а відповідно потребують різних стратегій лікування.

На сьогодні виділяють п'ять основних молекулярних підтипів PM3 (табл.), що відрізняються за експресією маркерів, біологічною поведінкою пухлини, прогнозом (імовірність рецидиву, безрецидивна та загальна виживаність) і підходами до лікування.

Навіщо проводити генетичне тестування при PM3?

Хоча молекулярна класифікація PM3 допомагає у визначенні вектора лікування, насправді навіть у межах кожного молекулярного підтипу є варіації, оскільки рак – гетерогенне захворювання. Кожна пухлина є унікальною за генетичними альтераціями, відносинами з імунною системою організму пацієнта. Саме завдяки вивченню генетичного різноманіття раку та геномних сигнатур стало можливим впровадження різних варіантів таргетної та імунотерапії. Слід також зауважити, що пухлинні клітини змінюються (еволюціонують) з часом, у тому числі й під впливом лікування. Тому оцінювання генетики та геноміки PM3 надає знання, що можуть допомогти у визначенні оптимального варіанта ведення пацієнтів.

Генетичне тестування дозволяє отримати відповіді на такі запитання:

1. Чи є людина носієм спадкових мутацій? Відповідь на це запитання дасть змогу оцінити персональні ризики для пацієнтів з обтяженим сімейним анамнезом і розробити превентивні дії (персоналізований скринінг, спрямований на ранню діагностику).

2. Якщо рак вже діагностовано, чи є він спадковим? Знання цього факту дозволить оцінити прогноз, прогнозувати чутливість до певних видів терапії, а також з'ясувати доцільність генетичного тестування у родичів.

3. Які генетичні зміни притаманні пухлині? Виявлення патогенних та умовно-патогенних мутацій є передумовою оцінювання ризиків і персоналізації лікування.

4. Наскільки ефективним є лікування? Чи є ознаки рецидиву або прогресування раку? Використання рідинної біопсії дозволить виявити молекулярні ознаки «повернення» раку задовго до появи клінічних симптомів.

Чи це означає, що всім пацієнтам з PM3 потрібно проводити генетичне тестування?

Ні. Визначитися щодо доцільності генетичного тестування й оптимально підібрати варіант дослідження допоможе медичний генетик під час консультації.

Які діагностичні рішення пропонує Медична лабораторія CSD для персоналізації лікування пацієнтів з діагностованим PM3?

Рішення для гормоночутливого PM3 (люмінальний тип A і B)

При ранніх стадіях HR-позитивного PM3 (ER+, PgR+, HER2/neu-) у міжнародних настановах (Національної онкологічної мережі США, Американського та Європейського товариств клінічної онкології) рекомендоване проведення 21-генового тестування – **Oncotype DX**. Метод ґрунтується на оцінюванні експресії 16 пухлиноасоційованих і 5 референтних генів і має прогностичне та предиктивне значення. **Oncotype DX** показаний пацієнтам з **уперше виявленням** гормонопозитивним (ER+) Her2-негативним PM3 на **ранній стадії (I, II, IIIA)** без або з метастазами в 1-3 регіонарних лімфатичних вузлах.

Результат тесту **Oncotype DX** надається у балах за шкалою від 0 до 100 (Recurrence Score). Кількість балів відображає індивідуальні біологічні особливості пухлини – чим вона більша, тим вища ймовірність віддаленого рецидиву та значно більшою є користь для пацієнта від застосування хіміотерапії.

Рішення для тричі негативного PM3

1. Тестування щодо мутацій *BRCA1/2* або мутацій у генах системи репарації ДНК шляхом гомологічної рекомбінації (HRR).

Майже у 70-80% випадків спадковий PM3, асоційований із мутаціями в гені *BRCA1*, є тричі негативним. І близько 15% пацієнтів з тричі негативним PM3 є носіями спадкових мутацій *BRCA1/2*. Окрім *BRCA*, доцільною є також оцінка інших генів

Таблиця. Молекулярні підтипи PM3

Внутрішній підтип	Клініко-патологічне (сурогатне) визначення
Люмінальний A	Люмінальний A ER- та PgR-позитивний, HER2-негативний Рівень Ki-67 низький (до 20%) Ризик рецидиву низький Пухлина чутлива до ендокринної терапії Вибір лікування залежить від стадії захворювання
Люмінальний B	Люмінальний B HER2-негативний ER-позитивний, HER2-негативний та є прийнятні одна з таких ознак: • рівень Ki-67 високий (20% і вище) • експресія PR відсутня або низька • ризик рецидиву вищий При ранніх стадіях рішення щодо включення в схему лікування хіміотерапії ґрунтується на результатах 21-генового тесту (Oncotype Dx) Люмінальний B HER2-позитивний ER-позитивний, надлишкова експресія або ампліфікація HER2, будь-який рівень Ki-67, будь-який рівень PR
3 надлишковою експресією Erb-B2	HER2-позитивний Надлишкова експресія або ампліфікація HER2 ER та PgR відсутні, будь-який рівень Ki-67 Пухлина чутлива до анти-HER2 таргетної терапії
Тричі негативний	Тричі негативний Експресія ER та PgR відсутня, HER2-негативний, будь-який рівень Ki-67 Для виключення спадкового раку рекомендоване тестування щодо мутацій BRCA1/2 методом секвенування нового покоління (NGS)

системи репарації ДНК шляхом HRR, оскільки мутації в цих генах можуть бути первинними факторами спадкового PM3 або спричиняти епігенетичне пригнічення *BRCA1/2*. Виявлення мутацій у генах *BRCA1/2* або інших генах системи HRR є предиктором чутливості до PARP-інгібіторів і препаратів платини.

2. Тестування щодо експресії PD-L1.

Ліганд білка програмованої клітинної смерті 1 (PD-L1) – це білок, залучений до механізмів імунної толерантності. Його експресія на пухлинних клітинах визначає «статус недоторканості» з боку імунної системи, коли імунні клітини не розпізнають і відповідно ігнорують ракові клітини. Наслідком цього є пригнічення протипухлинної імунної відповіді. Така стратегія уникання імунної відповіді характерна для тричі негативного PM3. Отже, у разі експресії раковими клітинами PD-L1 для подолання механізмів недоторканості від імунної системи може бути розглянутий варіант додавання до схеми лікування імунотерапії. Це дозволяє активувати імунну систему пацієнта та посилити боротьбу з раком.

3. Оцінка мікросателітної нестабільності (MMR/MSI).

В окремих випадках (у середньому 1,5%) при PM3 з вираженою інфільтрацією лімфоцитами може спостерігатися дефіцит репарації помилок компліментарності ДНК (MMR). Розлад механізму MMR внаслідок епігенетичного пригнічення, соматичних мутацій та інших факторів порушує репарацію ДНК і призводить до накопичення помилок (мутацій) з утворенням неоплазм. Дефіцит MMR (мікросателітної нестабільності) є одним із факторів, що можуть визначити чутливість пухлини до імунотерапії.

Молекулярне профілювання – рішення для поширених форм PM3

Пухлинний ріст супроводжується зростанням кількості та розширенням спектра мутацій у ракових клітинах, що впливає на ступінь їх атипії та посилення агресивної поведінки пухлини. Отже, у разі локально поширеного та метастатичного PM3 для персоналізації лікування доцільним є проведення молекулярного профілювання пухлини методом NGS за допомогою мультигенових панелей. З цією метою можливе використання таких варіантів молекулярно-генетичних досліджень:

• **мультигенна NGS-панель MyAction True Sight Oncology500 на платформі Illumina** – комплексна панель на основі секвенування ДНК та РНК, визначає всі варіанти генетичних порушень в 500 клінічно значущих генах. Це дозволяє виявити молекулярні мішені для таргетного лікування та/або розглянути варіанти включення до клінічних досліджень. Цей вид тестування також дає змогу отримати інформацію про MMR/MSI та мутаційне навантаження пухлини (TMB) – біомаркери, важливі для визначення доцільності призначення імунотерапії;

• **Foundation Dx для солідних пухлин** – комплексне геномне секвенування від компанії Roche, затверджене Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США, що дозволяє оцінити генетичні альтерації у 324 генах, а також визначити геномні сигнатури мікросателітної нестабільності та мутаційне навантаження пухлини й експресію PD-L1. Отримані результати дають змогу визначити молекулярні мішені та персоналізувати лікування хворих на PM3 для поліпшення прогнозу та результату.

Вчасна і точна діагностика є запорукою ефективного лікування та підвищує шанси пацієнтів на одужання та тривалу ремісію.

Нові можливості ендокринної терапії раку молочної залози в поєднанні з остеомодифікуючими агентами

Рафаель Санти.
Портрет молоді жінки
(Форнаріна). 1518-1519.
La Fornarina, дерево, олія.
85 × 60 см.
Палаццо Барберіні, Рим.

ЛетроВіста

летрозол, таблетки 2,5 мг №30



Анастрозол-Віста

анастрозол, таблетки 1 мг №28



Екземестан-Віста

екземестан, таблетки 25 мг №30



Фулвестрант-Віста

фулвестрант, шприци 250 мг/5 мл №2



Еверолімус-Віста

еверолімус, таблетки 10 мг №30



Мегестрол-Віста

мегестролу ацетат, таблетки 160 мг №30



ЗолендроВіста

золедроновая кислота 4 мг/5 мл у флаконі



Бонабласт

ібандронова кислота 6мг/6 мл у флаконі /
ібандронова кислота,
таблетки 50 мг №28



ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Скорочена інформація про лікарський засіб ЛЕТРОВІСТА. Склад. 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить летрозолу 2,5 мг. Фарм. група. Засоби, що застосовуються для гормональної терапії. Антагоністи гормонів та аналогічні засоби. Інгібітори ароматази. Летрозол. Код АТХ L02B G04. Показання. Ад'ювантна терапія гормонопозитивного інвазивного раку молочної залози на ранніх стадіях у жінок у постменопаузальний період. Розширена ад'ювантна терапія інвазивного раку молочної залози на ранніх стадіях у жінок у постменопаузальний період, яким була проведена стандартна ад'ювантна терапія тамоксифеном протягом 5 років. Терапія першої лінії гормонозалежного поширеного раку молочної залози у жінок у постменопаузі (природної або стриманої штучно) після рецидиву або прогресування захворювання, які отримували попередню терапію антигестрогенами. Неад'ювантна терапія у жінок у постменопаузі з гормонопозитивним, HER-2-негативним раком молочної залози, яким не підходить хіміотерапія і не показано невідкладне хірургічне втручання. Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якого іншого компонента препарату. Ендокринний статус, характерний для передменопаузального періоду та ін. Фармакологічні властивості. Летрозол – нестероїдний інгібітор ароматази (інгібітор біосинтезу естрогену), протипухлинний препарат. Побічні реакції. Біль у суглобах, приливи, остеопороз та ін. Повна інформація про характеристики, лікувальні властивості, можливу побічну дію лікарського засобу ЛЕТРОВІСТА міститься у інструкції для медичного застосування лікарського засобу ЛЕТРОВІСТА. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник: Сінтон Хіспанія, С.Л. Ці матеріали призначені тільки для медичних і фармацевтичних працівників та для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Перед призначенням препарату ЛЕТРОВІСТА необхідно ознайомитися з повною інструкцією по його застосуванню. Реєстраційне посвідчення МОЗ України UA/16706/01/01. **Скорочена інформація про лікарський засіб Анастрозол-Віста.** Склад. 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 1 мг анастрозолу. Фарм. група. Антагоністи гормонів та споріднені засоби. Інгібітори ароматази. Код АТХ L02B G03. Показання. Ад'ювантна лікування інвазивного раку молочної залози з позитивними показниками рецепторів гормонів на ранніх стадіях у жінок у постменопаузальному періоді. Ад'ювантна лікування інвазивного раку молочної залози з позитивними показниками рецепторів гормонів у жінок у постменопаузальному періоді. Протипоказання. Період вагітності та годування груддю. Відомо підвищена чутливість до анастрозолу або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Фармакологічні властивості. Анастрозол є потужним та високоактивним нестероїдним інгібітором ароматази. Побічні реакції. Біль у суглобах, приливи, остеопороз та ін. Повна інформація про характеристики, лікувальні властивості, можливу побічну дію лікарського засобу Анастрозол-Віста міститься у інструкції для медичного застосування лікарського засобу Анастрозол-Віста. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник: Сінтон Хіспанія, С.Л. Ці матеріали призначені тільки для медичних і фармацевтичних працівників та для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Перед призначенням препарату Анастрозол-Віста необхідно ознайомитися з повною інструкцією по його застосуванню. Реєстраційне посвідчення МОЗ України UA/16472/01/01. **Скорочена інформація про лікарський засіб Екземестан-Віста.** Склад. 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою містить екземестану 25 мг. Фарм. група. Антагоністи гормонів та аналогічні засоби. Інгібітори ароматази. Код АТХ L02B G06. Показання. Ад'ювантна терапія у жінок з інвазивним раком молочної залози на ранніх стадіях з позитивною роботою на естрогенові рецептори у період постменопаузи після 2-3 років початкової ад'ювантної терапії тамоксифеном. Лікування поширеного раку молочної залози у жінок з природними чи індукованими постменопаузальним статусом, у яких виявлено прогресування хвороби після терапії анастрозолом. Протипоказання. ЕКЗЕМЕСТАН-ВІСТА протипоказаний пацієнтам з гіперчутливістю до екземестану або до будь-якого іншого компонента препарату. Препарат також протипоказаний жінкам у передменопаузальному періоді, жінкам у період вагітності або годування груддю. Фармакологічні властивості. Екземестан є необоротним стероїдним інгібітором ароматази, подібним за своєю структурою до природної речовини андростендіону. Побічні реакції. Біль у суглобах, приливи, втомиваність, остеопороз та ін. Повна інформація про характеристики, лікувальні властивості, можливу побічну дію лікарського засобу ЕКЗЕМЕСТАН-ВІСТА міститься у інструкції для медичного застосування лікарського засобу ЕКЗЕМЕСТАН-ВІСТА. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник: Сінтон Хіспанія, С.Л. Ці матеріали призначені тільки для медичних і фармацевтичних працівників та для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Перед призначенням препарату ЕКЗЕМЕСТАН-ВІСТА необхідно ознайомитися з повною інструкцією по його застосуванню. Реєстраційне посвідчення МОЗ України UA/14554/01/01. **Скорочена інформація про лікарський засіб Фулвестрант-Віста.** Склад. 1 попередньо заповнений шприц (5 мл) містить фулвестранту 250 мг. Фарм. група. Антагоністи гормонів та аналогічні засоби. Інгібітори ароматази. Код АТХ L02B G03. Показання. Ад'ювантна терапія у жінок з інвазивним раком молочної залози на ранніх стадіях з позитивними показниками рецепторів гормонів на ранніх стадіях у жінок у постменопаузі. Розширена ад'ювантна терапія інвазивного раку молочної залози на ранніх стадіях у жінок у постменопаузі, яким було проведено ад'ювантну терапію тамоксифеном протягом 2-3 років. Лікування поширеного раку молочної залози з позитивними показниками рецепторів гормонів у жінок у постменопаузі. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини, інших похідних раллацину або до будь-якої допоміжної речовини препарату. Чутливість до сироліму. Головні біль, біль у суглобах, приливи, анорексія та ін. Повна інформація про характеристики, лікувальні властивості, можливу побічну дію лікарського засобу Фулвестрант-Віста міститься у інструкції для медичного застосування лікарського засобу Фулвестрант-Віста. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник: Лабораторіос Фармалан С.А. Іспанія. Ці матеріали призначені тільки для медичних і фармацевтичних працівників та для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Перед призначенням препарату Фулвестрант-Віста необхідно ознайомитися з повною інструкцією по його застосуванню. Реєстраційне посвідчення МОЗ України UA/18759/01/01. **Скорочена інформація про лікарський засіб Мегестрол-Віста.** Склад. 1 таблетка містить мегестролу ацетату 160 мг. Фарм. група. Протипухлинний засіб, прогестатин. Код АТХ L02A B01. Показання. Паліативна терапія рецидивуючої, метастатичного або неоперабельного раку молочної залози на пізній стадії, що прогресує після лікування інгібіторами ароматази, паліативна терапія рецидивуючої, висхідної метастатичної раку молочної залози з позитивними показниками рецепторів гормонів на ранніх стадіях у жінок у постменопаузі, у комбінації з паліоциклоном для лікування НК¹, HER2-негативного місцево поширеного або метастатичного раку молочної залози в жінок, які отримували попередню ендокринну терапію. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини, інших похідних раллацину або до будь-якої допоміжної речовини препарату. Чутливість до сироліму. Головні біль, біль у суглобах, приливи, анорексія та ін. Повна інформація про характеристики, лікувальні властивості, можливу побічну дію лікарського засобу Мегестрол-Віста міститься у інструкції для медичного застосування лікарського засобу Мегестрол-Віста. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник: Європікс Фарма ХаБ Лтд., Угорщина. Ці матеріали призначені тільки для медичних і фармацевтичних працівників та для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Перед призначенням Мегестрол-Віста необхідно ознайомитися з повною інструкцією по його застосуванню. Реєстраційне посвідчення МОЗ України UA/17149/01/03. **Скорочена інформація про лікарський засіб Золендрівіста.** Склад. 5 мл концентрату містить 4 мг кислоти золедроновой безводної, що відповідає 4,264 мг кислоти золедроновой моногідрату. Фарм. група. Засоби, що впливають на структуру та мінералізацію кісток. Бісфосфонати. Код АТХ M05B A08. Показання. Профілактика кісткових пошкоджень у хворих на рак молочної залози з метастатичним ураженням кісткової тканини. Лікування гіперкальцеїї при злоякісних новоутвореннях з метастазами або без метастазів. Протипоказання. Підвищена чутливість до ібандронової кислоти чи до будь-якого іншого компонента препарату. Гіпернатріємія. Фармакологічні властивості. Золедроновая кислота є одним із найпотужніших серед відомих на сьогодні інгібіторів остеокластичної кісткової резорбції. Побічні реакції. Біль у кістках, гарячка, слабкість, артеріальна та ін. Повна інформація про характеристики, лікувальні властивості, можливу побічну дію лікарського засобу Золендрівіста міститься у інструкції для медичного застосування лікарського засобу Золендрівіста. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник: Сінтон Хіспанія, С.Л. Ці матеріали призначені тільки для медичних і фармацевтичних працівників та для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Перед призначенням Золендрівіста необхідно ознайомитися з повною інструкцією по її застосуванню. Реєстраційне посвідчення МОЗ України UA/16475/01/01. **Скорочена інформація про лікарський засіб Бонабласт.** Концентрат для розчину для інфузії. Склад. 1 флакон містить натрію ібандрононату моногідрату 6,75 мг, що відповідає 6 мг ібандронової кислоти. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Склад. 1 таблетка містить 50 мг ібандронової кислоти у формі натрію ібандрононату моногідрату 56,25 мг. Фарм. група. Засоби, що впливають на структуру та мінералізацію кісток. Бісфосфонати. Код АТХ M05B A06. Показання. Профілактика кісткових пошкоджень у хворих на рак молочної залози з метастатичним ураженням кісткової тканини. Лікування гіперкальцеїї при злоякісних новоутвореннях з метастазами або без метастазів. Протипоказання. Підвищена чутливість до ібандронової кислоти чи до будь-якого іншого компонента препарату. Гіпернатріємія. Фармакологічні властивості. Ібандронова кислота – бісфосфонат, який специфічно діє на кісткову тканину. Пригнічує активність остеокластів. Побічні реакції. Анафілактична реакція/шок, атівної переломи стегна, остеонекроз щелепних кісток та ін. Повна інформація про характеристики, лікувальні властивості, можливу побічну дію лікарського засобу Бонабласт міститься у інструкції для медичного застосування лікарського засобу Бонабласт. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник: ФАРМАТЕН СА, Греція. Ці матеріали призначені тільки для медичних і фармацевтичних працівників та для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Перед призначенням Бонабласта необхідно ознайомитися з повною інструкцією по його застосуванню. Реєстраційні посвідчення МОЗ України UA/19287/01/01; UA/19287/02/01, симпозиумах з медичної тематики. Перед призначенням Ібандронової кислоти-Віста необхідно ознайомитися з повною інструкцією по її застосуванню. Реєстраційні посвідчення МОЗ України UA/19287/01/01; UA/19287/02/01.

Віста
НОВІ МОЖЛИВОСТІ,
ЩО ВІДКРИВАЮТЬ ПЕРСПЕКТИВИ
vista.org.ua
vista-medclub.com

Ендокринотерапія при раку молочної залози: сучасні варіанти лікування та шляхи профілактики побічних ефектів у світлі міжнародних рекомендацій

На науково-практичній конференції **UkraineOncoGlobal-2022** доцент кафедри онкології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ), кандидат медичних наук **Олексій Сергійович Зотов** представив доповідь, у якій детально проаналізував сучасні можливості ендокринотерапії поширеного раку молочної залози (РМЗ) і можливості профілактики побічних ефектів, які виникають на тлі протипухлинної терапії.

Роль інгібіторів ароматази в лікуванні РМЗ

Ароматаза як мішень для терапії з приводу РМЗ відома багато років, і сьогодні загально-визнаний факт, що вона є ключовим ензимом синтезу естрогенів. Відповідно її інгібування призводить до тимчасового/незворотного блокування утворення естрогенів. Створення антиароматазних засобів відкрило нові перспективи як у лікуванні, так і в профілактиці РМЗ за рахунок того, що інгібітори ароматази (ІА) можуть забезпечувати блокаду синтезу естрогенів на клітинному рівні без розвитку побічних ефектів, властивих системній терапії.

Сучасна класифікація ІА налічує кілька поколінь препаратів, які відрізняються за структурою та механізмом дії. Першими були відкриті нестероїдні інгібітори ароматази. Механізм їх дії пов'язаний із тим, що вони конкурентно зв'язуються з молекулою гему, який входить до складу цитохрому Р450, та на деякий час позбавляють ароматазу здатності утилізувати НАДФН(Н+), тим самим забезпечуючи припинення процесу гідроксилювання і, як наслідок, — процесу ароматизації андрогенів. Проте їх дія є зворотною, і через деякий час андрогени можуть витіснити нестероїдний ІА з ароматази, тим самим відновлюючи активність ферменту.

У свою чергу, стероїдні ІА створювалися цілеспрямовано. При їх розробленні дослідники намагалися створити формулу, що відповідає природним мішеням ароматази. Тобто механізм їх дії пов'язаний із тим, що стероїдні ІА виконують роль псевдосубстрату до ароматази з високим рівнем спорідненості. За рахунок цього вони незворотно інактивують фермент шляхом зв'язування андрогенприєднуючого сайту ароматази. Тому їх часто називають суїцидні, тобто ті, що викликають незворотну інактивацію ароматази.

Після відкриття ІА виникло питання щодо доцільності їх застосування при РМЗ. Першочергово ці препарати почали призначати при поширеному метастатичному неоперабельному РМЗ. У 2009 р. було оприлюднено кокрівський огляд 37 контрольованих досліджень, у яких загалом брали участь 14 тис. пацієнток з РМЗ. Результати огляду продемонстрували, що лікування ІА покращувало виживаність без прогресування (ВБП) у цій когорті хворих на 10% [1]. Однак на підставі даних цих досліджень залишалася невизначеною загальна тривалість ВБП і відповідь пухлини. Результати подальших досліджень засвідчили, що застосування ІА у першій/другій лінії терапії мало переваги, які варіювали залежно від різних препаратів. Проте конкретні підгрупи пацієнток, які можуть отримати користь від застосування ІА, залишалися невизначеними.

