



Меланома шкіри

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

Захворюваність на злоякісну меланому в Європі коливається в межах від 3-5 (країни Середземномор'я) до 12-35 (північні країни) на 100 тис. населення. Захворюваність на меланому постійно зростає протягом останніх 40 років з тенденцією до стабілізації смертності, крім чоловіків похилого віку [1]. Пік захворюваності на меланому припадає на вік 65 років [2]. Також спостерігається зростання співвідношення смертності до захворюваності у східноєвропейських країнах порівняно із країнами Західної Європи [3].

Скорочення

AJCC — Американський об'єднаний комітет з раку
BRAFi — інгібітори протоонкогена B-Raf
CLND — повна дисекція лімфатичних вузлів
CTLA-4 — цитотоксичний Т-лімфоцитасоційований антиген 4
DeCOG-SLT — Дерматологічна об'єднана онкологічна група з дослідження селективної лімфаденектомії
EORTC — Європейська організація з вивчення та лікування онкологічних захворювань
ІО — імунотерапія
MDLL — максимальний діаметр найбільшого ураження
MEKi — інгібітори мітогенактивованої протеїнкінази кінази 1

MSLT — багатоцентрова селективна лімфаденектомія
NRAS — протоонкоген NRAS
PD-1 — білок програмованої клітинної смерті 1
PD-L1 — ліганд рецептора програмованої клітинної смерті 1
SNB — біопсія сторожового лімфатичного вузла
SND — дисекція сторожових лімфатичних вузлів
SPECT — однофотонна емісійна томографія
SRS — стереотаксична променева хірургія
TKI — інгібітори тирозинкінази
T-VEC — талімоген лагерпарепвек
WT — «дикий» тип мутації
УФ — ультрафіолетовий

УФ-опромінення визначено як основний канцероген, що бере участь у генезі меланоми. Пов'язане з УФ-опроміненням виражене пошкодження ДНК та високий рівень мутацій на мегабазу [4]. Найкращою профілактикою меланоми є захист від УФ-променів адаптованими предметами одягу. У рандомізованому дослідженні встановлено, що запобігання впливу УФ-опромінення, включаючи регулярне використання сонцезахисного крему, сприяє зменшенню захворюваності на первинну меланому шкіри в населення Австралії [5].

Діагностика

Підозрілі пігментні утворення шкіри аналізуються за правилом ABCD: А — асиметрія, В — нерівність країв, С — гетерогенність забарвлення, D — динаміка чи еволюція кольору, форми або розміру. Сьогодні багато меланом мають діаметр менше 5 мм [7]. Дерматоскопія, виконана досвідченим лікарем, підвищує точність діагностики (II, B) [9]. Автоматизована відеодерматоскопічна система покращує точність діагностики у пацієнтів із множинними атиповими невусами під час їх спостереження. Застосування візуалізації всього тіла фотографіями високої роздільної здатності також підвищує частоту раннього виявлення [10]. За допомогою алгоритмів машинного навчання, тренуваних на стандартних або дерматоскопічних зображеннях, отримують змогу правильно діагностувати пігментні ураження шкіри. Частота коректних результатів таких досліджень зівставна з висновками панелі 21 сертифікованого дерматолога [11]. Однак застосування орієнтованих на пацієнта діагностичних приладів без медичного нагляду не рекомендоване.

Діагностика має ґрунтуватися на даних ексцизійної повностінної біопсії шкіри з мінімальними краями резекції (V, A). Дослідження первинної пухлини досвідченими патоморфологами згідно з міжнародними рекомендаціями є обов'язковим. Висновок гістологічного дослідження має відповідати 8-й версії класифікації TNM AJCC та містити: максимальну товщину в міліметрах (Breslow), вказану до найближчих 0,1 мм (заокруглення починаються з 0,05 мм), наявність звирозкування та частоту меж хірургічного поля (II, A) [12]. Рекомендується оцінювати рівень мітозів і регресування пухлин для меланом усіх категорій товщини незважаючи на те, що ця інформація більше не включається до 8-ї версії класифікації AJCC [12].