Подальші клінічні дослідження демонстрували, що на фоні монотерапії ендокринними препаратами, зокрема тамоксифеном, медіана ВБП і часу до прогресування у хворих на поширений РМЗ здебільшого не перевищувала 2 років. Застосування конкурентного антагоніста естрогенових рецепторів — фулвестранту — дозволило подовжити ВБП у цій когорті хворих до 16–24 міс. Проте ці результати стали «фінальною точкою», і довгий час не спостерігалось підвищення ВБП більше 2 років. Відновити прогрес у цій галузі дозволило впровадження комбінацій, зокрема застосування традиційних засобів ендокринної терапії з інгібіторами циклінзалежних кіназ 4 і 6, що і дало змогу перевищити поріг ВБП у 2 роки. Таким чином, було досягнуто істотного прогресу у лікуванні РМЗ, забезпечивши довшу ВБП порівняно зі застосуванням тамоксифену. Різниця медіани ВБП у різних

дослідженнях становила близько 4 міс, проте у цієї когорти пацієнток не було досягнуто істотних переваг щодо загальної виживаності (ЗВ). Ефективність монотерапії тамоксифеном та ІА приблизно однакова, обидва режими лікування забезпечують однакову ЗВ.

Наступним етапом прогресу у терапії поширеного РМЗ стало використання комбінованого лікування, зокрема ІА з інгібіторами циклінзалежних кіназ 4 і 6, що дало змогу досягати більшої ВБП (≥2 років). Результати останніх досліджень продемонстрували, що комбінації навіть в ад'ювантному режимі надають певні переваги.

Наразі існують різні варіанти застосування ІА при поширеному РМЗ. Відповідно до сучасних настанов, у першій лінії терапії переважно рекомендовані комбінації, які включають традиційні ендокринні препарати (здебільшого ІА) та інгібітори контрольних точок (з цією метою найчастіше використовують інгібітори циклінзалежних кіназ 4 і 6). Ці рекомендації стосуються насамперед першої лінії терапії. Проте при неефективності першої лінії або появи значної токсичності рекомендовано перейти на другу та подальші лінії терапії.

Ад'ювантна терапія РМЗ

Що стосується ад'ювантної терапії поширеного РМЗ, то відповідно до сучасних рекомендацій наявні три варіанти ендокринної терапії: **upfront therapy** — безперервна монотерапія ІА або тамоксифеном протягом 5 років; **switching therapy** — послідовне застосування тамоксифену протягом 2–3 років з наступним прийомом ІА протягом 3 або 2 років; **extended therapy** — подовжена до 10 років ад'ювантна ендокринотерапія. Ефективність всіх цих варіантів ад'ювантного лікування оцінена в клінічних дослідженнях [2].

Щодо неoad'ювантної ендокринної терапії РМЗ, то наразі це новий напрям, який швидко розвивається, але, на думку більшості міжнародних медичних товариств, не є загальноприйнятим стандартом лікування РМЗ. У клінічних рекомендаціях неoad'ювантна ендокринотерапія розглядається як опція в осіб похилого віку з супутньою патологією. За даними сучасних досліджень, ефективність неoad'ювантної ендокринотерапії зіставна з такою хіміотерапії. Так, у 2016 р. були оприлюднені результати дослідження L.M. Spring та співавт., у якому оцінювали ефективність застосування

ІА в неoad'ювантному режимі при РМЗ [3]. Виявлено, що використання ІА як неoad'ювантної монотерапії за ефективністю зіставне з поліхіміотерапією за частотою клінічної, радіологічної відповіді та проведення органозбережних операцій. Примітно, що застосування ІА асоціювалося з вищими клінічним і радіологічним рівнем відповіді та частотою органозбережних операцій порівняно з використанням тамоксифену.

Профілактика побічних ефектів протипухлинної терапії

Терапія ІА, незважаючи на переваги перед тамоксифеном, також супроводжується розвитком небажаних ефектів [4]. Найтяжчими побічними ефектами, зумовленими лікуванням ІА, є зниження мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ), вплив на зір, скелетно-м'язовий синдром, когнітивна дисфункція, серцево-судинні ускладнення та шкірна токсичність.

Зі всіх зазначених побічних ефектів, асоційованих із застосуванням ІА, особливій уваги вимагає **зниження МЩКТ, викликане протипухлинною терапією** (в англомовній літературі відоме як cancer treatment-induced bone loss). Важливо розуміти, що зниження МЩКТ впливає не лише на якість життя хворої, а й на ЗВ, оскільки остеопоротичні зміни супроводжуються такими тяжкими ускладненнями, як виражений больовий синдром, низькоенергетичні переломи променевої кістки, шийки стегнової кістки, компресійні переломи хребта, включно з ураженням спинного мозку. Однак наявні дані про те, що втрата МЩКТ при застосуванні ІА пов'язана з поліморфізмом генів *CYP19*, це дозволяє припускати частоту найпоширеніших побічних ефектів, у тому числі і зниження МЩКТ.

Золотим стандартом виявлення остеопорузу була і залишається подвійна енергетична рентгенівська абсорбціометрія (Dual-energy X-ray absorptiometry), при якій МЩКТ пацієнта порівнюють з МЩКТ здорової молоді дорослої людини. Результатом денситометрії є отримання двох критеріїв: Т-бал — порівняння МЩКТ досліджуваної кісткової тканини з еталонною; Z-бал — порівняння МЩКТ досліджуваних кісток із середнім показником у цій віковій групі. У 2020 р. Європейське товариство медичної онкології (ESMO) у своїй рекомендації надало чіткий



О.С. Зотов

алгоритм корекції зниження МЩКТ під час протипухлинної терапії, який окрім фізичної активності та вживання добавок кальцію та вітаміну D також передбачає терапію деносумабом або бісфосфонатами (рис.) [5].

Результати сучасних досліджень також продемонстрували, що застосування бісфосфонатів як ад'ювантної терапії РМЗ також має свої переваги. Зокрема, Австрійська дослідницька група раку молочної залози та колоректального раку (Austrian Breast & Colorectal Cancer Study Group) виявила значне покращення віддалених результатів при додаванні золендронату у жінок з оваріальною супресією при РМЗ. Результати іншого, більш масштабного дослідження AZURE не продемонстрували такого ефекту, проте дали змогу виявити потенційні переваги в підгрупі пацієнток, які перебували в постменопаузі на момент включення у нього [6]. На підставі отриманих даних була висунута гіпотеза про те, що переваги від лікування, ймовірно, може отримати лише підгрупа жінок із низьким рівнем репродуктивних гормонів через фізіологічну/штучну менопаузу внаслідок оваріальної супресії. Ця гіпотеза була перевірена Об'єднаною групою дослідників раннього раку молочної залози (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group), яка провела метааналіз наявних даних понад 18 тис. пацієнток із РМЗ. Результати цього аналізу продемонстрували, що ад'ювантне застосування бісфосфонатів зменшує кількість випадків рецидиву та смерті при РМЗ.

У настановах ESMO також рекомендоване використання остеомодифікуючої терапії при ранньому РМЗ. Зокрема, остеомодифікуючі засоби, такі як бісфосфонати, виконують подвійну функцію, що включає інгібування метастазування та запобігання втраті кісткової маси, викликаній протипухлинною терапією [5]. Відповідно до цих рекомендацій, золендронат зазвичай призначають разом з ад'ювантною хіміотерапією і далі вводять через кожні 6 міс або ж використовують ібандронат/клодронат перорально щоденно. Оптимальна тривалість лікування для запобігання розвитку метастазів остаточно не визначена і може складати від 2 до 5 років.

Таким чином, незважаючи на той факт, що протипухлинна терапія супроводжується розвитком побічних ефектів, у тому числі і зниженням МЩКТ, у клініцистів наразі наявні засоби боротьби з цим. Результати сучасних досліджень підтвердили, що остеомодифікуючі агенти, такі як золендронат, ібандронат і клодронат, є ефективними препаратами, які крім запобігання втраті кісткової маси також чинять інгібуючу дію на метастази раку, що в результаті асоціюється зі зменшенням кількості випадків рецидивів і канцерспецифічної смерті у цій групі пацієнтів.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала **Анна Хиць**

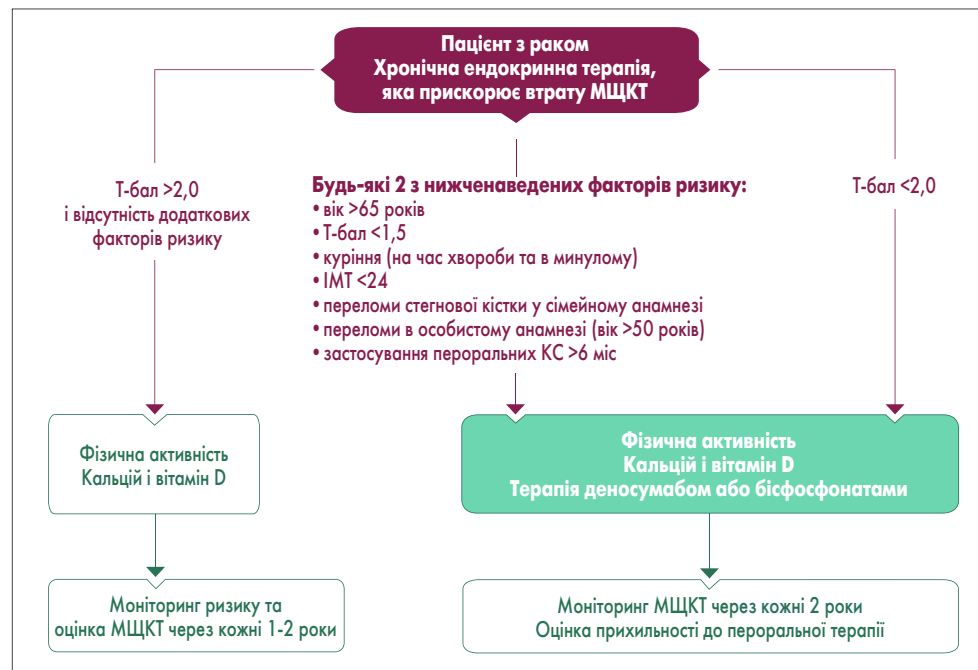


Рис. Алгоритм корекції зниження МЩКТ під час протипухлинної терапії

ІМТ — індекс маси тіла; КС — кортикостероїди.

Новітні рекомендації Європейського товариства кардіологів щодо діагностики, лікування та профілактики серцево-судинних захворювань в онкологічних пацієнтів

Сучасна стратегія лікування онкологічних пацієнтів спрямована на забезпечення їх тривалої виживаності та мінімізацію токсичного впливу протипухлинних лікарських засобів на інші органи та системи, зокрема на серцево-судинну систему (ССС), що в цілому дозволить підвищити якість життя. За ініціативи Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology, ESC) у співпраці з Європейською асоціацією гематологів, Європейським товариством терапевтичних радіологів та онкологів і Міжнародним кардіоонкологічним товариством було розроблено рекомендації, у яких міститься новітня інформація щодо діагностики, лікування та профілактики серцево-судинної токсичності, зумовленої терапією раку, а також дані про особливості ведення онкологічних пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями (ССЗ).

Перед призначенням протипухлинної терапії (ППТ) насамперед необхідно встановити можливий ризик її токсичного впливу на ССС, який залежить від первинного стану ССС до лікування та може змінюватися під час терапії (рис.). Ризик токсичного впливу ППТ на ССС варто оцінювати за допомогою загальноприйнятого методу стратифікації ризику. Однак було опубліковано тільки обмежену кількість ретроспективних даних, більшість із яких стосувалися конкретних груп онкологічних пацієнтів [24–29]. Тому з метою оцінювання ризику токсичного впливу ППТ на ССС варто розглянути базову стратифікацію ризику серцево-судинної токсичності, розроблену Асоціацією серцевої недостатності та Міжнародним кардіоонкологічним товариством (Heart Failure Association – International Cardio-Oncology Society baseline cardiovascular toxicity risk stratification, HFA-ICOS) [12, 13]. При високому ризикі серцево-судинної токсичності ППТ хворого слід направити до кардіолога [33], при помірному – забезпечити пацієнту ретельний моніторинг стану ССС та пояснити негативний вплив серцево-судинних факторів ризику на стан ССС під час отримання ППТ, а при низькому – розглянути направлення пацієнта до кардіоонколога тільки у разі розвитку нових або неконтрольованих побічних явищ (ПЯ), спричинених ППТ.

Стратегія профілактики та моніторингу серцево-судинних ускладнень у хворих, які отримують ППТ

Ризик токсичного впливу ППТ на ССС залежить від типу та стадії онкологічного захворювання, дози протипухлинних препаратів і наявності супутніх захворювань.

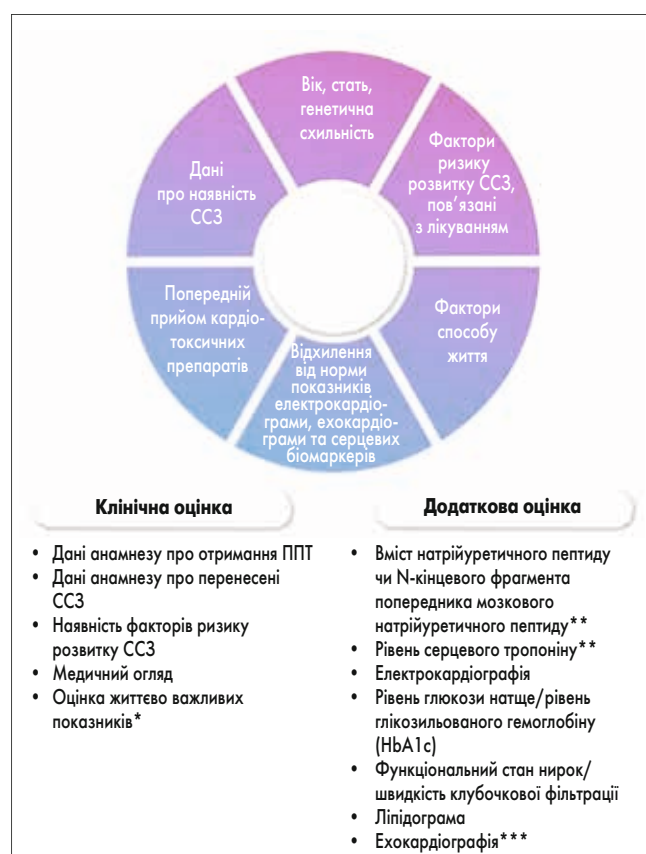


Рис. Початкова оцінка ризику серцево-судинної токсичності ППТ

* Вимірювання артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, зросту, маси тіла, індексу маси тіла.

** Рівень серцевих біомаркерів (тропоніну і натрійуретичного пептиду) слід вимірювати у пацієнтів із ризиком серцево-судинної токсичності ППТ із подальшою інтерпретацією результатів відповідно до клінічного стану пацієнта, типу ППТ і функціонального стану нирок.

*** Рекомендувати проведення магнітно-резонансної томографії серця, коронарної ангіографії чи позитронної емісійної томографії доцільно тільки вибраним пацієнтам з метою передопераційної стратифікації ризику (при раку легень, товстої чи прямої кишки).

Сьогодні відомі спільні модифіковані та немодифіковані фактори ризику розвитку ССЗ та раку [4, 131, 132]. Тому важливо рекомендувати хворим кинути курити, обмежити споживання алкоголю та включити повсякденну фізичну активність у розпорядок дня [30]. Ведення здорового способу життя знижує ризик виникнення раку, ССЗ і ймовірність розвитку ССЗ в онкологічних хворих [134, 135]. Кардіореспіраторні тренування справляють позитивний вплив на зменшення серцево-судинної токсичності ППТ, однак дані є неоднозначними [136, 137]. У профілактиці розвитку ССЗ у хворих, які отримують ППТ, важливе значення варто надавати корекції електролітного дисбалансу (гіпокаліємії та гіпомagneмії) і лікуванню супутніх захворювань (артеріальної гіпертензії [138], цукрового діабету [139], дисліпідемії [140]). У поліморбідних пацієнтів також необхідно уникати поліпрагмації, яка може утруднювати лікування онкологічних захворювань [141].

Стратегія первинної профілактики токсичного впливу протипухлинних препаратів на ССС

Тактика профілактики ССЗ має бути індивідуальною та базуватися на систематичному комплексному підході. Головною метою первинної профілактики серцево-судинної токсичності ППТ є уникнення чи мінімізація уражень ССС [142].

Первинна профілактика токсичного впливу хіміотерапії на ССС. У кількох рандомізованих контрольованих дослідженнях встановлено, що застосування гормональної терапії під час хіміотерапії антрациклінами (з подальшим використанням трастузумабу або без нього) знижує ризик значного зниження фракції викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) [145–154]. Дані останніх метааналізів за участю онкологічних пацієнтів, які отримували хіміотерапію антрациклінами та HER2-таргетну терапію, показали, що застосування блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, бета-адренорецепторів та антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів має значну користь у запобіганні зниженню ФВ ЛШ, проте не було встановлено статистичних відмінностей щодо частоти розвитку серцевої недостатності (СН) у цієї групи пацієнтів [155–160]. Інші автори зазначають, що можна зменшити токсичний вплив антрациклінів на організм людини шляхом коригування тривалості інфузії та дози препаратів [161]. Сьогодні застосування дексразоксану і ліпосомальних антрациклінів схвалено у пацієнтів із високим і дуже високим ризиком токсичного впливу хіміотерапії на ССС, а також у пацієнтів, які попередньо отримали високі кумулятивні дози антрациклінів [158, 162–167]. У нещодавньому метааналізі 19 досліджень встановлено, що ліпосомальний доксорубіцин є менш кардіотоксичним, ніж звичайний доксорубіцин [165], та може бути розглянутий у пацієнтів із гострим лейкозом замість даунорубіцину при наявності діастолічної СН [164, 165].

Первинна профілактика токсичного впливу опромінення на ССС

Первинна профілактика уражень ССС, спричинених променевою терапією (ПТ), залежить від сучасних технологічних досягнень, які дозволяють забезпечити цільову доставку дози опромінення, зберігаючи або підвищуючи ефективність лікування при одночасному зниженні токсичного впливу на ССС [169, 170]. Зокрема, застосування ПТ модуляцією інтенсивності дози може

дозволити зменшити негативний вплив опромінення на серце [171, 172]. Однак не завжди можна уникнути уражень серця при опроміненні, особливо при локалізації пухлини у середостінні (наприклад, у пацієнтів з центральною пухлиною легень, лімфомою середостіння).

Вторинна профілактика токсичного впливу ПТ у пацієнтів із ССЗ

У разі наявності ССЗ чи інших супутніх захворювань варто розглядати проведення оптимальної терапії до і під час ПТ. При призначенні пацієнтам кардіопротекторної терапії під час ПТ рекомендовано регулярно обстежувати пацієнтів і досліджувати стан ССС за допомогою електрокардіографії (ЕКГ), ехокардіографії та визначення рівня серцевих біомаркерів (натрійуретичного пептиду, серцевих тропонінів). ЕКГ-моніторинг слід виконувати пацієнтам із високим ризиком розвитку серцевих аритмій. При трактуванні визначених рівнів серцевих біомаркерів варто інтерпретувати їх, враховуючи вік, стать хворих, функціональний стан нирок, наявність ожиріння, а також тривалість ПТ і дані анамнезу щодо супутніх захворювань (фібриляції передсердь чи тромбоемболії легеневої артерії) [53, 63, 195–197]. З метою ранньої діагностики токсичного впливу ПТ на ССС рекомендовано також проводити ехокардіографію чи магнітно-резонансну томографію серця [22, 54, 94], що згодом дозволяє клініцистам вчасно призначити кардіопротекторну терапію та запобігти значному зниженню ФВ ЛШ, а також зменшити ризик переривання ПТ, що могло б вплинути на виживаність пацієнтів [22, 43, 72, 94].

Діагностика та лікування ССЗ у пацієнтів, які отримують ППТ

У разі появи гострого серцево-судинного ускладнення під час чи після ППТ хворих рекомендовано направляти у спеціалізований кардіоонкологічний центр [12]. Перед початком лікування ССЗ у цієї групи пацієнтів слід враховувати прогноз перебігу онкологічного захворювання, поточні витрати на лікування, можливий розвиток ПЯ, взаємодію між препаратами та прихильність пацієнта до терапії.

Дисфункція серця, виникнення якої пов'язане з хіміотерапією антрациклінами

Токсичний вплив хіміотерапії на ССС може проявлятися клінічно або бути безсимптомним і виявлятися у пацієнтів під час моніторингу. Доцільність продовження терапії антрациклінами слід розглядати мультидисциплінарній команді фахівців, враховуючи співвідношення користі/ризиків. Рекомендовано припинити хіміотерапію в онкологічних пацієнтів, у яких розвинулася тяжка симптомна дисфункція серця [22]. Тимчасове припинення лікування антрациклінами також рекомендовано пацієнтам з помірною симптомною чи помірною або тяжкою безсимптомною дисфункцією серця.

Варто використовувати інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ)/блокатори рецепторів до ангіотензину II (БРА) або інгібітори рецепторів ангіотензину-неприлізину, блокатори бета-адренорецепторів, інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу й антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів у пацієнтів, у яких під час хіміотерапії антрациклінами виникла симптомна дисфункція серця або безсимптомна помірна чи тяжка дисфункція серця. Лікування цими препаратами необхідно проводити за відсутності протипоказань до їх застосування та з титруванням до цільових доз, як зазначено у рекомендаціях ESC (2021) щодо діагностики й лікування гострої та хронічної СН [14]. Варто розглянути призначення іАПФ, БРА та/або блокаторів бета-адренорецепторів при легкій безсимптомній дисфункції серця, яка розвинулася під час хіміотерапії антрациклінами [1, 14, 102, 424].

При потребі продовження хіміотерапії антрациклінами можна обрати одну із стратегій додатково до прийому іАПФ/БРА та блокаторів бета-адренорецепторів у цільових дозах [14]. У першому випадку можна знизити дозу антрациклінів, у другому — перейти на прийом ліпосомальних антрациклінових препаратів і у третьому — провести попереднє лікування дексразоксаном перед кожним наступним циклом хіміотерапії антрациклінами. Хворим, у яких було відновлено хіміотерапію антрациклінами після попереднього епізоду дисфункції серця, а також пацієнтам із легкою безсимптомною дисфункцією серця, котрі продовжують хіміотерапію, рекомендовано здійснювати моніторинг стану ССС через кожні 1-2 цикли терапії.

Дисфункція серця, яка розвивається при застосуванні HER2-таргетної терапії

Згідно з настановами ESC (2021) щодо діагностики та лікування гострої та хронічної СН [14], рекомендовано призначати ранню кардіопротекторну терапію хворим із симптомною та тяжкою безсимптомною СН з ФВ ЛШ <40% для уникнення прогресування захворювання [425], особливо при продовженні таргетної терапії [427]. Тимчасове переривання HER2-таргетної терапії рекомендовано пацієнтам, у яких під час такого лікування розвинулася помірна або тяжка симптомна чи тяжка безсимптомна дисфункція серця з ФВ ЛШ <40%. У пацієнтів із легкою симптомною дисфункцією серця рекомендовано обговорити прийняття рішення щодо продовження або переривання HER2-цільової терапії мультидисциплінарною командою. Пацієнтам із помірною безсимптомною дисфункцією серця та ФВ ЛШ 40-49% чи легкою симптомною дисфункцією серця з ФВ ЛШ ≥50% слід продовжувати HER2-таргетну терапію та додатково призначити кардіопротекторні препарати (іАПФ/БРА та блокатори бета-адренорецепторів) і забезпечити належний моніторинг показників стану ССС [22, 33, 189, 211, 428, 429]. Хворим, які отримують HER2-таргетну терапію, рекомендовано проводити ехокардіографію та визначати рівень серцевих маркерів через кожні два цикли протягом перших чотирьох циклів після повторного початку ППТ, що дозволить контролювати частоту розвитку дисфункції серця.

Міокардит та СН, які можуть виникати при застосуванні інгібіторів імунних контрольних точок

Застосування інгібіторів контрольних точок (ІКТ) може супроводжуватися розвитком міокардиту, найчастіше — протягом перших 12 тижнів лікування, однак може виникати і пізніше — після 20-го тижня [386]. Крім того, отримання ІКТ може супроводжуватися розвитком дисліпідемії, гострого коронарного синдрому, васкуліту, атріовентрикулярних блокад, суправентрикулярних і шлуночкових аритмій, раптової смерті, перикардиту та ішемічного інсульту [323, 325]. У пацієнтів із нестабільною гемодинамікою рекомендовано розпочати лікування метилпреднізолоном у високих дозах [436].

Переривання лікування ІКТ рекомендовано у всіх випадках підозри на наявність міокардиту, а саме — появи у пацієнта нових симптомів з боку ССС протягом останніх 12 тижнів таргетної терапії. Після усунення симптомів з боку ССС рекомендовано обговорити подальшу тактику ведення пацієнта мультидисциплінарною командою. Лікування як нефульмінантного, так і фульмінантного міокардиту, асоційованого з прийомом ІКТ, слід розпочати якнайшвидше шляхом введення метилпреднізолону у дозі 500-1000 мг внутрішньовенно болюсно 1 раз на день протягом перших 3-5 днів, що дозволить знизити ризик розвитку ПЯ з боку ССС [386, 436]. У разі клінічного покращення стану пацієнта на фоні терапії (зниження рівня тропонінів більше ніж на 50% від максимального протягом 24-72 години, усунення дисфункції ЛШ, атріовентрикулярної блокади або аритмії) рекомендовано перехід із внутрішньовенного застосування кортикостероїдів на пероральний прийом преднізолону, починаючи з дози 1 мг/кг маси тіла і до 80 мг/добу. Якщо рівень тропоніну не знижується більше ніж на 50% від максимального і/або атріовентрикулярна блокада, шлуночкова аритмія чи дисфункція ЛШ зберігаються, незважаючи на внутрішньовенне введення метилпреднізолону протягом 3 днів у поєднанні з кардіопротекторною терапією, слід розглянути можливість призначення імуносупресивних препаратів другої лінії, однак дані щодо їх застосування обмежені [22, 445, 446].

Розвиток дисфункції серця на фоні імунотерапії Т-клітинним рецептором химерного антигену

Найпоширенішими серцево-судинними ускладненнями у пацієнтів, які отримують терапію Т-клітинним рецептором химерного антигену (CAR-T), є аритмії (у 77,6% випадків), включаючи подовження інтервалу QT, шлуночкові аритмії та фібриляцію передсердь, СН (у 14,3% випадків), інфаркт міокарда та венозну тромбоемболію (у 0,5% випадків) [455]. Госпіталізація до відділення інтенсивної терапії рекомендована у тяжких випадках через ризик розвитку злоякісних серцевих аритмій і поліорганної недостатності.

Розвиток СН під час трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин

Серцево-судинні ускладнення під час трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК), включаючи застійну СН [456], тампонаду серця та порушення ритму (фібриляція передсердь, тріпотіння передсердь і надшлуночкова тахікардія) [457] є нечастими, однак їх слід лікувати згідно з рекомендаціями ESC [14, 273, 441, 444, 458].

Кардіоміопатія Такоцубо і рак

При розвитку кардіоміопатії Такоцубо пацієнтам рекомендовано припинити ППТ. У хворих на міокардит Такоцубо уникають призначення препаратів, які подовжують інтервал QT [467]. Роль імуносупресії у лікуванні кардіоміопатії Такоцубо невідома, тому у таких пацієнтів слід розглянути можливість внутрішньовенного введення метилпреднізолону з подальшим обговоренням плану лікування у рамках мультидисциплінарної команди.

Оцінка серцево-судинного ризику після завершення ППТ Оцінка стану ССС протягом першого року після кардіотоксичної ППТ

Ризик розвитку серцево-судинних подій оцінюють протягом перших 12 місяців після успішного завершення ППТ. Однак цю рекомендацію не слід розглядати у пацієнтів, які припинили ППТ у зв'язку з прогресуванням раку чи поганим прогнозом.

З метою виділення груп онкологічних пацієнтів, які потребують спостереження за ССС протягом першого року після лікування раку, прийнято оцінювати ризик розвитку ССЗ за шкалою NHA-ICOS12, на підставі даних про отримання специфічної ППТ, помірний або тяжкий токсичний вплив ППТ і наявність нових порушень функції ССС за даними ехокардіографії, рівнем серцевих біомаркерів чи про появу нових серцево-судинних симптомів наприкінці терапії (через 3 або 12 місяців після лікування) [68, 208]. У пацієнтів без симптомів із високим кардіоваскулярним ризиком проведення ехокардіографії та визначення серцевих сироваткових біомаркерів рекомендовано через 3 і 12 місяців, а з помірним і низьким ризиком — через 12 місяців після завершення ППТ [53, 54, 59, 61, 68, 148, 208, 425, 634].

Усім пацієнтам, які отримували кардіопротекторну терапію з приводу ППТ, рекомендовано проводити ЕКГ, ехокардіографію та визначати рівень серцевих біомаркерів (якщо систолічна дисфункція ЛШ/СН є потенційним ризиком) через 3, 6 та 12 місяців після завершення лікування онкологічного захворювання.

Наприкінці ППТ варто також оцінити необхідність продовження кардіопротекторної терапії. У пацієнтів із безсимптомною легкою або помірною дисфункцією серця, яка розвинулася внаслідок токсичного впливу протипухлинних лікарських засобів, у яких відмічається нормалізація показників ехокардіографії та серцевих біомаркерів, рекомендовано обговорити рішення щодо відміни кардіопротекторної терапії мультидисциплінарною командою. Тривале лікування ССЗ рекомендовано пацієнтам із помірною та тяжкою симптомною або тяжкою безсимптомною дисфункцією серця, яка виникла у результаті токсичного впливу протипухлинних лікарських засобів, через високу частоту рецидивів СН, а також хворим, у яких розвинулася легка чи помірна дисфункція серця внаслідок ППТ та у яких не вдалося відновити нормальну функцію ЛШ після її оцінки наприкінці терапії.

Довгострокове спостереження пацієнтів із ССЗ, які вижили після раку

У пацієнтів, які пережили рак, неодноразово відмічаються віддалені наслідки лікування, пов'язані з впливом на фізичне та психосоціальне здоров'я, що можуть скоротити тривалість і знизити якість їхнього життя. Ризик смерті від ССЗ зростає більш ніж удвічі у пацієнтів, які

пережили кілька солідних ракових захворювань і лімфому, порівняно із загальною популяцією [660-662]. Оцінювання кардіоваскулярного ризику наприкінці терапії дає змогу визначити групи пацієнтів, які потребують тривалого кардіологічного спостереження протягом перших 12 місяців після ППТ. Пацієнти, які пережили рак і в яких спостерігалася поява нових ССЗ після ППТ, належать до групи високого ризику майбутніх серцево-судинних подій, тому вони потребують тривалого спостереження.

Прогресуюча серцево-судинна токсичність, пов'язана з опроміненням, зазвичай розвивається через 5-10 років після початкового лікування й може спричинити виникнення ішемічної хвороби серця та СН у 6 разів частіше, ніж у загальній популяції. Вища серцево-судинна смертність порівняно із такою у загальній популяції пояснюється радіаційно-асоційованим захворюванням серця при лімфомі Ходжкіна, неходжкінській лімфомі, раку молочної залози та легені [663-665]. Частота і прогресування пов'язаних із ПТ серцево-судинних ускладнень залежить від дози опромінення, супутньої терапії раку, наявності ССЗ, факторів серцево-судинного ризику та віку [389, 400].

Пізнє серцево-судинні ускладнення також спостерігаються у хворих, які пережили рак та яким потрібна ТГСК. Частота СН зростає до 14,5% у жінок через 15 років після ТГСК. Фактори ризику серцево-судинних захворювань після ТГСК включають вік, дозу антрацикліну, опромінення грудної клітки, гіпертензію, цукровий діабет і куріння [666]. Пацієнтам, які пережили рак, рекомендована щорічна клінічна оцінка серцево-судинного ризику, яку можна здійснювати у співпраці з фахівцями первинної ланки надання медичної допомоги. Хворих, які пережили рак і мають високий або дуже високий ризик виникнення ССЗ у майбутньому, можна розділити на групи високого раннього (протягом 5 років після ППТ) та високого пізнього (30 років після ППТ) ризику. Пацієнтів з високим або дуже високим базовим ризиком розвитку ССЗ і дисфункцією серця на момент оцінки наприкінці терапії включають у групу високого або дуже високого раннього ризику, особливо в перші 2 роки після ППТ. У цієї групи пацієнтів рекомендовано визначати рівень натрійуретичного пептиду та виконувати ехокардіографію через 1, 3 та 5 років після ППТ та надалі через кожні 5 років.

Хворим, які пережили рак, із пізнім високим ризиком дисфункції серця, пов'язаною з токсичністю ППТ (наприклад, у молодих пацієнтів із лімфомою Ходжкіна або саркомою, які отримали високу загальну кумулятивну дозу антрацикліну, або пацієнтів, котрі отримували високі дози опромінення в ділянці серця) [661, 669], рекомендовано щорічно оцінювати кардіоваскулярний ризик з об'єктивним оглядом пацієнта, реєстрацією ЕКГ і вимірюванням натрійуретичного пептиду, починаючи з 5 років після лікування за умови, що ці показники стану ССС через 12 місяців є нормальними.

Обізнаність хворих щодо токсичного впливу ППТ

Робота з пацієнтами щодо підвищення їх обізнаності про можливість розвитку ССЗ при захворюванні на рак чи після ППТ має важливе значення у профілактиці серцево-судинних подій. Варто інформувати онкологічних пацієнтів про потенційно підвищений ризик виникнення ССЗ через ППТ і рекомендувати їм повідомляти медичні бригади про появу ранніх ознак і симптомів ССЗ. Надання рекомендацій щодо здорового способу життя хворим на рак дозволяє знизити негативний вплив факторів ризику розвитку серцево-судинних подій, що дає змогу знизити ймовірність виникнення ускладнень під час і після ППТ.

Таким чином, вперше розроблені настанови з кардіоонкології містять надзвичайно цінну інформацію для фахівців онкологічної галузі, оскільки визначають тактику ведення пацієнтів з ССЗ, яким планується призначення ППТ, а також особливості профілактики, діагностики та лікування проявів серцево-судинної токсичності ППТ в онкологічних хворих.

Реферативний огляд Lyon A.R. et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS) Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal. 2022; 00: 1-133. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>.

Підготувала Ірина Неміш





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

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

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

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

R&D НАПРЯМИ TAKEDA ГЛОБАЛЬНО:



ГАСТРО-
ЕНТЕРОЛОГІЯ



НЕВРОЛОГІЯ



ОНКОЛОГІЯ



РІДКІСНІ
ЗАХВОРЮВАННЯ



ТЕРАПІЯ
ДЕРИВАТАМИ
ПЛАЗМИ КРОВІ



ВАКЦИНИ

ПРІОРИТЕТНІ НАПРЯМИ TAKEDA В ОНКОЛОГІЇ:

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

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

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



C-ANPROM/UA/OG/0001

Лікування лімфому Ходжкіна: інноваційна терапія із застосуванням брентуксимабу ведотину

19 липня в онлайн-форматі відбувся семінар «Лікування лімфому Ходжкіна», в рамках якого провідні фахівці галузі обговорювали й оцінювали нові відкриття у лікуванні лімфому Ходжкіна (ЛХ) та дослідження у цій сфері.



Модераторка заходу Ірина Анатоліївна Крячок, доктор медичних наук, професор, керівниця науково-дослідного відділення хіміотерапії гемобластозів та ад'ювантних методів лікування Національного інституту раку (м. Київ), детально зупинилася на сучасних підходах до лікування ЛХ, фокусуючи увагу на першій лінії терапії.

— За сучасними даними, епідеміологія ЛХ в Україні залишається сталою та зіставною з такою в інших країнах світу. Сьогодні в Україні за офіційними даними на обліку перебуває близько 15 тис. пацієнтів з ЛХ і щороку діагностується близько 900 нових випадків цього захворювання.

Сучасний розвиток онкології дав змогу хворим на ЛХ мати шанс на повне одужання без ризику розвитку рецидиву. 10-річна виживаність наразі становить понад 85%, тоді як у 1950-х роках повне одужання було можливе лише у 30-40% хворих. Результати виконаної за пів сторіччя роботи із вивчення ЛХ є колосальними, що підтверджують вищевведені дані. Проте поступ у вивченні ЛХ не припиняється, і наразі тривають багато досліджень,

присвячених пошуку нових підходів, відкриття нових молекул і комбінацій препаратів для лікування ЛХ.

Ні для кого не секрет, що ключовим кроком до перемоги над захворюванням є правильна стратегія першої лінії терапії, яка включає не лише призначення найефективнішого лікування, а й розуміння того факту, що пацієнт, який завершив лікування, має прожити повноцінне щасливе життя.

У 2020 р. було діагностовано 875 нових випадків ЛХ, 40,0% хворих мали III-IV стадію. 7,5% пацієнтів з ЛХ III-IV стадії не проживають 1 року. Тобто, фокусуючись на хворих із вперше встановленим діагнозом ЛХ, високоактуальним є підвищення ефективності терапії саме для цієї категорії пацієнтів. Наступний етап стосується пацієнтів із рефрактерною/рецидивуючою (р/р) ЛХ. У 30-40% (приблизно 350 із 875) пацієнтів, котрим вперше встановили діагноз ЛХ, розвиватиметься р/р форма. Це потребуватиме застосування другої лінії терапії, яка зазвичай складається із сальвадж-терапії та аутологічної трансплантації стовбурових клітин (аутоТГСК). Цей підхід дає можливість 50% хворих з р/рЛХ одужати, але, відповідно, інші 50% (приблизно 175) пацієнтів переходять на третій етап лікування

(рис. 1). Ці статистичні дані вказують на важливість застосування максимально ефективної терапії ЛХ вже у першій лінії.

Ключовим питанням ведення пацієнтів з ЛХ є визначення підходів, які дозволять мінімізувати токсичність лікування, не зменшуючи при цьому його ефективності. Такі підходи включають:

- відмову від променевої терапії у певної когорти пацієнтів;
- зменшення зони та дози опромінення;
- впровадження ПЕТ-адаптованої (з можливістю модифікації на підставі результатів позитронної емісійної томографії) терапії;
- зменшення кількості циклів;
- зменшення сумарної дози блеоміцину;
- впровадження таргетної терапії.

Сьогодні у світі спостерігається тенденція до відмови від променевої терапії, зменшення її зони та дози у певної когорти пацієнтів. Цей підхід зумовлений тим, що саме променева терапія відіграє ключову роль у розвитку віддалених негативних наслідків лікування, вторинних пухлин, серцево-судинних і легеневих захворювань та ін. Впровадження ПЕТ-адаптованої терапії зробило колосальний прорив і дозволило індивідуалізувати підхід до лікування ЛХ, а також досягнути його максимальної ефективності, навіть у разі прогресування захворювання. Зменшення кількості циклів і сумарної дози блеоміцину також є важливим для мінімізації токсичності терапії. Проте з-поміж усіх вищеперахованих підходів найбільшу актуальність має саме застосування таргетної терапії.

Як зазначалося раніше, розроблення нових стратегій лікування ЛХ триває. Так, наразі проводиться понад 190 клінічних досліджень, які стосуються пошуку нових ефективніших стратегій терапії ЛХ. Тобто прогрес у лікуванні ЛХ продовжується, і в майбутньому можна буде отримати ще більш ефективні стратегії терапії з мінімізацією токсичності, в тому числі і застосування нових таргетних препаратів.

Ведення пацієнта з уперше встановленим діагнозом ЛХ передбачає стратифікацію його в одну з трьох груп: з ранньою стадією без факторів негативного прогнозу; з ранньою стадією та наявністю факторів ризику; з III-IV стадією ЛХ. Це дозволить визначити найбільш оптимальну тактику лікування (табл. 1). Відповідно до сучасних рекомендацій, наразі існує два підходи до лікування ЛХ: ПЕТ-адаптована терапія та терапія без урахування ПЕТ. Примітно, що в рекомендаціях Національної онкологічної мережі США (NCCN) зазначена лише опція ПЕТ-адаптована терапія, тоді як рекомендації Європейського товариства медичної онкології (ESMO) включають два підходи.

Наразі триває пошук найефективнішої стратегії лікування ЛХ і у світовій науковій спільноті ведуться дискусії щодо найефективнішої схеми терапії першої лінії — АВВД чи ВЕАСОРР-еск. Обидві опції зазначені в міжнародних рекомендаціях щодо лікування ЛХ. В Україні тривалий час віддавали перевагу схемі ВЕАСОРР-еск, оскільки застосування аутоТГСК, яка, як відомо, є наступним етапом після АВВД, було дуже обмеженим. Переваги ВЕАСОРР-еск порівняно зі застосуванням АВВД також підтверджені у низці клінічних досліджень (табл. 2). Проте результати інших досліджень були протилежними та демонстрували, що використання ВЕАСОРР-еск асоціюється з розвитком низки ускладнень, а саме — гострою та пізньою токсичністю, розвитком вторинних пухлин, серцево-судинних і легеневих захворювань, порушення фертильності та ін.



Рис. 1. ЛХ в Україні

Таблиця 1. Терапевтичні опції для пацієнтів з ЛХ		
Для ранньої стадії ЛХ	Для проміжних стадій ЛХ	Для поширених (III-IV) стадій ЛХ
Терапія без урахування ПЕТ: 4 курси АВВД ± ПТ 20 Гр	Терапія без урахування ПЕТ: • 2 курси ВЕАСОРР-еск + 2 курси АВВД + ПТ 30 Гр; • 4 курси АВВД + ПТ 30 Гр	• 6 курсів АВВД; • 6 курсів БВ+АВД*; • 6 курсів ВЕАСОРР-еск
ПЕТ-адаптована терапія: • 2 курси АВВД + 1(2) курс АВВД; • 2 курси АВВД + 4 курси АВД; • 2 курси АВВД + ПТ 20 Гр; • 2 курси АВВД ± 1(2) курс АВВД + ПТ 30 Гр; • 2 курси АВВД + 2 курси ВЕАСОРР-еск	ПЕТ-адаптована терапія: • 2 курси АВВД + 2(4) курси ВЕАСОРР-еск + ПТ 30 Гр; • 2 курси АВВД + 2 курси ВЕАСОРР-еск + ПТ 30 Гр; • 2 курси АВВД + 4 курси АВД	ПЕТ-адаптована терапія: • 2 курси ВЕАСОРР-еск + 2 курси ВЕАСОРР-еск; • 2 курси ВЕАСОРР-еск + 4 курси ВЕАСОРР-еск ± ПТ 30 Гр; • 2 курси ВЕАСОРР-еск + 4 курси А(В)ВД; • 2 курси АВВД + 4 курси ВЕАСОРР-еск ± ПТ 30 Гр
АВД – доксорубіцин, блеоміцин, вінбластин, дакарбазин; ПТ – променева терапія; АВД – доксорубіцин, вінбластин, дакарбазин; ВЕАСОРР-еск – блеоміцин, етопозид, доксорубіцин, циклофосфамід, вінкрестин, прокарбазин і преднізолон; БВ – брентуксимабу ведотин. * Зарєєстровано тільки для ЛХ IV стадії.		

Таблиця 2. П'ятирічна виживаність при застосуванні BEACOPP-еск та ABVD							
Дослідження	Схема лікування	Кількість пацієнтів (n)	П'ятирічна виживаність без прогресування	Різниця (%)	p	П'ятирічна ЗВ	Різниця (%)
HD 2000	ABVD	99	68	13	0,038	84	8
	BEACOPP	98	81			92	
IIL	ABVD	168	73	12	0,004	84	5
	BEACOPP	163	85			89	
IG 20012 IPS 3-7	ABVD	275	69	15	0,0003	87	4
	BEACOPP	274	84			91	
LYSA H34 IPS 0-2	ABVD	77	75	18	0,008	92	7
	BEACOPP	68	93			99	
ЗВ – загальна виживаність.							

Продовження на стор. 24.

Лікування лімфоми Ходжкіна: інноваційна терапія із застосуванням брентуксимабу ведотину

Продовження. Початок на стор. 23.

Впровадження брентуксимабу ведотину стало проливом у лікуванні ЛХ. Як відомо, БВ є кон'югатом антитіла з лікарським засобом, він складається з моноклонального антитіла до CD30, кон'югованого за допомогою лінкера, що розщеплюється протеазою, до цитотоксичного агента (монометилауристатину Е), який руйнує мікротубули. Препарат добре себе зарекомендував у терапії р/рЛХ, позиціонувався як «місток» між сальвадж-терапією та подальшою трансплантацією стовбурових клітин. Наразі у значній кількості досліджень підтверджено ефективність застосування БВ при ЛХ.

На конгресі Європейської гематологічної асоціації, який відбувся 15 червня цього року у Відні, були представлені оновлені результати 6-річного спостереження ECHELON-1, відповідно до яких терапія А+АВД (БВ, доксорубіцин, вінбластин і дакарбазин) сприяла статистично значущому підвищенню 6-річної ЗВ (93,9%) порівняно з АВВД (89,4%; рис. 2). При цьому перевага щодо ЗВ у разі використання А+АВД була збережена в багатофакторному аналізі при одночасному коригуванні на вихідні демографічні фактори та фактори хвороби (відношення ризиків – ВР – 0,53;

95% довірчий інтервал – ДІ – 0,34-0,83). Застосування А+АВД порівняно АВВД також зумовлювало зниження ризику прогресування або смерті (на 32%) через 6 років (рис. 3). Окрім того, результати 6-річного спостереження також свідчили, що кількість пацієнтів, які померли від ЛХ та ускладнень, пов'язаних із захворюваннями або лікуванням, була меншою у групі А+АВД (n=39; 5,9%) проти АВВД (n=64; 9,7%).

Отже, на підставі наявних даних слід вважати схему А+АВД кращим варіантом першої лінії терапії для пацієнтів з раніше не лікованою ЛХ III-IV стадії.



Ірина Борисівна Титоренко, кандидат медичних наук, провідний науковий співробітник науково-дослідного відділення хіміотерапії гемобластозів та ад'ювантних методів лікування Національного інституту раку (м. Київ), представила доповідь, в якій детально проаналізувала проблемні питання лікування хворих із високим ризиком рецидиву ЛХ після аутоТГСК.

– Сальвадж-терапія та аутоТГСК зумовлюють тривалу ремісію у понад 50% хворих. Проте залишається друга частина пацієнтів, у яких не досягається відповідь на терапію до аутоТГСК або після її проведення розвивається рецидив. Після стандартизації аутоТГСК при лікуванні ЛХ багато дослідницьких груп вивчали прогностичні фактори, які можуть впливати на розвиток рецидиву після виконання високодозової хіміотерапії з аутоТГСК.