Інформація про анатомічну ділянку розташування пухлини (зокрема й поза шкірою, наприклад, слизова оболонка, кон'юнктива) та ступінь ураження навколишньої шкіри від сонця є необхідною. Також потрібно вказати тип меланоми: поверхнево поширена, lentigo maligna, акральна лентигінозна, вузлова меланома та ін. У рідкісних випадках меланома може походити з дермальних меланоцитів (меланомома, що виникає з гігантського вродженого невуса, злоякісного синього невуса і spitzoid ураження) [13]. Атипові spitzoid пухлини слід диференціювати від spitzoid меланоми, оскільки вони не мають метастатичного потенціалу. У меланом цього типу прогностична значимість товщини пухлини та ураження лімфатичного вузла є сумнівними.

Молекулярна характеристика

Визначення цільових мутацій є обов'язковим для пацієнтів із резектабельною або нерезектабельною меланомою III чи IV стадії (I, A) і настійно рекомендується пацієнтам ІІС стадії з високим ризиком, але не рекомендується для осіб із I та ІІА-ІІВ стадіями. Визначення BRAF-статусу є обов'язковим (I, A). Якщо меланома має мутацію *BRAF* WT на локусі V600 (*BRAF* клас I), необхідно провести секвенування локусів інших відомих незначних мутацій *BRAF* (*BRAF* клас II та III) і мутацій *NRAS* та *c-kit* (II, C) [14]. Хоча на сьогодні не існує прийнятної таргетної терапії, асоційованої з цими мутаціями, це необхідно для глибокої ідентифікації пацієнтів з метою подальшого включення у клінічні дослідження. Визначено мутації, характерні для певних підтипів меланоми [15]:

- *BRAF*, *CDKN2A*, *NRAS* і *TP53* — меланома шкіри;
- *BRAF*, *NRAS*, *NF1* та *KIT* — акральна меланома (зустрічається з меншою частотою, ніж меланома шкіри);
- *SF3B1* — меланома слизової оболонки.

Незважаючи на дуже обмежене клінічне використання, рекомендується додатково визначати PD-L1, представлений як відсоток позитивних клітин пухлини, для всіх резектабельних і нерезектабельних пухлин III та IV стадій (I, B) та мутаційне навантаження пухлини (IV, C) [16].

Стадіювання та оцінка ризику

Пацієнти з меланомою низького ризику метастазування (pT1a) не потребують додаткових досліджень. Пацієнтам з пухлинами pT1b-pT4b необхідно провести

ультразвукове дослідження регіонарних лімфатичних вузлів та/або комп'ютерну томографію перед хірургічним втручанням та біопсією сторожового лімфатичного вузла. Магнітно-резонансну томографію головного мозку та позитронно-емісійну томографію/комп'ютерну томографію проводять тільки для пацієнтів з меланомою високого ризику (pT3b і вище; III, C). **Для стадіювання краще користуватися 8-ю версією класифікації AJCC [12].**

Лікування локальної та місцевопоширеної хвороби

Алгоритм лікування пацієнтів з меланомою I-III стадії представлений на рисунку 1. Широке місцеве висічення пухлини на відстані 0,5 см виконують у разі меланоми *in situ*, 1 см — пухлин товщиною до 2 мм, 2 см — більших пухлин (II, B) [17]. Пацієнтам з акральною меланомою чи меланомою обличчя можна застосовувати модифіковане хірургічне лікування з меншим відступом від пухлини технікою Mohs [18, 19].

При lentigo maligna променева терапія може бути альтернативою операційному лікуванню [20].

Променеве лікування меланоми як самостійний метод розглядається лише у рідкісних паліативних випадках, коли операція неможлива через тяжкі супутні захворювання пацієнта (кінцева стадія серцево-судинних захворювань, старечий вік тощо) чи коли імовірність ускладнень після операції є занадто високою.