Перші дослідження щодо оцінки цих прогностичних факторів проведено ще у 1990-х роках, такі дослідження тривають і досі, що забезпечило охоплення значного спектру факторів. Завдяки цим дослідженням наразі відома велика група прогностичних факторів, при наявності яких у хворих є ризик розвитку рецидиву після проведення аутоТГСК. Ці фактори включають:

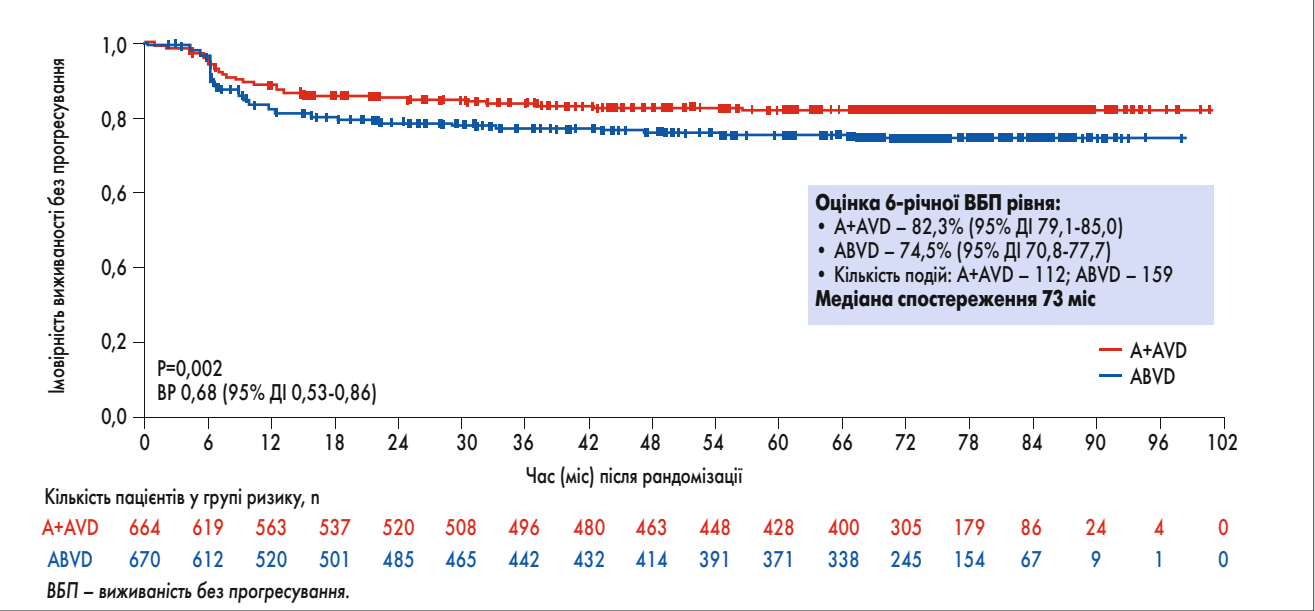
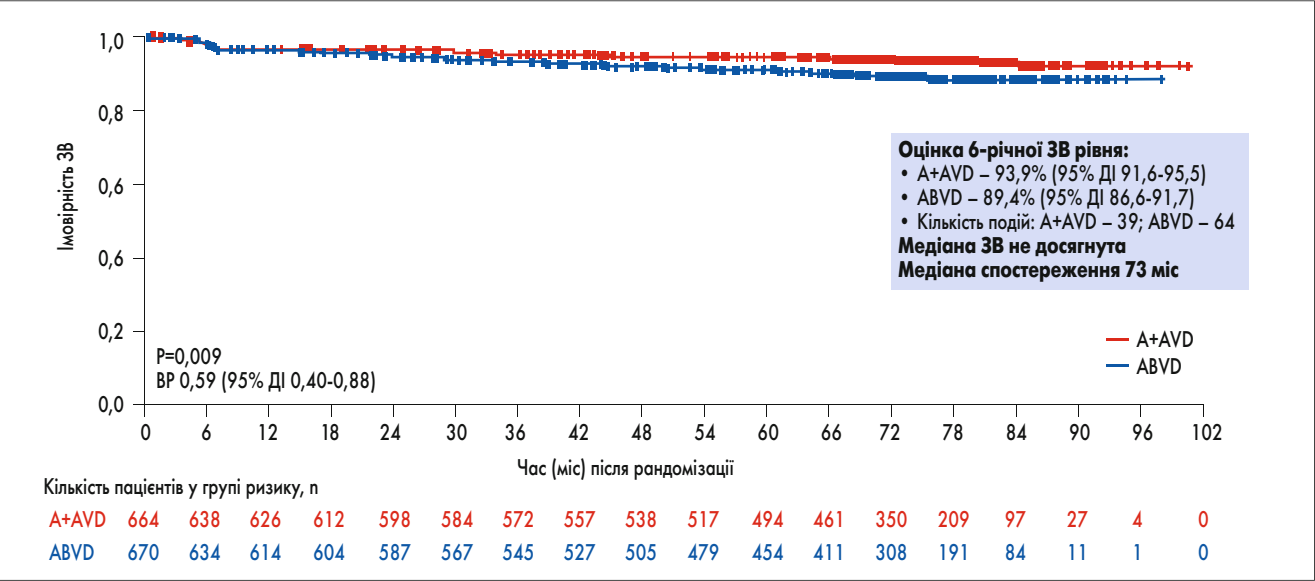
- час до рецидиву (>12 міс);
- статус відповіді після другої лінії лікування;
- клінічна стадія в період рецидиву;
- анемія;
- екстранодальні ураження;
- первинно рефрактерний перебіг захворювання;
- В-симптоми;
- масивне ураження лімфатичних вузлів.

Наявність цих прогностичних факторів, особливо їх комбінації, чинить негативний вплив на виживаність хворих на ЛХ. Так, у пацієнтів, що мають >3 прогностичних факторів, виживаність становить 20%. Окрім того, кожен з вищенаведених факторів окремо може впливати на виживаність пацієнтів. Наприклад, відомо, що наявність В-симптомів при рецидиві захворювання знижує виживаність хворих. Результати ретроспективного аналізу ЗВ продемонстрували, що наявність анемії скорочує загальну та безрецидивну виживаність у пацієнтів з ЛХ. Екстранодальне ураження є визнаним фактором ризику, який знижує як безрецидивну, так і загальну виживаність хворих на ЛХ. Також з поганими результатами аутоТГСК асоціюється і наявність у пацієнтів залишкових проявів хвороби. Результати попередніх досліджень демонстрували, що залишкові явища є свідченням незалежного зниження як загальної, так і безрецидивної виживаності, а також тісно асоціюються з хіміорезистентністю до сальвадж-терапії. Наразі всі прогностичні фактори ризику прийнято класифікувати на три групи: фактори симптоматики захворювання, фактори клінічного перебігу та фактори відповіді на терапію (табл. 3).

У рандомізованому плацебо-контрольованому сліпому дослідженні AETHERA, в якому брали участь пацієнти хоча б з одним фактором ризику, оцінювали ефективність застосування БВ (1,8 мг/кг маси тіла протягом 3 тижнів, до 16 циклів) як консолідуючої терапії після аутоТГСК у хворих на ЛХ з ризиком рецидиву або прогресування захворювання. У контрольній групі пацієнтів без активного лікування зафіксовано очікувану частоту прогресування для цієї популяції хворих, тоді як у групі БВ відзначалося зниження на 43% ризику рецидиву або прогресування. П'ятирічна виживаність у двох групах відрізнялася: у контрольній групі становила 41%, у групі БВ – 59%. Також застосування БВ сприяло більшому зниженню ризику рецидиву або прогресування захворювання у пацієнтів з понад 2 факторами ризику. Важливо відзначити, що значно менша частка пацієнтів з групи БВ отримували наступну протипухлинну терапію (32%; n=53) порівняно з пацієнтами контрольної групи (54%; n=89). Таким чином, результати дослідження AETHERA свідчать, що рання консолідація БВ покращує 5-річну виживаність без прогресування порівняно з відсутністю терапії і зменшує потребу в подальшому лікуванні.

Таблиця 3. Групи факторів ризику

Фактори симптоматики захворювання	Фактори клінічного перебігу	Фактори відповіді на терапію
В-симптоми на початку терапії та при першому рецидиві Анемія	Екстранодальні ураження при рецидиві Запущена стадія	Рефрактерна ЛХ або ранній рецидив/прогресування після першої лінії терапії Залишкова хвороба до аутоТГСК >1 рецидиву або багато попередніх режимів Хіміорезистентність до сальвадж-терапії



Доцільність застосування підтримувальної терапії при ЛХ і ризику рецидиву або прогресування захворювання підтверджена і в сучасних міжнародних настановах. Зокрема, у рекомендаціях NCCN (2022) зазначено, що пацієнти з більше ніж 2 факторами ризику повинні отримувати підтримувальну терапію.



Тетяна Вікторівна Каднікова, завідувачка відділення онкогематології з сектором ад'ювантних методів лікування Національного інституту раку (м. Київ), поділилася досвідом лікування хворих на ЛХ.

Клінічний випадок 1

Пацієнт, 33 роки, госпіталізований до відділення зі скаргами на загальну слабкість, мігруючий біль у кістках.

Об'єктивно: пальпуються шийні й аксиллярні лімфатичні вузли. Результати лабораторних досліджень без особливих змін. Після отримання результатів позитивної емісійної комп'ютерної томографії хворому було встановлено діагноз ЛХ, варіант нодулярного склерозу, IVA стадія, з ураженням лімфатичних вузлів шиї, середостіння, правої легені, аксиллярних лімфатичних вузлів. Хворому була призначена схема БВ+AVD 6 циклів.

Після 2 курсів лікування хворий пройшов проміжну ПЕТ, яка продемонструвала значне зменшення розмірів лімфатичних вузлів і концентрації накопичення радіофармпрепарату. Наразі пацієнт проходить 6-й курс терапії.



Завершила семінар Ірина Степанівна Коренькова, завідувачка відділення трансплантації кісткового мозку і інтенсивної терапії для дітей та дорослих КНП «Київський центр трансплантації кісткового мозку». На прикладі клінічного випадку вона поділилася з учасниками семінару власним досвідом ведення хворих на ЛХ.

Клінічний випадок 2

Хвора, 25 років, зріст 155 см, маса тіла 85 кг. У травні 2020 р. при обстеженні з приводу патології серця (ексудативний перикардит) виявлено об'ємне утворення середостіння. Після проведення біопсії надключичного лімфатичного вузла пацієнтці встановлено діагноз класична ЛХ, варіант нодулярного склерозу.

За даними базової ПЕТ-КТ (проведена 26.05.2020) виявлено ознаки накопичення радіофармпрепарату в лімфатичних вузлах шиї, над- та підключичних, аксиллярних лімфатичних вузлах справа, а також конгломератні утворення переднього середостіння та передніх діафрагмових лімфатичних вузлів; аметаболічний плевральний випіт з обох боків і перикардіальний випіт. З 21.05.2020 пацієнтка почала отримувати преднізолон у дозі 30 мг.

Терапію ЛХ розпочали 27.05.2020, вона складалася з 2 блоків ABVD, після проведення яких на контрольній ПЕТ-КТ (30.07.2020) зафіксовано ознаки патологічного накопичення радіофармпрепарату в шийних, надключичних лімфатичних вузлах зліва, аксиллярних з обох боків, внутрішньогрудних лімфатичних вузлах, що відповідає лімфопроліферативному процесу з частковою метаболічною відповіддю. Ці результати засвідчили позитивну динаміку, 4 бали за критеріями Deauville.

З урахуванням даних контрольної ПЕТ-КТ було вирішено провести ще 2 блоки за схемою ABVD, включно

по 09.09.2020. Після цього на контрольній ПЕТ-КТ 30.09.2020 виявлено ознаки патологічного накопичення радіофармпрепарату в шийних, над- і підключичних лімфатичних вузлах справа, аксиллярних з обох боків, внутрішньогрудних і передніх діафрагмових лімфатичних вузлах із приростом метаболічної активності. Отримані результати засвідчили негативну динаміку, 4 бали за критеріями Deauville.

17.11.2020 виконана біопсія надключичного лімфатичного вузла, результати якої підтвердили активне захворювання – класична ЛХ, нодулярно-склеротичний варіант. На підставі цих результатів хворій було рекомендовано (08.12.2020) другу лінію терапії, а за умови досягнення ремісії – проведення високодозової хіміотерапії з аутоТГСК. На контрольній ПЕТ-КТ від 09.12.2020 зафіксовано шийну, медіастинальну, аксиллярну лімфаденопатію з компресією дистального відділу правої яремної вени, тромбоз лівої підключичної вени.

З 10.12.2020 по 13.12.2020 хвора отримувала блок поліхіміотерапії (ПХТ) за схемою BeGEV, проте з 20.12.2020 відзначено погіршення стану, збільшення шийних лімфатичних вузлів справа, головний біль, набряк обличчя, що розцінювалося як прогресування захворювання. Змінили лінію терапії. З 24.12.2020 по 27.12.2020 хвора пройшла перший цикл ПХТ за схемою DHAP. З 18.12.2020 по 21.01.2021 проведено другий цикл ПХТ за цією ж схемою. 03.01-04.01.2021 успішно виконана колекція гемопоетичних стовбурових клітин.

16.02.2021 результати контрольної ПЕТ-КТ продемонстрували ознаки накопичення радіофармпрепарату в лімфатичних вузлах шиї справа SUV до 0,7, підключичних лімфатичних вузлах справа та внутрішньогрудних SUV до 1,1, із вираженою метаболічною ремісією та частковим морфологічним регресуванням, печінковий пул SUV до 1,5, 2 бали за критеріями Deauville. Стан перед трансплантацією розцінювався як повна метаболічна ремісія. Хворій була проведена високодозова хіміотерапія за схемою LEAM 25.02-02.03.2021. Далі 04.03.2021 виконано аутоТГСК, введено MNC/кг – $4,94 \times 10^8$ /кг, CD34+/кг – $5,13 \times 10^6$ /кг. Після трансплантації хворій рекомендовано розпочати терапію БВ у дозі 1,8 мг/кг до 16 введень у найкоротший термін після відновлення стану.

07.04.2021 пацієнтці почали вводити БВ у дозі 1,8 мг/кг (у 150 мл 0,9% розчину натрію хлориду, кінцева концентрація 0,4-1,2 мг/мл) внутрішньовенно протягом 30 хв (максимальна доза 180 мг). Після першого введення БВ у хворої спостерігалися ознаки нейропатії 2-3 ступеня, підвищення рівня трансаміназ 2 ступеня. Рекомендована редукція дози до 0,9 мг/кг та відтермінування введення БВ. Через 2 міс, 08.06.2021, після покращення стану, нормалізації рівня трансаміназ і поступового зменшення проявів нейропатії, пацієнтці вдруге ввели БВ у дозі 0,9 мг/кг.

Наступні введення БВ:

- 3-тє-5-тє введення (02.07-07.09.2021) – 1,2 мг/кг;
- 6-тє-8-ме (04.11.2021-10.01.2022) – 1,5 мг/кг;
- 9-13-тє (10.02-01.07.2022) – 1,8 мг/кг.

Наразі стан хворої стабільний, зберігається повна відповідь на терапію.

Таким чином, відповідно до сучасних рекомендацій, корекція дози БВ показана у разі виникнення або загострення периферичної чи моторної нейропатії, а також наявності таких ускладнень, як гематологічна дисфункція, ниркова/печінкова недостатність та ін. (табл. 4).

Консолідуючу терапію призначають хворим, у яких може бути невиявлена резидуальна лімфома, а також хворим, які вже можливо виліковні. Саме

тому оптимальна консолідуюча терапія має бути низькотоксичною, щоб не порушувати гемопоетичне й імунне відновлення після трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин, а також чинити мінімальний вплив на нелімфоїдні гемопоетичні тканини. Оскільки біологічні методи лікування, такі як застосування БВ, менш токсичні, ніж традиційна цитотоксична хіміотерапія, саме вони можуть стати оптимальним варіантом лікування в цій ситуації.

Ефективність використання БВ була продемонстрована в дослідженні AETHERA (NCT01100502), в якому БВ призначали з метою консолідації після трансплантації у пацієнтів з ЛХ і високим ризиком прогресування захворювання або його рецидиву (n=165). Результати дослідження були такими:

- 2-річна ВБП становила 63% (порівняно з 51% у групі плацебо);
- 5-річна ВБП дорівнювала 59% (порівняно з 41% у групі плацебо);
- небажані явища – 16%;
- частота периферичної нейропатії, яка є найвищою серед побічних ефектів у цієї групи пацієнтів, склала 67% (90% покращення або повне розрешення після періоду спостереження 5 років);
- периферична нейропатія призвела до припинення лікування у 38 (23%) хворих та потребувала модифікації дози (редукція дози або відтерміноване введення) у 51 (31%) пацієнта.

Результати цього дослідження спонукали такі міжнародні організації, як ESMO та NCCN, відобразити у своїх рекомендаціях проведення підтримуючої терапії лімфоми після аутоТГСК. У чинних настановах ESMO рекомендується проведення консолідації з використанням БВ після високодозової ПХТ та аутоТГСК пацієнтам, що мають ≥ 1 з таких факторів ризику:

- прогресування первинного захворювання;
 - ранній рецидив захворювання після першої лінії лікування (< 2 міс);
 - екстранодальне ураження на момент рецидиву.
- У рекомендаціях NCCN застосування БВ протягом 1 року рекомендовано пацієнтам з високим ризиком розвитку рецидиву, визначеним як наявність ≥ 2 з таких факторів ризику:
- ремісія тривалістю < 1 року;
 - екстранодальне ураження;
 - ПЕТ-позитивна відповідь на час трансплантації;
 - В-симптоми;
 - > 1 режиму терапії порятунку.

Інші міжнародні спільноти, зокрема Американське та Європейське товариства трансплантації крові та кісткового мозку (ASBMT, EBMT) і Центр міжнародних досліджень трансплантації крові та кісткового мозку (CIBMTR), рекомендують консолідацію БВ після аутоТГСК протягом максимум 16 циклів через кожні 3 тижні або до розвитку неприйнятної токсичності чи рецидиву захворювання (залежно від того, що настане раніше) для пацієнтів, які до цього не отримували БВ або з ознаками високого ризику.

Експерти підкреслили необхідність застосування БВ у режимі консолідації після аутоТГСК у хворих на р/ЛХ при наявності 1 або більше факторів ризику прогресування захворювання. Була висунута пропозиція включити цю опцію в національні рекомендації щодо діагностики та лікування ЛХ. Потрібно більше уваги приділяти підбору кандидатів на аутотрансплантацію з урахуванням результатів попередньої терапії, режиму підготовки до трансплантації та подальшого ведення пацієнта.

Отже, виходячи з наявних даних, БВ зарекомендував себе як ефективний препарат при лікуванні ЛХ IV клінічної стадії у першій лінії, а також при лікуванні дорослих із р/ЛХ після принаймні двох попередніх ліній терапії, якщо аутоТГСК не розглядається як лікувальна опція, та в режимі консолідації після аутоТГСК. У клінічних рекомендаціях БВ представлений у комбінації з бендамустином або в режимах з DHAP, ICE, що не є прийнятими в Україні. Водночас у рамках програми Advisory Board були продемонстровані позитивні результати використання цієї опції лікування в Україні.

Підготувала **Анна Хиць**



Скринінг раку легені під час пандемії COVID-19

Звіт групи експертів CHEST

У деяких частинах світу пандемія хвороби, спричиненої коронавірусом SARS-CoV-2 (COVID-19), випробовувала системи охорони здоров'я близько до межі витривалості. Справедливо, що значна частина уваги на сьогодні зосереджена на безпосередніх потребах пацієнтів, які страждають від цього захворювання, особливо тих, хто перебуває у критичному стані. Дві пов'язані клінічні ситуації, які привертають увагу до цих питань, – це скринінг раку легені й оцінка та лікування випадково виявлених вузликів у легенях.

У поточних настановах щодо скринінгу раку легені від Американської колегії спеціалістів у галузі торакальної медицини (CHEST), Робочої групи з профілактичних послуг США та Національної онкологічної мережі США рекомендується щорічний скринінг методом низькодозової комп'ютерної томографії (КТ) грудної клітки для осіб із високим ризиком, якщо користь від скринінгу переважає шкоду. Як і CHEST, Товариство Fleischner, Британське торакальне товариство та Американська колегія радіологів опублікували рекомендації щодо збалансування користі та шкоди від оцінки випадкових і виявлених на скринінгу новоутворень у легенях. Рекомендації щодо невеликих новоутворень ґрунтуються на їх розмірі та характеристиках щільності, а також на наявності факторів ризику розвитку раку легені, тоді як рекомендації щодо більших новоутворень засновані на розрахунковій імовірності злоякісності (pCA) та результатах додаткових досліджень.

Було розроблено та підтверджено моделі клінічного прогнозу для оцінки pCA новоутворень. Ці моделі можна використовувати для прийняття рішень щодо вибору й інтерпретації результатів додаткових діагностичних тестів. Лікарські рішення, як правило, поділяються на три категорії на основі оціненої pCA новоутворень. Для тих, у кого pCA низька (визначається як <5-15% у різних настановах), рекомендовані візуалізаційні дослідження для спостереження. Коли pCA є проміжною (визначається від 5-15 до 65-70% у різних рекомендаціях), показані функціональна візуалізація (позитронна емісійна томографія – ПЕТ) та/або нехірургічна біопсія (бронхоскопія чи трансторакальна біопсія). Коли pCA висока (>65-70% у різних настановах), пропонується хірургічна резекція, якщо це технічно можливо і пацієнт функціонально придатний.

Хоча ці рекомендації здаються простими, на стратегію лікування часто впливають такі фактори, як супутні захворювання, характеристики пацієнтів і медичних закладів. Основна мета лікування полягає в тому, щоб уникнути інвазивних процедур у пацієнтів із доброякісними вузлами та швидко лікувати ті, які є злоякісними.

Проведення скринінгового обстеження й оцінка новоутворень у легенях становлять додатковий ризик під час пандемії COVID-19. Наявний додатковий ризик для пацієнта, інших пацієнтів і надавачів медичних послуг через вплив медичного середовища та контакт під час обстеження. На відновлення після хірургічної резекції може вплинути безсимптомне носійство вірусу. Ці додаткові фактори ризику можуть порушити баланс користі та шкоди, заподіяної поточними рекомендаціями (до COVID-19). Також є зміни в ресурсах охорони здоров'я в бік скасування факультативних процедур і візуалізації в регіонах, де захворюваність на COVID-19 стрімко зростає або де системи готуються до її сплеску, що ускладнює дотримання наявних рекомендацій. Ці ризики впливу й обмеження ресурсів змусили Центри з контролю та профілактики захворювань (CDC) США запропонувати відкласти надання нетермінової допомоги.

Скринінг на рак легені: базовий і щорічний

Сценарій 1: особа, яка відповідає критеріям прийнятності, направляється до вашої програми скринінгу раку легені.

Консенсусна заява: під час пандемії COVID-19, згідно з рекомендаціями CDC щодо відстрочення нетермінової допомоги, пропонується відкласти початок скринінгу.

Примітка

- Фактори, які можуть вплинути на це рішення, включають поширення COVID-19 у громаді та лікарні, доступність швидкого тестування на COVID-19, доступність ресурсів, кількість пацієнтів і супутні захворювання.

Сценарій 2: особа, яка відповідає критеріям прийнятності, має пройти повторне щорічне скринінгове обстеження – КТ грудної клітки (система звітів і даних про скринінг КТ легенів – Lung-RADS, категорія 1 або 2 за попереднім скринінговим обстеженням).

Консенсусна заява: під час пандемії COVID-19, відповідно до вказівок CDC щодо відстрочення нетермінової допомоги, пропонується відкласти щорічне скринінгове обстеження.

Примітка

- Фактори, які можуть вплинути на це рішення, включають поширення COVID-19 у громаді та лікарні, доступність швидкого тестування на COVID-19, доступність ресурсів, кількість пацієнтів і супутні захворювання.

Спостереження за раніше виявленим новоутворенням у легенях

Сценарій 3: пацієнт має пройти контрольну КТ грудної клітки для оцінки випадково виявленого солідного новоутворення <8 мм у середньому діаметрі.

Консенсусна заява: під час пандемії COVID-19, відповідно до вказівок CDC щодо відстрочення нетермінової допомоги, прийнятно відкласти контрольну КТ приблизно на 3-6 місяців.

Примітки

- У поточних (до COVID-19) рекомендаціях пропонується проводити КТ під наглядом через 6-12 місяців після виявлення новоутворення на основі його розміру, клінічних і візуалізаційних характеристик.
- pCA солідних новоутворень <8 мм у середньому діаметрі зазвичай становить <2%.
- Фактори, які можуть вплинути на це рішення, включають поширення COVID-19 у громаді та лікарні, доступність швидкого тестування на COVID-19, доступність ресурсів, кількість пацієнтів і супутні захворювання.

Сценарій 4: пацієнт повинен пройти оглядову КТ грудної клітки для оцінки виявленого під час скринінгу вузла у легені (Lung-RADS категорія 3).

Консенсусна заява: під час пандемії COVID-19, відповідно до вказівок CDC щодо відстрочення нетермінової допомоги, прийнятно відкласти спостереження приблизно на 3-6 місяців.

Примітки

- У поточних (до COVID-19) рекомендаціях пропонується проводити контрольну КТ грудної клітки через 6 місяців після виявлення новоутворення.
- Вважається, що pCA новоутворень категорії 3 за шкалою Lung-RADS становить від 1 до 2%.
- Lung-RADS категорія 3 включає солідні новоутворення діаметром від 6 до <8 мм, частково солідні новоутворення з солідним компонентом діаметром <6 мм, нові солідні утворення діаметром від 4 до <6 мм, нові частково солідні утворення діаметром <6 мм і чисті новоутворення типу матового скла ≥30 мм.

- Фактори, які можуть вплинути на це рішення, включають поширення COVID-19 у громаді та лікарні, доступність швидкого тестування на COVID-19, доступність ресурсів, кількість пацієнтів і супутні захворювання.

Сценарій 5: пацієнт має пройти оглядову КТ грудної клітки для оцінки випадково виявленого новоутворення типу матового скла.

Консенсусна заява: під час пандемії COVID-19, відповідно до вказівок CDC щодо відстрочення нетермінової допомоги, прийнятно відкласти спостереження за новоутворенням типу матового скла будь-якого розміру приблизно на 3-6 місяців.

Примітки

- У поточних (до COVID-19) рекомендаціях пропонується спостереження за більшістю чистих новоутворень типу матового скла (за винятком поодиноких новоутворень діаметром <6 мм) через різні проміжки часу залежно від кількості та розміру новоутворень.
- Фактори, які можуть вплинути на це рішення, включають поширення COVID-19 у громаді та лікарні, доступність швидкого тестування на COVID-19, доступність ресурсів, кількість пацієнтів і супутні захворювання.

Сценарій 6: пацієнт має пройти оглядову КТ грудної клітки для оцінки випадково (або на скринінгу) виявлених частково солідних новоутворень з солідним компонентом діаметром від 6 до 8 мм.

Консенсусна заява: під час пандемії COVID-19, відповідно до вказівок CDC щодо відстрочення нетермінової допомоги, прийнятно відкласти спостереження приблизно на 3-6 місяців.

Примітки

- У поточних (до COVID-19) рекомендаціях пропонується проводити контрольну КТ через 3 місяці після виявлення новоутворень.
- Цей сценарій відповідає новоутворенню Lung-RADS категорії 4A, виявленому під час скринінгу.
- Фактори, які можуть вплинути на це рішення, включають поширення COVID-19 у громаді та лікарні, доступність швидкого тестування на COVID-19, доступність ресурсів, кількість пацієнтів і супутні захворювання.

Сценарій 7: пацієнт має пройти через 3 місяці КТ грудної клітки для візуалізації випадково виявленого солідного новоутворення ≥8 мм у середньому діаметрі (або легеневого новоутворення, виявленого за допомогою Lung-RADS категорії 4). При цьому лікар оцінює, що pCA новоутворення становить <10%.

Консенсусна заява: під час пандемії COVID-19, відповідно до вказівок CDC щодо відстрочення неургентної допомоги, прийнятно відкласти контрольну КТ приблизно на 3-6 місяців.

Примітки

- У поточних (до COVID-19) рекомендаціях пропонується проводити контрольну КТ через 3 місяці після виявлення новоутворень.
- Фактори, які можуть вплинути на це рішення, включають поширення COVID-19 у громаді та лікарні, доступність швидкого тестування на COVID-19, доступність ресурсів, кількість пацієнтів і супутні захворювання.

Оцінка легеневих новоутворень середнього та високого ризику

Сценарій 8: пацієнт звертається для оцінки випадково виявленого солідного новоутворення ≥8 мм у діаметрі (або легеневого новоутворення, виявленого за допомогою Lung-RADS категорії 4). При цьому лікар визначає pCA від 10 до 25%.

Консенсусна заява: під час пандемії COVID-19, відповідно до вказівок CDC щодо відстрочення неургентної допомоги, прийнятно відкласти контрольну КТ приблизно на 3-6 місяців.

Примітки

- У поточних рекомендаціях (до COVID-19) пропонується подальше обстеження за допомогою ПЕТ/КТ та/або нехірургічної біопсії для описаного пацієнта.
- Фактори, які можуть вплинути на це рішення, включають поширення COVID-19 у громаді та лікарні, доступність швидкого тестування на COVID-19, доступність ресурсів, кількість пацієнтів і супутні захворювання.

Сценарій 9: пацієнт звертається для оцінки випадково (або під час скринінгу) виявленої частини солідного легеневого новоутворення з солідним компонентом ≥8 мм у діаметрі.

Примітки

- Поточні рекомендації відрізняються: пропонується подальше обстеження за допомогою ПЕТ/КТ, нехірургічної біопсії або спостереження за допомогою КТ грудної клітки з короткими інтервалами, якщо вважається, що новоутворення є запальним.
- Цей сценарій відповідає вузлу Lung-RADS категорії 4B, виявленому під час скринінгу.
- Фактори, які можуть вплинути на це рішення, включають поширення COVID-19 у громаді та лікарні, доступність швидкого тестування на COVID-19, доступність ресурсів, кількість пацієнтів і супутні захворювання.

Сценарій 10: пацієнт звертається для оцінки випадково виявленого солідного новоутворення ≥8 мм у діаметрі (або легеневого новоутворення, виявленого за допомогою Lung-RADS категорії 4). При цьому лікар оцінює pCA від 65 до 85%.

Консенсусна заява: під час пандемії COVID-19, відповідно до вказівок CDC щодо відтермінування процедур і хірургічних втручань, прийнятно обстежувати пацієнта за допомогою ПЕТ та/або нехірургічної біопсії, щоб переконатися в необхідності початку лікування (хірургічної резекції або стереотаксичної променевої терапії).

Примітки

- У поточних (до COVID-19) рекомендаціях пропонується розглянути можливість переходу безпосередньо до хірургічної резекції (у разі адекватного загального стану) для описаного пацієнта. ПЕТ було б запропоновано як частина стадіювання.
- Для солідних новоутворень діаметром ≥8 мм (або новоутворень у легенях Lung-RADS категорії 4, виявлених під час скринінгу) з pCA від 25 до 65% у поточних (до COVID-19) рекомендаціях пропонується подальше обстеження за допомогою ПЕТ та/або нехірургічної біопсії. Ми не пропонуємо змін для цієї групи.
- Фактори, які можуть вплинути на це рішення, включають поширення COVID-19 у громаді та лікарні, доступність швидкого тестування на COVID-19, доступність ресурсів, кількість пацієнтів і супутні захворювання.
- Якщо пацієнту вже проводили візуалізаційні дослідження і є докази того, що новоутворення повільно росте, є потенційно індолентним раком, можна розглянути можливість відкласти оцінку новоутворення.

Таблиця 1. Поточні (до COVID-19) рекомендації щодо оцінки солідних легеневих новоутворень				
Розмір вузла	Рекомендації CHEST	Рекомендації Товариства Fleischner	Рекомендації Lung-RADS	Рекомендації BTS
<6 мм (100 мм³)	LR: ≤4 мм – опційне спостереження >4-6 мм – спостереження 12 місяців HR: ≤4 мм – спостереження 12 місяців >4-6 мм – спостереження від 6 до 12 місяців	LR: без спостереження HR: за бажанням 12 місяців	RTAS (категорія 2) Для нових утворень 4-6 мм – 6 місяців (категорія 3)	<5 мм – без подальшого спостереження 5-6 мм – 12 місяців 24 місяці – якщо діаметр стабільний, виписка, якщо об’єм стабільний, опційно подальше спостереження або оцінка якщо >400-d VDT, оцінка якщо ≤400-d VDT
Від ≥6 до <8 мм (100-250 мм³)	LR: спостереження 6-12 місяців HR: спостереження 3-6 місяців	LR: 6-12 місяців (3-6 місяців, якщо кілька вузлів), потім слід розглянути 18-24 місяців HR: 6-12 місяців (3-6 місяців, якщо кілька), потім 18-24 місяців	6 місяців (категорія 3) 3 місяці, якщо нове утворення (категорія 4A)	3 місяці, потім 12 місяців після вихідного рівня, якщо VDT >400-d, якщо <6 мм
≥8 мм (250 мм³)	<5% ризику, потім спостереження через 3 місяці Ризик 5-65% – PET/КТ ± нехірургічна біопсія >65% ризику – початок лікування після визначення стадії та фізичного стану пацієнта	Слід розглянути КТ через 3 місяці, PET/КТ або біопсію	Якщо 8-15 мм – 3 місяці (категорія 4A) ≥15, ≥8 і нові утворення або такі, що ростуть, – подальше дослідження (категорія 4B)	Слід оцінити за допомогою моделі Brock ризик <10% – спостереження, як зазначено вище ризик >10% – PET/КТ і модель Herder (<10% – спостереження, >70% – розглянути резекцію)
BTS – Британське торакальне товариство; HR – високий ризик; LR – низький ризик; Lung-RADS – система звітності та даних про КТ-скринінг легень; RTAS – повернення до щорічного скринінгу; VDT – час подвоєння об’єму. Lung-RADS розроблено для використання в контексті виявлених на скринінгу легеневих новоутворень.				

Таблиця 2. Поточні (до COVID-19) рекомендації щодо оцінки частково солідних легеневих новоутворень			
Рекомендації CHEST	Рекомендації Товариства Fleischner	Рекомендації Lung-RADS	Рекомендації BTS
<6 мм GG: жодного планового обстеження	<6 мм GG: жодного планового обстеження PS: немає регулярного спостереження Кілька новоутворень: КТ через 3-6 місяців, розглянути КТ через 2 і 4 роки, якщо новоутворення стабільне	GG: <30 мм або будь-який розмір і без змін – RTAS (категорія 2) PS: <6 мм – базове RTAS (категорія 2), нове – 6 місяців КТ (категорія 3)	<5 мм – без подальшого спостереження
≥6 мм GG: спостереження через 12 місяців, потім кожні 3 роки PS: ≤8 мм солідне утворення – 3, 12 і 24 місяці, потім щорічно протягом 5 років; >8 мм солідне утворення – спостереження 3 місяці, подальше обстеження, якщо утворення зберігається	≥6 мм GG: спостереження 6-12 місяців, потім кожні 2 роки до 5 років PS: через 3-6 місяців, потім щорічно до 5 років Кілька утворень: 3-6 місяців, потім базуючись на найбільш підозрілому утворенні	GG: >30 мм або нове – 6 місяців КТ (категорія 3) PS: солідний компонент <6 мм – 6 місяців КТ (категорія 3); солідний компонент ≥6-8 мм, новий або такий, що росте, і <4 мм – 3 місяці КТ (категорія 4A); солідний компонент ≥8 мм, новий або такий, що росте, і ≥4 мм – подальша оцінка (категорія 4B)	≥5 мм: 3 місяці КТ, ріст або змінена морфологія на користь резекції, стабільний процес – слід використати модель Brock, <10% – КТ через 1, 2 і 4 роки від вихідного рівня, >10% – слід розглянути морфологію, спостереження, біопсію або резекцію
GG – матове скло; PS – частково солідне утворення.			

Сценарій 11: пацієнт звертається для оцінки випадково виявленого твердого вузлика ≥8 мм у діаметрі (або легеневого вузлика, виявленого за допомогою Lung-RADS категорії 4). При цьому лікар оцінює pCA >85%.

Консенсусна заява: під час пандемії COVID-19, відповідно до вказівок CDC щодо мінімізації впливу медичного середовища, прийнятно уникати подальшого діагностичного тестування та прийняти емпіричне рішення щодо лікування (тобто хірургічної резекції або стереотаксичної променевої терапії).

Примітки

- Це твердження відповідає поточним (до COVID-19) рекомендаціям щодо лікування описаного пацієнта. Ми не пропонуємо змін для цієї групи.
- Фактори, які можуть вплинути на це рішення, включають поширення COVID-19 у громаді та лікарні, доступність швидкого тестування на COVID-19, доступність ресурсів, кількість пацієнтів і супутні захворювання.
- Необхідно оцінити фізичний стан перед лікуванням і провести відповідне стадіювання.
- Якщо пацієнту вже проводили візуалізаційні дослідження і є докази того, що новоутворення повільно росте, є потенційно індолентним раком, можна розглянути можливість відкласти лікування.

Ведення I клінічної стадії недрібноклітинного раку легені
Сценарій 12: у пацієнта діагностовано недрібноклітинний рак легені I клінічної стадії.

Консенсусна заява: лікування I стадії недрібноклітинного раку легені може бути відкладено, відповідно до вказівок CDC щодо відстрочення операції, коли це доцільно, після врахування оцінки розміру пухлини, швидкості росту раку (якщо серія зображень доступна), фтордезоксиглюкози/PET авідності первинної пухлини, показників, загального стану здоров’я та фізичної форми пацієнта.

Примітки

- Догляд за пацієнтом слід обговорити в міждисциплінарній команді, якщо така є.
- Якщо тестування свідчить про індолентний або дуже ранній рак, можна розглянути можливість відстрочення лікування.
- Якщо результати обстеження свідчать про поганий загальний стан здоров’я чи фізичну форму, можна розглянути можливість відкладення лікування.
- Фактори, які можуть вплинути на це рішення, включають поширення COVID-19 у громаді та лікарні, доступність швидкого тестування на COVID-19, доступність ресурсів, кількість пацієнтів і супутні захворювання.

Обговорення

У цій статті наведено консенсусні твердження експертів щодо догляду за особами, яким показаний скринінг раку легені, і пацієнтами із вузликами у легенях, виявленими випадково або під час скринінгу у період пандемії COVID-19. Ці заяви узгоджуються з вказівками CDC щодо відкладення нетермінової допомоги, поки системи охорони здоров’я

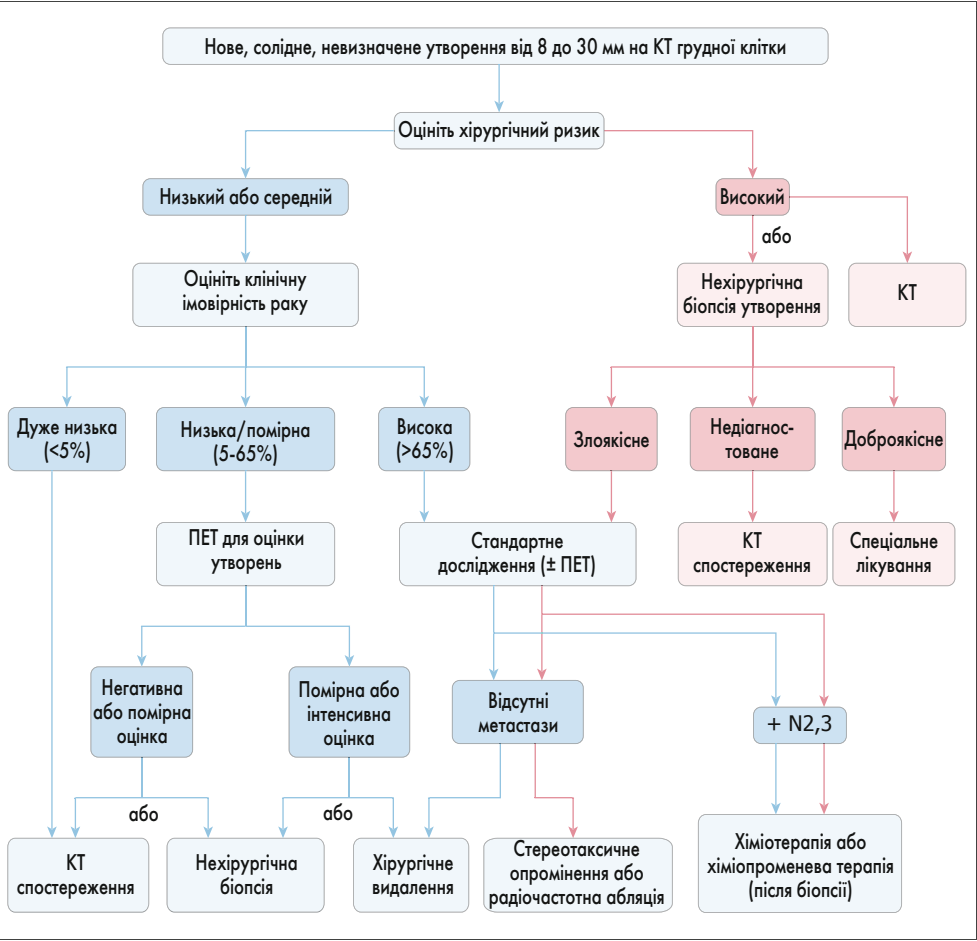


Рис. Алгоритм (докоронавірусна доба) для оцінки солідних утворень розміром від 8 до 30 мм

реагують на очікуваний сплеск захворюваності на COVID-19 і поки застосовується соціальне дистанціювання та інші заходи пом’якшення. Важливо зазначити, що ситуація змінна, і наразі неможливо встановити, коли доцільно буде повернутися до звичної практики догляду.

Консенсус був однотайним щодо рекомендацій відкласти базовий або повторний щорічний скринінг (твердження 1-2), і >95% учасників дискусії погодилися відстрочити оцінку новоутворень у легенях, виявлених випадково або під час скринінгу, які мають низьку ймовірність бути пухлиною чи, можливо, будуть індолентним раком (твердження 3-6). Такі новоутворення включають солідні утворення розміром <8 мм у середньому діаметрі, чисті новоутворення типу матового скла будь-якого розміру та частково солідні новоутворення, в яких солідний компонент має середній діаметр від 6 до 8 мм (табл. 1, 2). Оцінка після наступного сканування залежатиме від часу, що минув, і результату цього спостереження.

Консенсус був менш єдиним щодо рекомендацій про відкладення або зміну оцінки та лікування пацієнтів із середнім діаметром вузлів >8 мм (твердження 7-11; табл. 1). Для таких новоутворень з pCA <25% було погоджено, що оцінку можна відкласти на 3-6 місяців. Навпаки, більшість членів комісії погодилися з тим, що оцінку за допомогою PET або нехірургічної біопсії слід проводити, коли pCA становить 25-85%, з подальшим направленням на лікування, коли рак підтверджено або є серйозна підозра. Імовірно, цей підхід зменшить частоту хірургічного втручання, якого можна уникнути, для пацієнтів із доброякісними новоутвореннями порівняно зі стратегією, яка відповідає поточним (до COVID-19) рекомендаціям (поріг 65-70% pCA для розгляду безпосереднього хірургічного втручання), одночасно коли ресурси лікарні перенаправляються на лікування пацієнтів з COVID-19. Грунтуючись на подібних міркуваннях, було досягнуто консенсусу, що пацієнти з дуже високим рівнем pCA (>85%) не потребують додаткових діагностичних обстежень і можуть переходити безпосередньо до прийняття рішення про лікування, таким чином мінімізуючи процедури попереднього лікування, які можуть становити ризик для хворого (із застереженням, що пацієнт має пройти відповідне визначення стадії та оцінку фізичного стану перед лікуванням відповідно до принципу мінімізації використання інвазивних процедур, які генерують аерозольні вірусні частинки та дозволяють розумно використовувати засоби індивідуального захисту).

Хоча існував загальний консенсус щодо того, що лікування недрібноклітинного раку легені I стадії може бути відкладено за певних обставин під час періоду пом’якшення COVID-19, прийняття рішень у цих випадках має керуватися такими міркуваннями, як ступінь гіперметаболізму або швидкість росту пухлини, придатність пацієнта до лікування та переваги для пацієнта. Оцінку та прийняття рішень щодо лікування пацієнтів із I стадією недрібноклітинного раку легені й пацієнтів із новоутвореннями з середнім або високим ризиком раку (pCA >25%) в ідеалі має здійснювати міждисциплінарна команда, щоб переконатися, що всі фактори зважені, а лікування відповідним чином індивідуалізоване.

Побахання хворого слід брати до уваги в усіх сценаріях, оскільки окремі пацієнти, ймовірно, відрізнятимуться у сприйнятті потенційних переваг і шкоди, пов’язаних із затримкою або зміненою оцінкою та лікуванням. Це підкреслює важливість спілкування з цими пацієнтами щодо обґрунтування рішень. До COVID-19 недоліки в спілкуванні пацієнтів щодо лікування новоутворень у легенях добре задокументовані. Під час пандемії COVID-19, коли більше спілкування відбувається через віртуальні платформи, ці проблеми, ймовірно, посиляться. Надавачі лікувальних послуг повинні планувати ці комунікаційні виклики, розробляючи стратегії та інструменти для передачі інформації про ризик розвитку раку легені та лікування новоутворень на цих платформах.

Наскільки це можливо, лікування пацієнтів має базуватися на доказах і відображати баланс переваг і шкоди конкретних підходів до лікування. Хоча багато аспектів цих сценаріїв були обґрунтовано визначені в умовах до COVID-19, пандемія COVID-19 створює додаткові ризики. Масштаб цих ризиків чітко не визначений і, ймовірно, змінюється залежно від місцевої ситуації. Голосування свідчить про впевненість експертної групи в наявності достатніх доказів того, що ризик затримки скринінгу, візуалізації спостереження, уникнення процедур біопсії або затримки лікування ранньої стадії раку в 12 сценаріях є низьким і що ризики, асоційовані з COVID-19, пов’язані з дотриманням рекомендацій до COVID-19, ймовірно, вищі під час активної фази пандемії.

За матеріалами P.J. Mazzone et al. Management of Lung Nodules and Lung Cancer Screening During the COVID-19 Pandemic. CHEST Expert Panel Report. CHEST 2020; 158(1): 406-415.
Doi: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.04.020>.

Підготував Назар Лукавецький



Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Остеосаркома»

Затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я України від 20 червня 2022 року № 1050

I. Епідеміологічна інформація

Захворюваність на злоякісні новоутворення кісток та суглобових хрящів в Україні становить 1,3 на 100 тис. населення. Саркома кісток становить менше 0,2% від усіх злоякісних новоутворень. Остеосаркома (ОС) становить 60% саркоми кісток, хондросаркома — 30%, злоякісна фіброзна гістіоцитома та фібросаркома кісток — лише 1% від усіх злоякісних новоутворень кісток. ОС складає 6,8% у статеві-віковій структурі захворюваності дівчаток (0-14 років) та 5,6% — чоловіків молодих вікових груп (15-29 років). ОС належить до відносно рідкісних злоякісних новоутворень. Захворюваність складає в середньому 0,75 на 100 тис. населення. ОС спостерігається у 8 разів частіше, ніж інші злоякісні новоутворення кісток.