Вибіркова дисекція лімфатичних вузлів або первинне вибіркоче опромінення регіонарних лімфатичних вузлів не показані (II, B) [21-24].

SNB рекомендована для точнішого стадіювання пухлин розміром pT1b (за 8-ю версією класифікації AJCC), тобто пухлин товщиною >0,8 мм або товщиною <0,8 мм зі звирозкуванням (II, B) [25]. SNB не рекомендується при меланомах розміром pT1a [26]. SNB має здійснюватися лише у центрах з досвідом виконання такого дослідження [30]. Критерії якості SNB [31]:

- огляд і порівняння результатів первинного гістологічного дослідження і SNB рекомендується у тяжких випадках;
- гістологічна оцінка SNB відповідно до клітинної морфології та імунного профілю первинного вогнища;
- SNB проводиться одночасно з резекцією країв меланоми, щоб уникнути модифікацій лімфовідтоку;
- SNB та ре-резекція країв меланоми проводиться досвідченим хірургічним колективом;
- позначення рубця під час консультації, бажано з фотодокументуванням;
- застосування SPECT у разі невідомої локалізації сторожового лімфатичного вузла.

Пухлинне навантаження сторожового лімфатичного вузла оцінювали по-різному, і всі оцінювальні методи додають точності прогнозу [32, 33]. Найчастіше використовують метод встановлення MDLL за критеріями Роттердам, затвердженими EORTC [34-36]. MDLL 1 мм було використано як точку відсікання у клінічних дослідженнях, присвячених ад'ювантному лікуванню. Тому, хоч формально MDLL не входить до 8-ї версії класифікації AJCC, рекомендується вносити критерії EORTC/Роттердам у звітність про пухлинне навантаження сторожового лімфатичного вузла.

CLND для пацієнтів з ураженням сторожовим лімфатичним вузлом донедавна була стандартом лікування. Однак, зважаючи на ускладнення рутинного застосування CLND, ця тактика більше не рекомендується (I, E) [39-41].

У разі ізольованого локального, регіонарного, клінічно визначеного метастазу у лімфатичному вузлі показана його дисекція (III, C); видалення тільки клінічно змінених лімфатичних вузлів є недостатнім [42].