Найчастіше захворювання виникає у віці 10-25 років. На цей віковий період припадає 80% випадків вперше виявлених ОС. ОС, виявлена в осіб віком до 10 років і після 40 років, — досить велика рідкість. Чоловіки хворіють на ОС у 1,5 раза частіше за жінок. Згідно з уточненими даними Національного канцер-реєстру України, у 2019 році в Україні зареєстровано 329 нових підтверджених випадків усіх первинних злоякісних пухлин кісток (серед них — 148 ОС та її гістологічних підвидів), з них 40 випадків ОС у дітей і підлітків. Захворюваність на ОС кісток склала 0,5 на 100 тис. населення. Смертність (грубий показник) становила 0,3 на 100 тис. населення. Спеціальним лікуванням охоплено 64,1% первинних хворих. З них отримали тільки хірургічне лікування 26,4% пацієнтів, комбіноване або комплексне лікування — 33,1%.

II. Загальна частина

Етіологія ОС залишається невідомою. Факторами, що сприяють виникненню саркоми кісток, є травми й іонізуюче опромінення. Передпухлинними захворюваннями вважаються фіброзна дисплазія та хвороба Педжета. Частіше пухлина уражає метафізи довгих трубчастих кіток (стегнова, плечова, великогомілова), досить рідко пухлина локалізується в діафізах.

Діагноз ОС встановлюється на підставі гістологічного висновку за матеріалами морфологічного дослідження біоптату пухлинного утворення у закладах, що надають спеціалізовану медичну допомогу, або підрозділах закладів охорони здоров'я (ЗОЗ), у яких здійснюється спеціальне протипухлинне лікування. У разі прогресування захворювання, коли відсутні показання до продовження спеціального лікування, пацієнти потребують адекватного знеболювання при хронічному больовому синдромі, інших заходів з паліативної допомоги, а також симптоматичного лікування відповідно до чинних галузевих стандартів медичної допомоги.

Лікарі загальної практики — сімейні лікарі, лікарі ортопеди-травматологи відіграють ключову роль в організації раннього виявлення ОС, сприянні виконанню рекомендацій спеціалістів під час протипухлинного лікування, забезпеченні належної паліативної допомоги.

III. Основна частина

3.1. Первинна медична допомога

3.1.1. Первинна профілактика

Обґрунтування

Відсутні дані щодо специфічної профілактики ОС. Однак існують докази щодо впливу способу життя й навколишнього середовища на виникнення ОС.

Дії лікаря

Обов'язкові

Усіх осіб, які отримують медичну допомогу у лікаря загальної практики — сімейного лікаря, направляти на профілактичний огляд стосовно онкологічної патології (онкопрофогляд) 1 раз на рік.

3.1.2. Діагностика

Положення протоколу

Діагностичні заходи спрямовуються на раннє виявлення лікарем загальної практики — сімейним лікарем/лікарем-педіатром ознак ОС та направлення пацієнта до закладу/структурного підрозділу ЗОЗ, визначеного для надання медичної допомоги таким пацієнтам, з метою встановлення діагнозу та призначення спеціального лікування.

Обґрунтування

Діагноз ОС може бути припущений у разі наявності постійного немеханічного болю в будь-якій кістці, який триває більше кількох тижнів. Такий біль має викликати занепокоєння і слугує приводом для негайного обстеження.

Дії лікаря

Обов'язкові

Збір скарг та анамнестичних даних з урахуванням основних факторів ризику розвитку ОС, у тому числі спрямованих на виявлення причини больового синдрому та умов його виникнення (див. пункт 4.1 розділу IV).

Фізикальний огляд, спрямований на виявлення збільшення об'єму м'яких тканин у ділянці болю та підвищення місцевої температури (див. пункт 4.1 розділу IV).

Направлення пацієнта на рентгенологічне дослідження ураженого сегмента для виявлення рентгенологічних ознак онкологічного процесу в кістці.

Направлення пацієнта з виявленими симптомами впродовж 5 днів до закладу, що надає спеціалізовану медичну допомогу.

3.1.3. Лікування

Положення протоколу

Спеціальне протипухлинне лікування пацієнтів з ОС здійснюється у закладах, що надають вторинну (спеціалізовану) та третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу.

Обґрунтування

Доведено, що спеціальне протипухлинне лікування сприяє досягненню тривалої ремісії та одужанню пацієнтів з ОС.

Дії лікаря

Не призначати пацієнту фізіотерапевтичні процедури на ділянку болю до верифікації процесу.

Під час обстеження та спеціального лікування сприяти виконанню пацієнтом усіх рекомендацій лікаря-онколога, лікаря ортопеди-травматолога, інших спеціалістів і надавати інформацію на основі клінічної настанови «Остеосаркома».

3.1.4. Подальше спостереження

Положення протоколу

Пацієнт після спеціального лікування перебуває на обліку у лікаря загальної практики — сімейного лікаря/лікаря-педіатра, який веде необхідну медичну документацію та сприяє виконанню пацієнтом рекомендацій спеціалістів.

Обґрунтування

Наявні докази, що своєчасне виявлення рецидиву збільшує загальну виживаність

пацієнтів з ОС, тому після проведеного лікування ОС пацієнт потребує постійного нагляду лікаря загальної практики — сімейного лікаря/лікаря-педіатра.

Деякі форми психотерапії приносять користь хворим на рак (саркому), оскільки мають позитивний вплив на якість їхнього життя.

Дії лікаря

Обов'язкові

Забезпечити записи в Медичній карті амбулаторного хворого (форма № 025/о) та контроль дотримання Плану спостереження (див. пункт 4.3 розділу IV).

Погодити інформовану добровільну згоду пацієнта на обробку персональних даних (Вкладний листок до облікових форм № 003/о; 025/о).

Вести Реєстраційну карту хворого на злоякісне новоутворення (форма № 030-6/о).

Пацієнтам після спеціального лікування, під час спостереження призначають симптоматичне лікування, спрямоване на корекцію патологічних симптомів з боку органів і систем, лікування інших захворювань та підтримку якості життя. За необхідності пацієнта направляють до ЗОЗ, що надають вторинну (спеціалізовану) медичну допомогу.

Надавати пацієнтам, які перенесли спеціальне лікування, або особі, яка доглядає за таким хворим, інформацію щодо можливих віддалених побічних ефектів, необхідності проведення періодичних обстежень у зв'язку з високою небезпекою виникнення рецидиву або іншої пухлини.

Надавати рекомендації щодо способу життя, режиму харчування та фізичних навантажень.

Сприяти дотриманню пацієнтом планових обстежень (див. пункт 4.3 розділу IV).

Пацієнтам із прогресуючим захворюванням після завершення спеціального лікування надається адекватне знеболювання, інші заходи з паліативної допомоги, а також симптоматичного лікування відповідно до чинних галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я.

3.2. Вторинна (спеціалізована)

медична допомога

3.2.1. Діагностика

Положення протоколу

Діагноз ОС встановлюється виключно у ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу, на підставі гістологічного висновку за матеріалами морфологічного дослідження біоптату пухлинного утворення.

Обґрунтування

Обстеження має бути спрямоване на з'ясування тривалості й інтенсивності болю (наприклад, біль уночі), тривалості скарг або наявності перелому. Нещодавні травми не виключають діагноз злоякісної пухлини і не мають перешкоджати відповідним діагностичним заходам. Крім злоякісних новоутворень, при яких у патологічний процес залучається кістка, причинами больового синдрому можуть бути посттравматичні ушкодження та остеомієліт.

3.2.2. Дії лікаря

Обов'язкові

Збір скарг та анамнестичних даних з урахуванням основних факторів ризику розвитку ОС, у тому числі спрямованих на виявлення причини больового синдрому й умов його виникнення (див. пункт 4.1 розділу IV).

Фізикальний огляд, спрямований на виявлення збільшення об'єму м'яких тканин у ділянці болю та підвищення місцевої температури (див. пункт 4.1 розділу IV).

Лабораторні дослідження:

- клінічний аналіз крові з обов'язковим визначенням швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ);

- біохімічний аналіз крові: рівень лактатдегідрогенази (ЛДГ), загального білка, креатиніну, сечовини, аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), глюкози.

Інструментальні дослідження:

- рентгенологічне дослідження ураженого сегмента для виявлення рентгенологічних ознак онкологічного процесу в кістці;

- магнітно-резонансна томографія (МРТ) із контрастним підсиленням ураженого сегмента;

- електрокардіографія (ЕКГ).

Бажані

Консультація (за необхідності) лікаря ортопеди-травматолога, інших спеціалістів.

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

3.2.3. Лікування

Положення протоколу

Спеціальне протипухлинне лікування пацієнтів з ОС здійснюється виключно у ЗОЗ, що надають третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу.

Обґрунтування

Вибір лікування ОС визначається стадією захворювання, віком і загальним станом пацієнта.

Дії лікаря

Обов'язкові

Не призначати пацієнту фізіотерапевтичні процедури на ділянку болю до верифікації процесу.

Під час обстеження та спеціального лікування сприяти виконанню пацієнтом усіх рекомендацій лікаря-онколога, лікаря ортопеди-травматолога та інших спеціалістів, а також проводити огляд з метою виявлення ускладнень спеціального лікування.

3.2.4. Подальше спостереження

Положення протоколу

Пацієнт після спеціального лікування перебуває на обліку у лікаря-онколога, який веде необхідну медичну документацію та сприяє виконанню пацієнтом усіх рекомендацій спеціалістів.

Обґрунтування

Існують докази, що своєчасне виявлення рецидиву збільшує загальну виживаність пацієнтів з ОС. Після проведеного лікування ОС пацієнт потребує постійного нагляду лікаря-онколога. Дослідження показали, що підвищення фізичної активності сприяє вищій виживаності пацієнтів.

Дії лікаря

Ведення Реєстраційної карти хворого на злоякісне новоутворення (форма № 030-6/о).

Організація надання медичної допомоги пацієнтам у проміжках між курсами спеціального лікування, після завершення спеціального лікування.

Пацієнтам після спеціального лікування, під час спостереження, призначають симптоматичне лікування, спрямоване на корекцію патологічних симптомів з боку органів і систем, лікування інших захворювань та підтримку якості життя, у ЗОЗ, що надають вторинну (спеціалізовану) медичну допомогу.

Пацієнтам з прогресуванням захворювання після завершення спеціального лікування забезпечують адекватне знеболювання, інші

Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Остеосаркома»

затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я України від 20 червня 2022 року № 1050

Продовження. Початок на стор. 28.

сумнівів, з метою більш чіткої візуалізації кальцифікації, формування окістя або де-струкції кортикального шару.

Крім злоякісних новоутворень, при яких у патологічний процес залучається кістка, причинами больового синдрому можуть бути посттравматичні ушкодження й остеомієліт. Недавні травми не виключають діагнозу злоякісної пухлини і не мають перешкоджати відповідним діагностичним заходам.

Основні фактори ризику розвитку ОС:

- високий зріст у дітей/підлітків (акселерація), у яких ОС довгих трубчастих кісток

виникають частіше, зазвичай у зоні максимальної швидкості росту скелета;

- проведення променевої терапії з приводу інших онкологічних захворювань;

- наявність спадкових хвороб (хвороба Педжета) та аномалій розвитку, таких як синдромі Лі – Фраумені, Вернера, Ротмунда – Томсона, Блума та спадкова ретинобластома.

Симптоми, з якими необхідно направити пацієнта до лікаря-онколога:

- наявність постійного болю в будь-якій кістці, що триває довше ніж кілька тижнів. Набряк буде наявний тільки якщо пухлина

прогресувала через кортикальний шар та окістя;

- ураження кістки, яке, за даними рентгенографічного дослідження, може бути первинною злоякісною пухлиною кістки. Дітей і підлітків слід направляти до центрів, які надають консультації з урахуванням вікових особливостей.

Мінімальний перелік обстежень, результати яких додаються до направлення пацієнта з підозрою на ОС до ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу:

- клінічний аналіз крові (загальний);

- біохімічний аналіз крові;

- висновок рентгенолога, рентгенограми органів грудної клітки (якщо було проведено), МРТ-диски обов'язково.

Верифікація діагнозу. Встановлення патоморфологічного діагнозу вимагає спеціальних знань у цій сфері й обговорюється мультидисциплінарною командою спеціалістів.

Слід виконати хірургічну біопсію вогнища ураження з гістологічним дослідженням матеріалу. Якщо матеріал неналежної якості, то проводиться повторна біопсія до отримання результатів належної якості.

Панель

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ПАЦІЄНТА З ОСТЕОСАРКОМОЮ

Діагноз остеосаркома та її варіанти встановлюється на підставі результатів біопсії. Тому це дослідження необхідне для обґрунтованого вибору оптимального лікування.

Мета лікування – отримання максимального ефекту від терапії при мінімумі побічних явищ і збереженні високої якості життя пацієнтів.

Необхідно пам'ятати, що план лікування визначає ваш лікар з урахуванням стадії захворювання, групи ризику та вашого загального стану!

Що повинен знати пацієнт, якому встановлено діагноз саркома кістки та який отримує протипухлинну терапію

Що таке хіміотерапія?

Хіміотерапія – застосування лікарських засобів, які справляють протипухлинну дію, з метою знищення клітин злоякісної пухлини в організмі. Хіміотерапевтичні препарати впливають на різні фази клітинного циклу, що призводить до загибелі клітин пухлини. Але одночасно токсична дія хіміопрепаратів негативно впливає і на здорові органи й тканини організму.

Які ускладнення можуть виникнути під час проведення терапії?

Нудота і блювання – найчастіші ускладнення, зумовлені поєднанням впливу пухлинної інтоксикації та хіміопрепарату на блювотний центр у головному мозку, а також безпосередньою дією на слизову оболонку шлунка. Ступінь прояву залежить від препарату, який застосовується, індивідуальної реакції пацієнта і коливається від незначної, тимчасової до постійної нудоти з частим блюванням.

Оскільки усі клітини організму, які швидко діляться, особливо клітини слизової оболонки ротової порожнини, вразливі до дії хіміопрепаратів, проведення хіміотерапії може призвести до розвитку локальної інфекції, утворення **ерозій і виразок** у ротовій порожнині.

В основі розвитку **кишкової дисфункції** лежить той самий механізм ураження слизової оболонки. Клінічними ознаками кишкової дисфункції є біль у животі, який значно посилюється після прийому їжі, часті рідкі випорожнення з домішками слизу, у тяжких випадках – з кров'ю. Про появу всіх небажаних явищ необхідно повідомити вашого лікуючого лікаря, який призначить терапію з метою запобігання або значного зменшення побічної дії хіміотерапевтичних препаратів.

Особливості харчування під час проведення протипухлинного лікування:

- Під час кожного прийому їжі намагайтеся їсти поволі, щоб не виникло відчуття переповнення шлунка, їжте невеликими порціями протягом всього дня.

- Вживайте тільки м'яку їжу, бажано кімнатної температури.

- Уникайте солодких, жирних, гострих або дуже солоних страв.

- Ретельно пережовуйте їжу для поліпшення травлення.

- Випивайте не менше 2 літрів рідини на день (негазована вода, морси, узвари, компоти), рідину пийте невеликими ковтками.

- Ретельно дотримуйтеся гігієни ротової порожнини (проводьте обробку ротової порожнини розчином харчової соди або хлоргексидину після прийому їжі).

- Зубна щітка має бути м'якою, при тяжкому ураженні слизової оболонки ротової порожнини використовувати зубну щітку не рекомендується, щоб уникнути додаткового травмування слизової оболонки.

- Якщо вранці вас турбує нудота, ще до того, як встати з ліжка, слід з'їсти трохи печива або шматочок хліба.

- При сильній нудоті зробіть декілька глибоких вдихів, дихайте поволі. Можна випити прохолодний освітлений неспододкий фруктовий сік або негазовану воду, в період найбільш сильної нудоти намагайтеся заснути.

- Після їди не лягайте одразу в ліжку, а посидьте в кріслі не менше 2 годин.

- Намагайтеся відволікатися від неприємних відчуттів, спілкуйтеся з друзями, слухайте музику, дивіться телевізор, читайте.

- Протягом 1-2 годин до і після введення протипухлинних ліків уникайте вживання їжі та рідини.

- При виникненні нудоти або блювання, особливо протягом 24-48 годин після чергового введення протипухлинних препаратів, повідомляйте про це лікуючого лікаря і виконуйте дані ним рекомендації.

Алопеція (облисіння) – часта побічна дія протипухлинної терапії. У деяких випадках може зменшитися тільки густота волоссяного покриву, в інших відбувається повна втрата волосся. Проте через деякий час після закінчення хіміотерапії волосся повністю відновлюється. Під час проведення протипухлинного лікування рекомендується:

- користуватися шампунями для сухого і пошкодженого волосся;

- розчісуватися м'якою щіткою;

- коротко стригтися;

- носити головні убори.

Слабкість та анемія. Зменшення кількості еритроцитів у крові під час лікування зумовлене ураженням кісткового мозку патологічними клітинами та токсичною дією хіміопрепаратів. Це призводить до зниження рівня гемоглобіну в крові, розвитку анемії. Вона супроводжується загальною слабкістю, підвищеною втомлюваністю, запамороченням, частим серцебиттям і диханням. Крім того, причиною слабкості може бути масивний розпад пухлинних клітин на фоні хіміотерапії. Обов'язково повідомляйте лікуючого лікаря про розвиток зазначених явищ.

Інфекції. У результаті побічної дії хіміопрепаратів підвищується сприйнятливості організму до інфекцій. Причиною більшості інфекційних ускладнень при хіміотерапії можуть стати бактерії, які містяться на шкірі, в ротовій порожнині, шлунково-кишковому тракті, ділянці статевих органів і зазвичай нешкідливі для організму. Іноді інфекційні ускладнення можуть розвинути навіть при ретельному дотриманні особистої гігієни. Про всі випадки підвищення температури тіла, навіть незначного, необхідно повідомляти вашого лікаря, оскільки може виникнути необхідність у призначенні антибактеріальної терапії.

Геморагічні ускладнення та кровоточивість. Зниження кількості тромбоцитів підвищує ризик кровоточивості. Навіть при незначній травмі виникає рясна кровотеча, спонтанно з'являються крововиливи на шкірі та слизових оболонках, іноді носова кровотеча або кровотеча з ясен. При появі кровохаркання, блювання «кавовою гущею» і випорожнень чорного кольору необхідно терміново повідомити вашого лікаря.

Пригнічення кровотворення. Найчастіше пригнічення кровотворення спостерігається через 7-14 днів після закінчення курсу хіміотерапії. У цей час необхідно дотримуватись ізольованого режиму, не контактувати з особами, які мають ознаки інфекції, харчуватися тільки терміново обробленою їжею.

Вплив на статеву систему. Хіміотерапія може чинити негативний вплив на статеві органи і їх функцію як у чоловіків,

так і у жінок. Вірогідність безпліддя слід обговорити з лікуючим лікарем ще до початку лікування. Термін відновлення репродуктивної функції залежить від виду хіміопрепаратів, їх дозування, кількості курсів хіміотерапії, а також віку пацієнта та його загального стану.

У чоловіків унаслідок хіміотерапії імовірно зменшення кількості статевих клітин (сперматозоїдів), зниження їх рухливості, що може стати причиною тимчасового або тривалого безпліддя. Чоловіки, яким проводиться хіміотерапія, мають користуватися ефективними контрацептивними засобами, оскільки деякі протипухлинні препарати викликають генетичні порушення в зародкових клітинах. Обговоріть із лікарем, коли після завершення лікування можна припинити застосовувати контрацептиви.

У жінок протипухлинні лікарські препарати можуть викликати порушення функції яєчників і призвести до гормональної перебудови організму. Через це у багатьох жінок виникають порушення менструального циклу, іноді менструації взагалі припиняються, можуть з'явитися симптоми, схожі на прояви клімаксу: припливи, відчуття жару, свербіння і сухість у ділянці статевих органів. Для запобігання таким ускладненням застосовують спеціальні лікарські засоби. Рекомендується носити тільки бавовняну білизну, яка не перешкоджає вільній циркуляції повітря, та не надягати тісну білизну або брюки. Порушення функції яєчників, викликане побічною дією хіміотерапії, може призвести до тимчасового безпліддя, тривалості якого залежить від виду хіміопрепаратів, їх дозування, а також віку жінки. Оскільки хіміопрепарати можуть викликати розвиток вроджених вад плода, під час хіміотерапії небажане настання вагітності, жінкам дітородного віку необхідно застосовувати ефективні контрацептивні засоби. Якщо вагітність настала ще до встановлення діагнозу, в деяких випадках початок лікування відкладають до пологів. При необхідності проведення хіміотерапії в період вагітності її починають, як правило, після 12-го тижня вагітності, коли ризик розвитку вроджених вад у плода знижується. Іноді необхідне штучне переривання вагітності.

Вплив на статеве життя. У багатьох пацієнтів зміни в цій сфері незначні або відсутні. Деякі пацієнти відзначають зниження статевого потягу внаслідок низки психологічних, емоційних і фізичних чинників, що супроводжують хіміотерапію. Тому дуже важливо зберегти взаєморозуміння між подружжям (статевими партнерами) у цьому делікатному питанні. Хіміотерапія лише тимчасово впливає на статевий потяг і звичний характер статевого життя.

Грипоподібний синдром характерний при застосуванні моноклональних антитіл. Проявляється підвищенням температури тіла, ознобом, головним болем, ломотою у всьому тілі. При появі будь-яких із вищевказаних симптомів під час лікування повідомляйте про це вашого лікаря. Пам'ятайте: грипоподібний синдром зустрічається, як правило, тільки при перших введеннях хіміопрепарату, наступні введення більшість пацієнтів переносять добре.

Пам'ятайте, що ви отримуєте ефективне лікування, здатне знищувати пухлинні клітини, а ускладнення, пов'язані з лікуванням, тимчасові. Сучасна медицина досягла значних успіхів у профілактиці та лікуванні більшості тяжких ускладнень, пов'язаних із побічною дією протипухлинних лікарських препаратів.

Про всі небажані явища обов'язково повідомляйте вашого лікаря!

Біопсія первинної злоякісної пухлини кістки має здійснюватися лікарем-хірургом (або під його керівництвом), який проводить остаточне видалення пухлини, чи під керівництвом лікаря-радіолога. У більшості пацієнтів біопсія стрижневою голкою, виконана під контролем візуалізації, може бути хорошою альтернативою відкритій біопсії. Якщо остеомієліт є діагнозом для виключення, зразки слід відправити на мікробіологічний аналіз.

Зразки має інтерпретувати досвідчений лікар-патологоанатом, який спеціалізується на остеосаркомі, у співпраці з лікарем-радіологом та обговорити у мультидисциплінарній групі.

Патологічний перелом може призвести до поширення клітин пухлини у навколишні тканини і збільшити ризик місцевого рецидиву. У разі перелому внутрішня фіксація протипоказана, оскільки це сприяє поширенню пухлини по кістковому каналу та підвищенню ризику розвитку місцевого рецидиву. Рекомендується зовнішня фіксація.

Принципи біопсії. Мінімальна контамінація здорових тканин. У багатьох ситуаціях трепано-біопсія (під контролем візуалізаційних методів КТ або рентгенографії) є кращою альтернативою відкритій біопсії.

Адекватне взяття матеріалу з репрезентативних ділянок.

Усі зразки мають бути направлені на мікробіологічне дослідження з метою диференційної діагностики.

Зразки мають бути інтерпретовані досвідченим патологоанатомом у співпраці з рентгенологом.

Форма запиту повинна містити достатню кількість матеріалу для патологоанатома, в тому числі інформацію щодо локалізації пухлини, віку пацієнта та радіологічних зображень.

Відкрити біопсію застосовують за неможливості виконання трепанобіопсії з деяких причин (товстий кортикальний шар або складна анатомічна ділянка, що буває при ураженнях кісток таза) та проводиться тільки за допомогою поздовжніх розрізів. Ділянка біопсії повинна бути чітко позначена за допомогою невеликого розрізу або чорнила, щоб переконатися, що місце може бути визначене під час остаточного хірургічного видалення пухлини.

У разі ураження спинного мозку ламінектомія проводиться з метою декомпресії спинного мозку.

Основним критерієм встановлення діагнозу є гістологічне дослідження інформативного біоптату у референтних лабораторіях, які спеціалізуються на саркомах. Лікар-патологоанатом, який досліджує матеріал, повинен мати достатній досвід у діагностиці пухлин кісток і задовільну матеріальну-технічну базу.

У разі розбіжності клініко-рентгенологічного діагнозу та морфологічних висновків необхідне додаткове гістологічне дослідження матеріалу.

Пункційна біопсія допускається лише в окремих випадках для отримання цитологічного матеріалу з метою верифікації процесу у пацієнтів, які потребують встановлення діагнозу за життєвими показаннями. Після покращення стану хворого питання щодо можливості діагностичного оперативного втручання вирішується повторно.

Зразки мають бути оперативно доставлені для оцінки лікарем-патологоанатомом (в ідеальному випадку – протягом пів години).

Після доставки матеріалу перед фіксацією формаліном частину пухлинних відбитків фіксують, а частину матеріалу бажано тримати свіжозамороженим (додатковий матеріал може бути потрібний для створення первинних клітинних культур для цитогенетичного й інших досліджень). Рекомендовано зберігати свіжі заморожені тканини і пухлинні відбитки (Touch Preps), оскільки оцінка молекулярної патології може бути виконана пізніше.

Після проведення гістологічного дослідження біоптату у висновку має бути обов'язково вказаний ступінь злоякісності G.

Гістологічний діагноз (якщо встановлено за межами референтних центрів) потребує підтвердження в центрі, що має великий досвід у діагностиці сарком кісток.

Класифікація та стадіювання ОС. Система стадіювання ґрунтується на визначенні ступеня злоякісності, розмірах та наявності метастазів і потребує виконання спіральної КТ грудної клітки (допустимо без використання контрастної речовини) та скінтиграфії скелета. У класифікації ОС передбачено 4 стадії. На момент розроблення цього УКПМД в Україні використовують класифікацію TNM/AJCC 6-го перегляду (табл. 2).

Таблиця 2. Міжнародна TNM класифікація первинних злоякісних пухлин кісток 6-го перегляду				
Стадія	Tumor (T)	Lymph Node (N)	Metastases (M)	Grade (G)
IA	T1	N0	M0	G1 або G2
IB	T2	N0	M0	G1 або G2
IIA	T1	N0	M0	G3 або G4
IIB	T2	N0	M0	G3 або G4
III	T3	N0	M0	Будь-яке G
IV	Будь-яке T	N0	M1	Будь-яке G

Пухлина (T)

Tx – первинна пухлина не може бути оцінена.

T0 – немає доказів первинної пухлини.

T1 – пухлина 8 см або менше в найбільшому вимірі.

T2 – пухлина більше 8 см у найбільшому вимірі.

T3 – розриви пухлини в первинній кістці, skip-метастази.

Лімфатичний вузол (N)

NX – регіонарні лімфатичні вузли не можуть бути оцінені.

N0 – немає метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах .

N1 – метастаз у регіонарному лімфатичному вузлі.

Віддалені метастази (M)

MX – наявність віддалених метастазів не може бути оцінена.

M0 – немає віддалених метастазів.

M1 – віддалені метастази.

M1a – метастази в легенях.

M1b – інші віддалені метастази.

Ступінь злоякісності (G)

G1 – високодиференційована.

G2 – помірно диференційована.

G3 – низькодиференційована.

G4 – недиференційована.

4.2. Лікування ОС

Перед початком спеціального лікування необхідно обстежити пацієнта з метою виявлення протипоказань до застосування спеціального лікування (див. розділ IV, 4.2.3). У разі проведення протипухлинного лікування частина пацієнтів може втрачати фертильність. Консультація спеціаліста з репродуктивної медицини дозволяє зберегти генетичний матеріал або призначити протекторну терапію.

Прогностичні фактори:

- ступінь лікувального патоморфозу за Nuvos (табл. 3);
- час появи метастазів;
- нелегеневі метастази.

Таблиця 3. Оцінка ефективності терапії за Nuvos		
Показники оцінки	Патоморфоз	Оцінка
Терапевтичний патоморфоз пухлини визначається за методом Nuvos на підставі патогістологічного дослідження операційного матеріалу	Патоморфоз IV (не виявлено життєздатних клітин) або III ступеня (<10% життєздатних клітин)	Хороша відповідь
	Всі інші варіанти (I або II ступінь)	Погана відповідь

Алгоритм лікування ОС. Лікування ОС визначається стадією захворювання, віком і загальним станом пацієнта (рис. 1). План лікування вперше виявленого пацієнта

Таблиця 4. ХТ 1-ї лінії (неоад'ювантна/ад'ювантна терапія або 1-ша лінія при метастатичному захворюванні)	
Основні схеми медикаментозного лікування	Склад схеми та дозування препаратів
M	Метотрексат 12 г/м ² за 4 год + кальцію фолінат 15 мг/м ² Наступний курс розпочинається на 8-22-й день ¹
AP	Цисплатин ² 60 мг/м ² ×2 дні протягом 4-8 год у 1-й, 2-й дні Доксорубіцин 35 мг/м ² ×2 дні в/в протягом 4 год у 3-й, 4-й дні Наступний курс розпочинається на 22-й день
I ³	Іфосфамід 3000 мг/м ² в/в, інфузія протягом 1-3 год, у 1-й, 2, 3-й дні Месна 3000 мг/м ² в/в, інфузія протягом 24 год, у 1-5-й дні (1000 мг/м ² в/в струминно за 1 год перед початком введення іфосфаміду в 1-й день) Наступний курс розпочинається на 22-й день
EtoIfo ³	Етопозид 150 мг/м ² в/в, інфузія протягом 2 год, у 1-3-й дні. Препарат розводиться в 0,9% розчині NaCl (0,4 мг/мл розчину)! Іфосфамід 3000 мг/м ² в/в, інфузія протягом 1-3 год, у 1-3-й дні Месна 3000 мг/м ² в/в, інфузія протягом 24 год, у 1-5-й дні (1000 мг/м ² в/в струминно за 1 год перед початком введення іфосфаміду в 1-й день) Наступний курс розпочинається на 22-й день
V/в – внутрішньовенно. ¹Оптимальна концентрація метотрексату в плазмі крові одразу після введення >1000 мкмоль/л. У разі недосягнення такої концентрації рекомендується підвищити дозу метотрексату до 15 г/м² у наступному курсі. ²Можна вводити внутрішньовенно або внутрішньоартеріально у неоад'ювантному режимі. ³Використовується у хворих на ОС старше 40 років (наприклад, протокол EURO-B.O.S.S.: http://www.italiansarcomagroup.org/wp-content/uploads/2014/04/EUROBOSS-testo-Version-2_1-05Sep2012.pdf).	

Таблиця 5. ХТ 2-ї лінії (рецидив/рефрактерне або метастатичне захворювання)	
Бажані схеми	Склад схеми та дозування препаратів
HD-Ifo	Іфосфамід 2000-3000 мг/м ² в/в, інфузія протягом 3 год, у 1-5-й дні + месна у 1-5-й дні Наступний курс розпочинається на 22-й день
EtoIfo ¹	Етопозид 150 мг/м ² в/в, інфузія протягом 2 год, у 1-3-й дні. Препарат розводиться в 0,9% розчині NaCl (0,4 мг/мл розчину)! Іфосфамід –3000 мг/м ² в/в, інфузія протягом 1-3 год, у 1-3-й дні Месна 3000 мг/м ² в/в, інфузія протягом 24 год, у 1-4-й дні (1000 мг/м ² в/в струминно за 1 год перед початком введення іфосфаміду в 1-й день) Наступний курс розпочинається на 22-й день
CE	Карбоплатин 600 мг/м ² (в/в 1-годинна інфузія у 1-й день) Етопозид 300 мг/м ² (по 150 мг/м ² в/в 1-годинна інфузія у 1-2-й дні) Наступний курс розпочинається на 22-й день
GemTax	Дні 1-й, 8-й: гемцитабін 675 мг/м ² в/в зі швидкістю 10 мг/м ² на 1 хв, потім: день 8-й: доцетаксел 75-100 мг/м ² в/в протягом 60 хв Цикл повторюють через кожні 3 тижні Наступний курс розпочинається на 22-й день
Регорафеніб	Дні 1-21: регорафеніб 160 мг перорально 1 раз на добу Цикл повторюють через кожні 4 тижні
Сорафеніб	Дні 1-28: сорафеніб 400 мг перорально 2 рази на добу Цикл повторюють через кожні 4 тижні
¹Схема використовується в 2-й лінії терапії, якщо не використовувалась у 1-й (стандартний ризик).	

визначається під час комісійного огляду спеціалістів: онколога, хірурга-онколога, променевого терапевта. Стандартне лікування ОС високого ступеня злоякісності (G3, G4) передбачає поєднання оперативного втручання та ХТ. Метою операції є видалення пухлини з адекватними хірургічними краями та збереження максимальної функції в зоні ураження. Якщо це неможливо оцінити, на дохірургічному етапі має бути рекомендована ампутація. Хірургічні краї резекції визначають відповідно до класифікації Enneking: як радикальні або широкі, граничні та через вогнище ураження (R0, R1, R2 відповідно).

Хірургічне втручання вважається адекватним, коли пухлина повністю видаляється з краями широкими або радикальними. Визначення хірургічних країв має бути результатом співпраці між лікарем-хірургом і лікарем-патологоанатомом. Остаточна оцінка країв резекції може вимагати повторного хірургічного втручання аж до необхідності ампутації у разі макроскопічно виявленої пухлини по краю резекції. Після первинної ХТ та хірургічного втручання проводять місцеве рестадіювання з МРТ + КТ.

ХТ є невід'ємною частиною лікування ОС високого ступеня злоякісності. Її можна проводити до операції і завжди – після хірургічного втручання. Препарати, що використовують при лікуванні ОС: метотрексат у високих дозах, цисплатин, доксорубіцин, іфосфамід, який можна вводити окремо або в комбінації з етопозидом.

Променева терапія може бути прийнята до розгляду в ситуаціях, коли неможливе радикальне видалення пухлини зі збереженням чистоти країв резекції. Променева терапія може бути розглянута для зменшення вираженості болю в кістці, якщо не планується інше лікування.

Відповідь на передопераційну терапію визначають за ступенем лікувального патоморфозу за Nuvos (табл. 3).

Схеми лікування ОС. Протипухлинна медикаментозна терапія спрямована на біохімічні процеси в оболонці, цитоплазмі, органелах або генетичному апараті клітин злоякісного новоутворення. Спільною властивістю цих процесів є певний часовий порядок. Саме тому застосування лікувальних втручань упорядковане у вигляді схем з точним визначенням дози і часу введення кожного лікарського засобу (табл. 4-5; рис. 2).

Супровідна терапія для запобігання виникненню та лікування побіжних ефектів ПХТ здійснюється відповідно до чинних галузевих стандартів медичної допомоги.

Протипоказання до спеціального протипухлинного лікування:

- стан за шкалою ECOG 3, 4 бали;
- порушення функції печінки, нирок, серцево-судинної системи тяжкого ступеня.

Прояви токсичності протипухлинного лікування будь-якого типу (3, 4 ступеня) визначаються за Загальними термінологічними критеріями несприятливих подій до усунення таких проявів (профілактика та лікування ускладнень ХТ – лікування ускладнень здійснюється згідно з чинними галузевими стандартами медичної допомоги).

Показання до редукції дози:

- ниркова недостатність (кліренс креатиніну <50);
 - вік пацієнтів більше 40 років.
- Умови початку блоків цитостатичної терапії:**
- лейкоцити >2,0×10⁹ г/л;
 - нейтрофіли (абсолютна кількість) ≥1,0×10⁹ г/л;
 - тромбоцити ≥80×10⁹ г/л.

Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Остеосаркома»

затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я України від 20 червня 2022 року № 1050

Продовження. Початок на стор. 28.

Хірургічне лікування. Перелік оперативних втручань подано у таблиці 6.

Променева терапія (табл. 7) призначається у дозі не менше 60 Гр:

- у клінічних випадках, що не підлягають хірургічному лікуванню через поширеність процесу;
- при відмові пацієнта від хірургічного втручання;
- коли неможливе радикальне видалення пухлини зі збереженням чистоти країв резекції;
- для зменшення вираженості болю в кістці, якщо не буде плануватися інше лікування.

Протипоказання до променевого лікування:

- загроза кровотечі з пухлини, що розпадається;
- ексудативний плеврит;
- лейкопенія і тромбоцитопенія 3-4 ступеня.

Лікування залежно від стадії

I стадія — тільки хірургічне лікування (резекція фрагменту ураженої кістки + реконструкція дефекту).

II стадія — неoad'ювантна ХТ (M+AP або AP+EtoIf) + хірургічне втручання (резекція фрагменту ураженої кістки + реконструкція дефекту) + ад'ювантна ХТ (M+AP або AP+EtoIf).

III стадія — неoad'ювантна ХТ (M+AP або AP+EtoIf) + хірургічне лікування (резекція фрагменту ураженої кістки + реконструкція дефекту або ампутація) + ад'ювантна ХТ (M+AP+EtoIf).

IV стадія — неoad'ювантна ХТ (M+AP або AP+EtoIf) + хірургічне видалення первинного вогнища та метастазів або паліативна променева терапія + ад'ювантна ХТ (M+AP+EtoIf).

Лікування локального рецидиву захворювання та метастазів (метакронні метастази). У разі локального рецидиву можливість хірургічного лікування повинна бути оцінена досвідченим хірургом-онкологом. При виборі хірургічного методу лікування якості життя пацієнта є визначальним фактором.

ХТ не показана в разі відсутності ознак захворювання після операції з приводу локального рецидиву. У разі розвитку локального рецидиву одночасно з метастазами рекомендується проведення 2-ї лінії ХТ (рис. 3).

Метастазектомія за методом відеоторакоскопії НЕ рекомендується. Якщо метастази в легенях виникають повторно — метастазектомія рекомендується завжди там, де це технічно можливо.

У разі раннього розвитку метастазів після 2-ї лінії ХТ (до 6 міс) рекомендується призначення таргетної терапії (регорafenіб, сораafenіб).

4.3. Подальше спостереження

У зв'язку з високою небезпекою виникнення рецидиву або метастазів пацієнти з ОС підлягають постійному спостереженню з плановими оглядами в закладі спеціалізованої допомоги, у якому отримували лікування, або за місцем реєстрації.

План спостереження пацієнтів з ОС

1. Обстеження, які виконуються протягом першого року після закінчення спеціального лікування.

Один раз на 3 міс:

- опитування та фізикальне обстеження;
- лабораторні дослідження крові з обов'язковим визначенням ШОЕ та біохімічних показників (рівень ЛДГ, загального білка, креатиніну, сечовини, АЛТ, АСТ, глюкози);
- КТ органів грудної клітки;
- рентгенографія ділянки хірургічного втручання;
- ЕКГ/ехокардіографія (Ехо-КГ).

За наявності симптомів ураження:

- КТ і МРТ головного мозку призначають при симптомах ураження ЦНС;
- ендоскопічне дослідження виконують за наявності симптомів ураження шлунково-кишкового тракту;
- остеосцинтиграфію призначають при ознаках ураження кісток.

2. Обстеження, які виконуються протягом другого року після закінчення спеціального лікування.

Один раз на 4 міс:

- опитування та фізикальне обстеження;
- лабораторні дослідження крові з обов'язковим визначенням ШОЕ та біохімічних показників (рівень ЛДГ, загального білка, креатиніну, сечовини, АЛТ, АСТ, глюкози);
- КТ органів грудної клітки;
- рентгенографія ділянки хірургічного втручання;
- ЕКГ/Ехо-КГ.

За наявності симптомів ураження:

- КТ та МРТ головного мозку призначають при симптомах ураження ЦНС;
- ендоскопію проводять при наявності симптомів ураження шлунково-кишкового тракту;
- остеосцинтиграфію призначають при ознаках ураження кісток.

3. Обстеження, які виконуються протягом третього-п'ятого років після закінчення спеціального лікування.

Один раз на 6 міс:

- опитування та фізикальне обстеження;
- лабораторні дослідження крові з обов'язковим визначенням ШОЕ та біохімічних показників (рівень ЛДГ, загального білка, креатиніну, сечовини, АЛТ, АСТ, глюкози);
- КТ органів грудної клітки;
- рентгенографія ділянки хірургічного втручання;
- ЕКГ/Ехо-КГ.

За наявності симптомів ураження:

- КТ та МРТ головного мозку призначають при симптомах ураження ЦНС;
- ендоскопічне дослідження проводять за наявності симптомів ураження шлунково-кишкового тракту;
- остеосцинтиграфію призначають при ознаках ураження кісток;
- у разі припущення наявності рецидиву захворювання, появи іншої пухлини — див. пункт 4.2 розділу IV.

4. Пацієнти з ОС підлягають спостереженню пожиттєво.

V. Ресурсне забезпечення виконання протоколу

На момент затвердження цього Уніфікованого клінічного протоколу засоби матеріально-технічного забезпечення дозволені до застосування в Україні. При розробленні та застосуванні клінічних маршрутів пацієнтів (КМП) необхідно перевірити реєстрацію в Україні засобів матеріально-технічного забезпечення, які включаються до КМП, та відповідність призначення лікарських засобів Інструкції для медичного застосування лікарського засобу, затвердженій МОЗ України. Державний реєстр лікарських засобів України міститься за електронною адресою <http://www.drll.kiev.ua>.

5.1. Первинна медична допомога

Кадрові ресурси: лікарі загальної практики — сімейні лікарі, лікарі терапевти, лікарі-педіатри. У сільській місцевості допомогу можуть надавати фельдшери (медичні сестри загальної практики).

Матеріально-технічне забезпечення

Оснащення: відповідно до Табеля оснащення.

5.2. Вторинна медична допомога

Кадрові ресурси: лікарі-хірурги, лікарі ортопеди-травматологи, лікарі-онкологи, медичні сестри (фельдшери). Для повного обстеження пацієнтів необхідна участь лікарів інших спеціальностей: лікарів з функціональної діагностики, лікарів з ультразвукової діагностики, лікарів-рентгенологів, лікарів-лаборантів.

Матеріально-технічне забезпечення

Оснащення: рентгенодіагностичне обладнання, ультразвуковий діагностичний апарат, електрокардіограф, лабораторне обладнання, загальноклінічне обладнання та інше відповідно до Табеля оснащення.

5.3. Третинна медична допомога

Кадрові ресурси: лікарі хірурги-онкологи, лікарі ортопеди-травматологи, лікарі променеві терапевти, лікарі-радіологи. Для повного обстеження пацієнтів необхідна участь лікарів інших спеціальностей: лікарів з функціональної діагностики, лікарів з ультразвукової діагностики, лікарів-рентгенологів, лікарів-анестезіологів, лікарів-лаборантів, лікарів-патологоанатомів.

Матеріально-технічне забезпечення

Оснащення: відповідно до Табеля оснащення закладів охорони здоров'я, які надають медичну допомогу онкологічним хворим.

Лікарські засоби (нумерація не визначає порядок призначення):

- антинеопластичні засоби: гемцитабін, доксорубіцин, доцетаксел, етопозид, іфосфамід, карбоплатин, метотрексат, цисплатин;
- антинеопластичні засоби, інгібітори протеїнкінази: регорafenіб, сораafenіб;
- засоби для усунення токсичних ефектів протипухлинної терапії: кальцію фолінат, месна.

VI. Індикатори якості медичної допомоги

6.1. Перелік індикаторів якості медичної допомоги

- Наявність у лікаря загальної практики — сімейного лікаря КМП з остеосаркомою.
- Наявність у закладі спеціалізованої допомоги КМП з остеосаркомою.
- Відсоток пацієнтів, для яких отримано інформацію про медичний стан протягом звітного періоду.

Таблиця 6. Види оперативних втручань при ОС		
Вид операції		Особливості проведення
Основні	1. Резекція фрагменту ураженої кістки, реконструкція дефекту штучним імплантатом (ендопротезом) або кістковим трансплантатом	Реконструкція не потрібна при резекції ключиці, лопатки, ребер, маломілкової кістки, дистального відділу літкової та проксимального відділу променевої кісток
	2. Ампутація (екзартикуляція)	Виконується у разі патологічного перелому ¹ , ураження пухлинною судинно-нервових структур і великих масивів м'яких тканин
	3. Метастазектомія (атипова резекція легень, лобектомія)	Виконується в разі позитивної відповіді на ХТ (IVA стадія) або при метакронних метастазах у легенях
Додаткові	Реконструктивні втручання з використанням аутокісткових трансплантатів, у тому числі на судинній ніжці, дистракційних апаратів, комбінації засобів кісткової пластики та остеосинтезу	

¹ Патологічний перелом не є абсолютним показанням до ампутації (екзартикуляції), у разі отримання хорошої відповіді на неoad'ювантну ХТ можливе збереження кінцівки на хірургічному етапі. Імобілізація кінцівки в такому разі виконується гіпсовими пов'язками або апаратом зовнішньої фіксації, інші види остеосинтезу патологічного перелому протипоказані.

Таблиця 7. Променева терапія		
Вид лікування	Загальна доза, фракціонування та зони опромінення	Особливості використання
Доопераційна променева терапія	—	Не використовується
Променева терапія після радикальних операцій	—	Не використовується
Самостійна променева терапія	60 Гр, разова доза 2,2 Гр на уражену ділянку кістки	Тільки в разі відмови пацієнта від хірургічного лікування і ХТ або його неможливості, а також як паліативне лікування при IVB стадії
Променева терапія в схемах хіміопроменевого лікування рецидиву або метастазів у легенях	60 Гр, разова доза 2,2 Гр на уражену ділянку Крупнопольне опромінення легень 15-20 Гр, разова доза — 2,2-3,0 Гр	У разі відмови пацієнта від хірургічного втручання У разі нерезектабельності метастазів у легенях

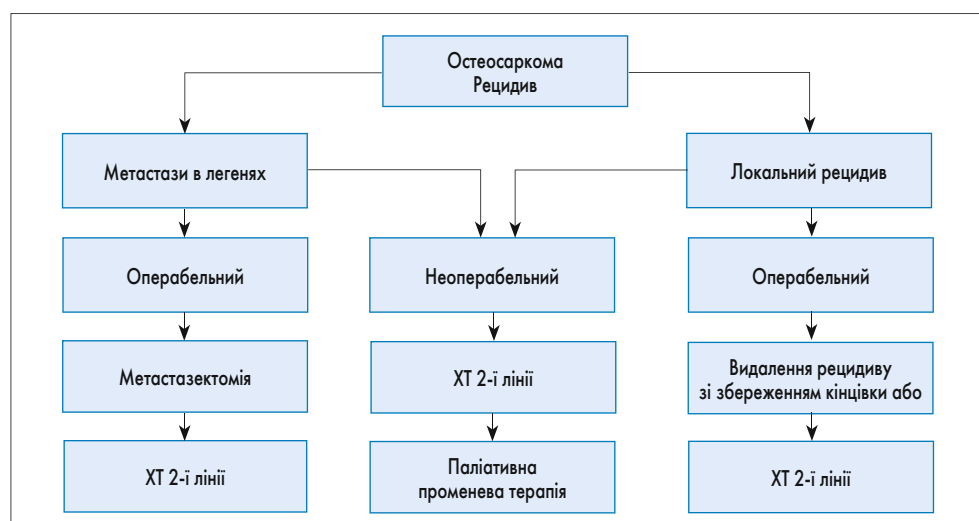


Рис. 3. Алгоритм лікування рецидиву та метакронних метастазів у легенях

4. Відсоток випадків ОС, виявлених протягом звітного періоду, для яких діагноз підтверджено морфологічно.