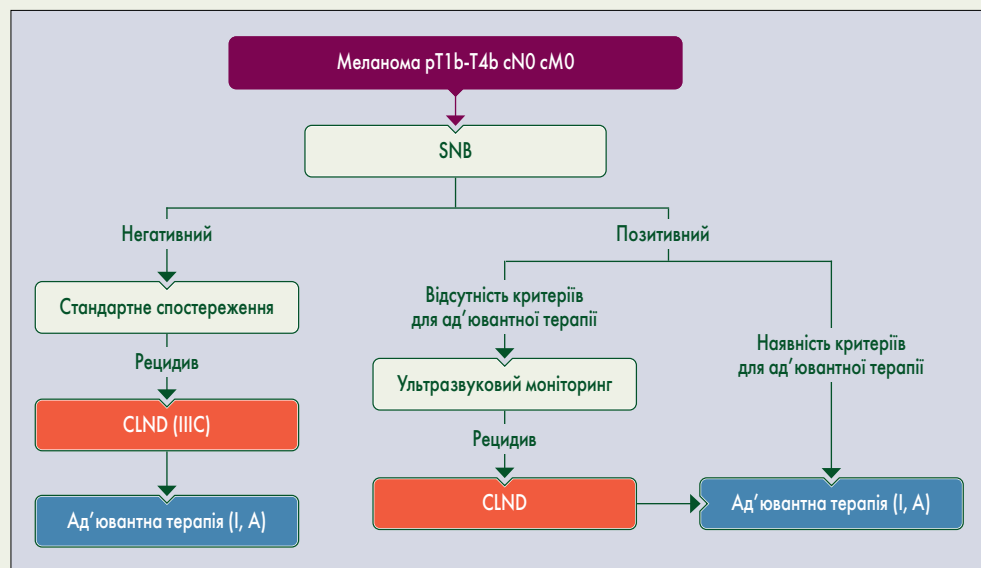


Рис. 1. Алгоритм лікування меланоми I-III стадії

Таблиця. Вибір тактики лікування хворих на меланому		
Розташування метастазів, їх кількість	Лікувальна тактика	Рівень рекомендації
Мало транзиторних метастазів (pTxN2cM0)	Хірургічне видалення T-VEC Променева терапія, електрохіміотерапія	C C D
Численні транзиторні метастази (>5, pTxN2cM0)	T-VEC Системна терапія Хіміоперфузія кінцівок Електрохіміотерапія	B C C D
Локорегіонарне ураження лімфатичних вузлів (pTxN1a, 2a, N3a)	Розглянути можливість ад'ювантного лікування Розглянути можливість участі в клінічному дослідженні	A B
Локорегіонарне ураження лімфатичних вузлів (pTxN1bN2b, N2c, 3)	Повне хірургічне видалення з ад'ювантним лікуванням Опромінення у разі неповної резекції Розглянути можливість участі в клінічному дослідженні	A C
Солітарні метастази у центральній нервовій системі (pTxNxM3)	SRS Системне лікування Нейрохірургічне видалення Розглянути можливість участі в клінічному дослідженні	B B C
Солітарний метастаз у легені, печінці, нирці чи інших органах (pTxNxM1)	Системне лікування Хірургічне видалення SRS Розглянути можливість участі в клінічному дослідженні	A C C
Численні метастази (pTxNxM1a-1c)	Системна терапія Розглянути можливість участі в клінічному дослідженні	A
Кісткові метастази з больовим синдромом (pTxNxM1a-1c)	Променева терапія Кістково-модулювальні засоби Розглянути можливість участі в клінічному дослідженні	B C

Пацієнти з резектабельними сателітними пухлинами або транзиторними метастазами можуть бути кандидатами на операцію, хоча поява високоефективної системної терапії зараз змінює такий підхід.

Пацієнтам з нерезектабельними сателітними пухлинами, транзиторними метастазами або неоперабельними первинними пухлинами кінцівок без віддалених метастазів можна виконувати ізольовану перфузію кінцівки з використанням мелфалану та/або фактора некрозу пухлини (III, C).

Як засіб для альтернативного лікування T-VEC забезпечував кращий рівень тривалої відповіді на лікування порівняно з підшкірним введенням гранулоцитарного макрофагального колонієстимулювального фактора, особливо у пацієнтів з меланою стадії IIIB/C, IVM1a (7-ма версія класифікації AJCC; I, B) [43, 44].

Такі методи місцевого лікування або потребують великих операцій, або використання онколітичних вірусів, і тому їх мають застосовувати досвідчені фахівці у відповідних центрах. Під час клінічних досліджень також можуть бути запропоновані променева терапія, електрохіміотерапія, лазерне опромінення діоксидом вуглецю (CO₂) або інша внутрішньопухлинна терапія (V, D) [16, 45-47].

Ад'ювантна променева терапія для місцевого контролю пухлини може розглядатися у разі нерадикальної межі резекції

lentigo maligna, резекції R1 або після резекції об'ємної хвороби (III, B). Променева терапія не застосовується з ад'ювантною метою (III, D).

Терапія анти-PD-1-препаратами, ніволумабом (I, A; оцінка за ESMO-MCBS v1.1: A), пембролізумабом (I, A; оцінка за ESMO-MCBS v1.1: A) або дабрафенібом/траметинібом (I, A; оцінка за ESMO-MCBS v1.1: A) є кращими варіантами ад'ювантного системного лікування.

Не рекомендуються як ад'ювантне лікування інтерферон альфа, іпіліумаб, монотерапія BRAFi.