5. Вживаність пацієнтів з ОС.

6.2. Паспорти індикаторів якості медичної допомоги

6.2.1. Наявність у лікаря загальної практики — сімейного лікаря КМП з остеосаркомою

Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги. Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Остеосаркома».

Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора. Цей індикатор характеризує організаційний аспект запровадження сучасних медико-технологічних документів (КМП) у регіоні. Якість медичної допомоги пацієнтам, відповідність надання медичної допомоги вимогам КМП, відповідність КМП чинному УКПМД цим індикатором висвітлюватися не може, але для аналізу зазначених аспектів необхідне обов'язкове запровадження КМП в ЗОЗ.

Бажаний рівень значення індикатора:

2022 рік — 90%;

2023 рік та подальший період — 100%.

Інструкція з обчислення індикатора. Організація, яка має обчислювати індикатор: структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

Дані подаються лікарями загальної практики — сімейними лікарями, розташованими на території обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

Дані подаються поштою, в тому числі електронною поштою.

Метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної або автоматизованої обробки. Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження інформації від усіх лікарів загальної практики — сімейних лікарів, зареєстрованих на території обслуговування. Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника.

Знаменник індикатора складає загальна кількість лікарів загальної практики — сімейних лікарів, зареєстрованих на території обслуговування. Джерелом інформації є звіт структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій, який містить інформацію про кількість лікарів загальної практики — сімейних лікарів, зареєстрованих на території обслуговування.

Чисельник індикатора складає загальна кількість лікарів загальної практики — сімейних лікарів, зареєстрованих на території обслуговування, для яких задокументований факт наявності КМП з остеосаркомою. Джерелом інформації є КМП, наданий лікарем загальної практики — сімейним лікарем.

Значення індикатора наводиться у відсотках.

6.2.2. Наявність у закладі спеціалізованої допомоги КМП з остеосаркомою

Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги. Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Остеосаркома».

Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора. Цей індикатор характеризує організаційний аспект запровадження сучасних медико-технологічних документів (КМП) у регіоні. Якість медичної допомоги пацієнтам, відповідність надання медичної допомоги вимогам КМП, відповідність КМП чинному УКПМД цим індикатором висвітлюватися не може, але для аналізу зазначених аспектів необхідне обов'язкове запровадження КМП у ЗОЗ.

Бажаний рівень значення індикатора:

2022 рік — 90%;

2023 рік та подальший період — 100%.

Інструкція з обчислення індикатора. Організація, яка має обчислювати індикатор: структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

Дані подаються закладами спеціалізованої допомоги, розташованими на території обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

Дані подаються поштою, в тому числі електронною поштою.

Метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної або автоматизованої обробки. Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження інформації від всіх закладів спеціалізованої допомоги, зареєстрованих на території обслуговування. Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника.

Знаменник індикатора складає загальна кількість закладів спеціалізованої допомоги, зареєстрованих у районі обслуговування, для яких задокументований факт наявності КМП з остеосаркомою. Джерелом інформації є звіт структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій, який містить інформацію про кількість закладів спеціалізованої допомоги, зареєстрованих у районі обслуговування. Чисельник індикатора складає загальна кількість закладів спеціалізованої допомоги, зареєстрованих на території обслуговування, для яких задокументований факт наявності КМП з остеосаркомою. Джерелом інформації є КМП, наданий закладом охорони здоров'я, що надає спеціалізовану медичну допомогу.

Значення індикатора наводиться у відсотках.

6.2.3. Відсоток пацієнтів, для яких отримано інформацію про медичний стан впродовж звітного періоду

Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги. Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Остеосаркома».

Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора. Доцільно обробовувати індикатор окремо для лікарів, які надають первинну медичну допомогу, та для лікарів-онкологів.

При аналізі індикатора слід враховувати неприпустимість формального та необґрунтованого віднесення до чисельника індикатора тих хворих, для яких не проводилося медичного огляду лікарем протягом звітного періоду. У первинній медичній документації мають бути задокументовані факти медичного огляду пацієнта, а також наявність або відсутність повторних проявів захворювання. Пацієнти, для яких такі записи в медичній документації відсутні, не включаються до чисельника індикатора, навіть у випадку, якщо лікар має достовірну інформацію про те, що вони живі та перебувають на території обслуговування (за відсутності даних медичного огляду).

Цільовий (бажаний) рівень значення індикатора на етапі запровадження УКПМД не визначається заради запобігання викривленню реальної ситуації внаслідок адміністративного тиску.

Інструкція з обчислення індикатора. Заклад охорони здоров'я, який має обчислювати індикатор: лікарі, які надають первинну медичну допомогу. Структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій. Канцер-реєстри, інформаційно-аналітичні відділи онкологічних закладів, розташованих на території обслуговування. Національний канцер-реєстр України.

Дані подаються лікарями, які надають первинну медичну допомогу, розташованими в районі обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій. Дані подаються лікарями-онкологами до онкологічного закладу, розташованого в районі обслуговування.

Дані надсилаються поштою, в тому числі електронною поштою.

Метод обчислення індикатора: автоматизована обробка даних популяційного канцер-реєстру.

Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження від усіх лікарів, які надають первинну медичну допомогу, центрів первинної медико-санітарної допомоги, зареєстрованих у регіоні обслуговування, інформації щодо загальної кількості лікарів, які надають медичну допомогу пацієнтам з діагнозом ОС.

Індикатор обчислюється онкологічним закладом за даними Національного канцер-реєстру України.

Знаменник індикатора складає загальна кількість пацієнтів з діагнозом ОС, які перебувають під постійним спостереженням у лікаря, який надає первинну медичну допомогу, лікаря-онколога. Джерелом інформації є Реєстраційна карта хворого на злоякісне новоутворення (форма № 030-6/о); база даних Національного канцер-реєстру України.

Чисельник індикатора складає загальна кількість пацієнтів з діагнозом ОС, які перебувають під постійним спостереженням у лікаря, який надає первинну медичну допомогу, лікаря-онколога, для яких наведена інформація про медичний стан пацієнта із зазначенням відсутності або наявності рецидивів захворювання чи проявів його прогресування. Джерелом інформації є Реєстраційна карта хворого на злоякісне новоутворення (форма № 030-6/о); база даних Національного канцер-реєстру України.

Значення індикатора наводиться у відсотках.

6.2.4. Відсоток випадків ОС, виявлених протягом звітного періоду, для яких діагноз підтверджено морфологічно

Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги. Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Остеосаркома».

Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора. Цільовий (бажаний) рівень значення індикатора на етапі запровадження УКПМД не визначається заради запобігання викривленню реальної ситуації внаслідок адміністративного тиску.

Інструкція з обчислення індикатора. Заклад охорони здоров'я, який має обчислювати індикатор: канцер-реєстри, інформаційно-аналітичні відділи онкологічних закладів, розташованих на території обслуговування; Національний канцер-реєстр України.

Заклад охорони здоров'я, який надає дані: онкологічний заклад, канцер-реєстри, інформаційно-аналітичні відділи онкологічних закладів, розташованих на території обслуговування; Національний канцер-реєстр України.

Дані надаються відповідно до вимог технології ведення канцер-реєстру.

Метод обчислення індикатора: автоматизована обробка даних популяційного канцер-реєстру.

Індикатор обчислюється онкологічним закладом за даними Національного канцер-реєстру України.

Знаменник індикатора складає загальна кількість випадків ОС, зареєстрованих протягом звітного періоду на території обслуговування. Джерелом інформації є Реєстраційна карта хворого на злоякісне новоутворення (форма 030-6/о); база даних Національного канцер-реєстру України.

Чисельник індикатора складає загальна кількість випадків ОС, зареєстрованих протягом звітного періоду на території обслуговування, для яких задокументований факт морфологічного підтвердження діагнозу.

Джерелом інформації є Реєстраційна карта хворого на злоякісне новоутворення (форма № 030-6/о); база даних Національного канцер-реєстру України.

Значення індикатора наводиться у відсотках.

6.2.5. Вживаність пацієнтів з ОС

Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги. Індикатор ґрунтується

на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Остеосаркома».

Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора. Показник відносної виживаності має розраховуватися за допомогою уніфікованого програмного забезпечення Національним канцер-реєстром України, в якому реалізована відповідна методологія. Доцільне обчислення показника 1-річної, 2-річної, 3-річної, 4-річної, 5-річної відносної виживаності залежно від статі та стадії захворювання. Неприпустимі прямі порівняння показника відносної виживаності з аналогічними показниками, обчисленими за іншою методологією (1-річна летальність; відсоток хворих, які не прожили 1 року з моменту встановлення діагнозу; відсоток хворих, що перебувають на онкологічному обліку 5 років і більше, тощо). На валідність показника відносної виживаності впливає повнота даних про життєвий стан хворих, що перебувають на онкологічному обліку. При значній (більше 5%) кількості випадків, цензурованих через відсутність достовірної інформації про життєвий стан хворих, можлива систематична помилка при порівняннях. Міжрегіональні порівняння показника відносної виживаності мають проводитися з урахуванням статистичної похибки, слід зважати на загальною недостатню кількість хворих для проведення щорічних міжрегіональних порівнянь. Цільовий (бажаний) рівень значення індикатора на етапі запровадження УКПМД не визначається заради запобігання викривленню реальної ситуації внаслідок адміністративного тиску.

Інструкція з обчислення індикатора. Заклад охорони здоров'я, який має обчислювати індикатор: Національний канцер-реєстр України.

Заклад охорони здоров'я, який надає дані: онкологічні заклади, канцер-реєстри, інформаційно-аналітичні відділи онкологічних закладів, розташованих на території обслуговування, Національний канцер-реєстр України.

Дані надаються відповідно до вимог технології ведення канцер-реєстру.

Метод обчислення індикатора: автоматизована обробка даних популяційного канцер-реєстру.

Показник відносної виживаності обчислюється автоматизованою системою ведення популяційного канцер-реєстру. При обчисленні враховуються вікові показники очікуваної смертності загальної популяції. Пацієнти, які вибули з-під спостереження (відсутні відомості про життєвий стан хворого менш ніж через 5 років після встановлення діагнозу), цензуються.

Знаменник індикатора складає загальна кількість хворих на ОС, зареєстрованих протягом звітного періоду на території обслуговування. Зі знаменника виключаються хворі, які мають більше одного злоякісного діагнозу (множинний рак).

Джерелом інформації є Реєстраційна карта хворого на злоякісне новоутворення (форма № 030-6/о); база даних Національного канцер-реєстру України.

Чисельник індикатора складає загальна кількість хворих на ОС, зареєстрованих протягом звітного періоду на території обслуговування, які прожили 5 років і більше з моменту встановлення діагнозу.

Джерелом інформації є Реєстраційна карта хворого на злоякісне новоутворення (форма № 030-6/о); база даних Національного канцер-реєстру України.

Значення індикатора наводиться у відсотках.

<https://www.annalsofncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2819%2931377-8>
EURAMOS-1, an international randomised study for osteosarcoma: results from pre-randomisation treatment†2014.

Друкуються у скороченні.

Повну версію читайте на сайті
<https://moz.gov.ua>.

Пам'яті Данила Фішелевича Глузмана



29 березня на 86-му році життя помер відомий лікар-онкогематолог, багаторічний завідувач відділу онкогематології Інституту експериментальної патології, онкології та радіобіології (ІЕПОР) імені Р.Є. Кавецького НАН України, видатний український учений, професор Данило Фішелевич Глузман.

Д.Ф. Глузман зробив величезний внесок у розвиток вітчизняної онкогематології.

Данило Фішелевич народився 4 червня 1936 р. у Києві. У 1960 р. закінчив Київський медичний інститут ім. О.О. Богомольця та протягом трьох років працював лікарем-ординатором Овруцької міжрайонної дитячої лікарні у Житомирській області.

У 1962 р. розпочав наукову діяльність на посаді молодшого наукового співробітника лабораторії етіології та патогенезу лейкозів Інституту експериментальної та клінічної онкології (нині – ІЕПОР ім. Р.Є. Кавецького НАН України), яким на той час керував академік Ростислав Євгенович Кавецький. Відтоді Данило Фішелевич назавжди пов'язав свою долю з цим інститутом, що став йому рідним.

У 1967 р. він захистив кандидатську, а в 1975 р. – докторську дисертацію, присвячену питанням лейкоцитозів, у відділі, очолюваному академіком НАН України Зоєю Андріївною Бутенко. У 1982 р. очолив лабораторію цитохімії та імуноцитології, яка пізніше органічно переросла у відділ імуноцитохімії (нині – відділ онкогематології).

Наукові дослідження і розробки Д.Ф. Глузмана є вагомим внеском у фундаментальну та прикладну медицину. Професор відомий своїми дослідженнями в галузі цитохімічних методів вивчення клітин-попередників у різних гемопоетичних лініях. Результати його досліджень щодо ідентифікації гемопоетичних стовбурових клітин забезпечили основу для поглибленого вивчення походження лейкоїдів. Д.Ф. Глузман разом з колегами визначив, що морфологічно неідентифіковані гемопоетичні клітини-попередники мають маркерні цитохімічні властивості, притаманні зрілим клітинам зазначених гемопоетичних ліній. З того часу цитохімічні дослідження клітин крові набули широкого застосування в діагностиці різних форм лейкозів і відіграли важливу роль у їх класифікації.

У відділі, очолюваному Д.Ф. Глузманом, у 1980-ті роки отримано перші в Україні моноклональні антитіла – нові високочутливі реагенти, спрямовані на диференційні та активаційні антигени клітин кровотворної та лімфоїдної тканини людини. Під його безпосереднім керівництвом створено нові методи імуноферментного визначення спектра антигенів поверхні бластних клітин у мазках крові та кісткового мозку хворих на гемобластози, у пунктатах лімфатичних вузлів і пухлин, що забезпечило високоякісну діагностику, засновану на імунофенотипуванні злоякісних новоутворень. Він розробив теоретичні основи та загальні принципи використання цитохімічних та імуноцитохімічних маркерів для діагностики різних форм лейкозів і лімфом.

У післячорнобильський період відділ, що очолював Д.Ф. Глузман, проводив діагностичні дослідження хворих, які зазнали впливу радіації, з підозрою на онкогематологічну патологію. Особлива увага приділялася діагностиці гемобластозів у ліквідаторів аварії на ЧАЕС і дітей із постраждалих регіонів. Завдяки багаторічній роботі колективу, очолюваного Д.Ф. Глузманом,

значно проявилася загальна картина онкогематологічних наслідків аварії на ЧАЕС. Ці дослідження мали широкий міжнародний резонанс і велися у співпраці з фахівцями-гематологами багатьох країн світу. Зокрема, у 1998–2003 рр. дослідження гемобластозів у ліквідаторів проводились у рамках роботи українсько-японської групи з вивчення лейкозів і лімфом. Ці результати були представлені на конференціях Науково-дослідної організації з вивчення радіаційних впливів (RERF) у Хіросімі в 1999 та 2000 рр., а також опубліковані в низці статей у зарубіжних журналах та узагальнені в монографії «Іонізуюча радіація та онкогематологічні захворювання» за редакцією В.Ф. Чехуна й Д.Ф. Глузмана, яка вийшла у 2016 р. до 30-річчя Чорнобильської катастрофи. Упродовж багатьох років Д.Ф. Глузман плідно співпрацював із французьким центром «Діти Чорнобиля», надаючи консультативну допомогу у діагностиці захворювань крові у постраждалих дітей. Він брав участь у роботі міжнародної комісії експертів-гематологів з верифікації діагнозів онкогематологічних захворювань у рамках спільної програми зі США.



Д.Ф. Глузман є автором 14 монографій і понад 450 наукових робіт з різних аспектів онкології та гематології, виступав із численними презентаціями та доповідями по всьому світу. Він підготував багатьох аспірантів і докторантів. Д.Ф. Глузмана по праву можна назвати фундатором унікальної наукової школи експериментальної та клінічної онкогематології в Україні. Протягом багатьох років був членом редколегії і редакційних рад кількох фахових журналів.

Держава достойно оцінила багаторічну плідну працю Д.Ф. Глузмана, високий професіоналізм і вагомий особистий внесок у розвиток онкогематології в Україні. Професор удостоєний багатьох почесних звань, зокрема звання заслуженого діяча науки і техніки України, є лауреатом Державної премії України в галузі науки і техніки, премії ім. Р.Є. Кавецького НАН України.

Данило Фішелевич Глузман був надзвичайно працьовитою, наполегливою, енергійною, порядною та широкою особистістю, людиною з великої літери. Він був талановитим лікарем, новатором, висококваліфікованим фахівцем. Таким назавжди залишиться у нашій пам'яті.

Висловлюємо глибоке співчуття рідним і близьким Данила Фішелевича. Світла пам'ять про видатного вченого та прекрасну людину назавжди збережеться у серцях його численних друзів, учнів і колег.

Редакція Медичної газети «Здоров'я України»
Фото з архіву ІЕПОР



Health-ua.com
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ



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



Рожевий жовтень

Міжнародний місяць боротьби з раком молочної залози

Протягом багатьох років у розпал осені світ забарвлюється не тільки в палітру жовтого і червоного листя, а й у рожевий колір, що символізує боротьбу проти однієї з головних хвороб наших днів – раку молочної залози (РМЗ).

Серед кожної 1000 жінок, яким проводиться скринінгова маммографія



Важливість щорічного скринінгу

Водночас РМЗ – повністю виліковна хвороба, якщо встановити діагноз і почати лікування вчасно. Тому кожна жінка має регулярно проходити обстеження:

- з 18 років – самообстеження молочних залоз щомісяця (в середині менструального циклу);
- 25-40 років – огляд мамолога та ультразвукове дослідження (УЗД) молочних залоз щороку (в середині менструального циклу) + консультація гінеколога;
- після 40 і до 50 років – скринінгова маммографія 1 раз на 2 роки, за необхідності – з 3D-томосинтезом;
- після 50 років – скринінгова маммографія щорічно, у разі необхідності – з 3D-томосинтезом.

Симптоми, що дають підстави запідозрити РМЗ

Рання діагностика підвищує шанси на успішне лікування



Зміни сосків



Виділення з соска



Ущільнення в грудях



Зміна кольору грудей



Ямочки або шорсткі зони



Біль у грудях або сосках

Пам'ятайте! Самообстеження не замінює УЗД або маммографію. Щороку кожна жінка повинна відвідувати мамолога, а також робити УЗД чи маммографію за показаннями.

КЛЮЧ ДО ТРИВАЛІШОГО ЖИТТЯ ВАШИХ ПАЦІЄНТІВ з мТНРГЗ*:

48,2% пацієнтів з мТНРГЗ* (PD-L1 CPS $\geq$ 10),
які приймали **КІТРУДУ** у поєднанні з хіміотерапією,
мали тривалість **ЖИТТЯ ПОНАД 2 РОКИ**¹



*місцево-рецидивуючий нерезектабельний або метастатичний тричі негативний рак грудної залози.

Посилання: 1. Ruco HS, Cortes J, Cescon, et al. KEYNOTE-355: Final results from a randomized, double-blind, phase 3 study of first-line pembrolizumab+chemotherapy versus placebo+chemotherapy for metastatic triple-negative breast cancer. Presented at ESMO 2021.

Компанія МСД не рекомендує застосування лікарських засобів інакше, ніж це передбачено в діючій інструкції для медичного застосування.

Перед застосуванням лікарського засобу, будь ласка, ознайомтесь з чинною інструкцією для медичного застосування.

КІТРУДА®. Склад: діюча речовина: pembrolizumab; 1 мл концентрату містить 25 мг пембролізумабу; 1 флакон (4 мл) концентрату містить 100 мг пембролізумабу. **Протипоказання.** Тяжка гіперчутливість до діючої речовини (пембролізумаб) або будь-якої допоміжної речовини препарату. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Офіційні дослідження фармакокінетичної взаємодії інших лікарських засобів із пембролізумабом не проводилися. Оскільки пембролізумаб виводиться з системи кровообігу за допомогою катаболізму, метаболічні взаємодії з іншими препаратами не очікуються. **Передозування.** Немає інформації про передозування препарату Кітруда®. **Побічні реакції.** Імуноопосередковані побічні реакції, включаючи серйозні та летальні випадки, спостерігалися у пацієнтів, які отримували препарат Кітруда®. Імуноопосередковані побічні реакції можуть виникати під час або після припинення лікування: імуноопосередкований пневмоніт, імуноопосередкований коліт, імуноопосередкований гепатит, надниркова недостатність, гіпофізит, порушення функції щитовидної залози, цукровий діабет 1 типу, імуноопосередкований нефрит і порушення функції нирок, тяжкі шкірні реакції: бульозний пемфігоїд. **Побічні реакції, пов'язані з проведенням інфузії:** Препарат Кітруда® може бути причиною розвитку тяжких або загрозливих для життя побічних реакцій, пов'язаних з проведенням інфузії, включаючи гіперчутливість і анафілаксію, про що повідомлялося у 0,2% пацієнтів, які отримували цей лікарський засіб. Ембріофетальна токсичність: препарат Кітруда® може негативно впливати на плід при застосуванні вагітним жінкам. Проконсультуйте жінку щодо потенційного ризику для плода. Проконсультуйте жінку репродуктивного віку щодо використання високоефективних засобів контрацепції у період лікування препаратом Кітруда® і протягом 4 місяців після введення останньої дози застосування у період вагітності або годування груддю. **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.** Діти. Безпеку та ефективність препарату Кітруда® як монотерапії встановлено для дітей з cHL, PMBCL, MCC, пухлиною з MSI-H та раком з TMB-H. Застосування препарату Кітруда® дітям за цими показаннями підтверджено доказами належного рівня і добре контрольованих досліджень застосування препарату Кітруда® дорослим з додатковими даними фармакокінетики та безпеки у дітей. Пембролізумаб може мінімально впливати на здатність керувати транспортним засобом і користуватися іншими механізмами. Після застосування пембролізумабу повідомлялося про втому. **Виробник.** Шерінг-Плау Лабо Н.В., Бельгія/Schering-Plough Labo NV, Belgium. Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Індустріепарк 30, Хейст-оп-ден-Берг, 2220, Бельгія/Industriepark 30, Heist-op-den-Berg, 2220, Belgium. Реєстраційне посвідчення: UA/16209/01/01Наказ МОЗ №1142 від 02.07.2022. Термін дії реєстраційного посвідчення: з 02.07.2022 по 02.07.2027.

Матеріал призначений виключно для фахівців сфери охорони здоров'я.

Для розповсюдження/демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів. Для розміщення в спеціалізованих медичних виданнях. Для розповсюдження електронною поштою.

Для повідомлення про небажані явища при застосуванні лікарських засобів компанії МСД, зателефонуйте нам +38 044 393 74 80 або напишіть на pharmacovigilance.ukraine&cis@merck.com.

Якщо у Вас виникли питання з медичної інформації про продукцію компанії МСД, напишіть нам на medinfo@merck.com.

Матеріал затверджений: вересень 2022. Матеріал дійсний до: вересень 2024. Авторські права © [2020] ТОВ «МСД Україна. Всі права захищені.

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

UA-KEY-00271