Лікування місцевопоширеної та метастатичної меланоми
Хірургічне або абляційне лікування резектабельної меланоми IV стадії

Деякі пацієнти з IV стадією мають резектабельні олігометастази. Хоча значення хірургічних або абляційних променевих методів у таких клінічних умовах не було підтверджено в перспективних дослідженнях III фази, доступні дані дослідження II фази [73]. Хірургічне видалення або SRS локорегіонарного рецидиву чи поодинокого віддаленого метастазу слід розглядати у функціонально придатних пацієнтів (III, C). Хірургічне втручання залишається варіантом лікування для певної групи хворих, переважно в поєднанні з ад'ювантною системною терапією (див. вище і таблицю).

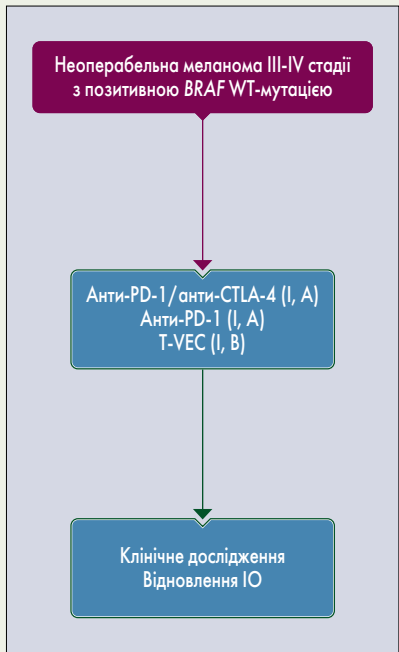


Рис. 2. Алгоритм лікування неоперабельної меланоми з позитивною BRAF WT III-IV стадії

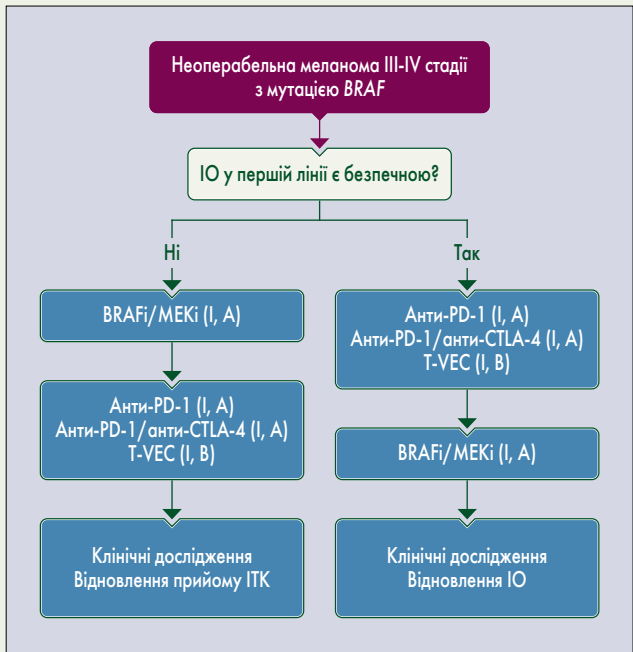


Рис. 3. Алгоритм лікування неоперабельної BRAF-позитивної меланоми III-IV стадії

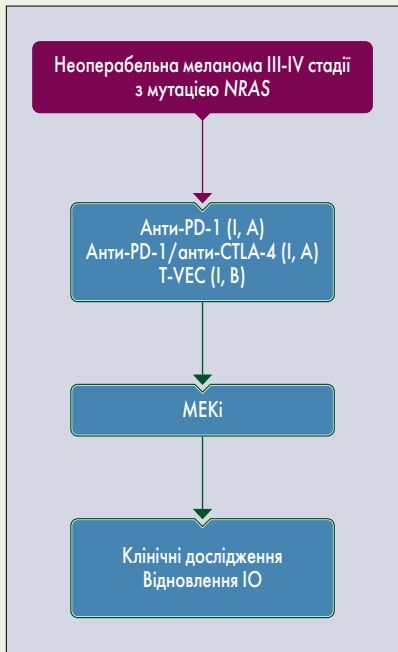


Рис. 4. Алгоритм лікування неоперабельної NRAS-позитивної меланоми III-IV стадії

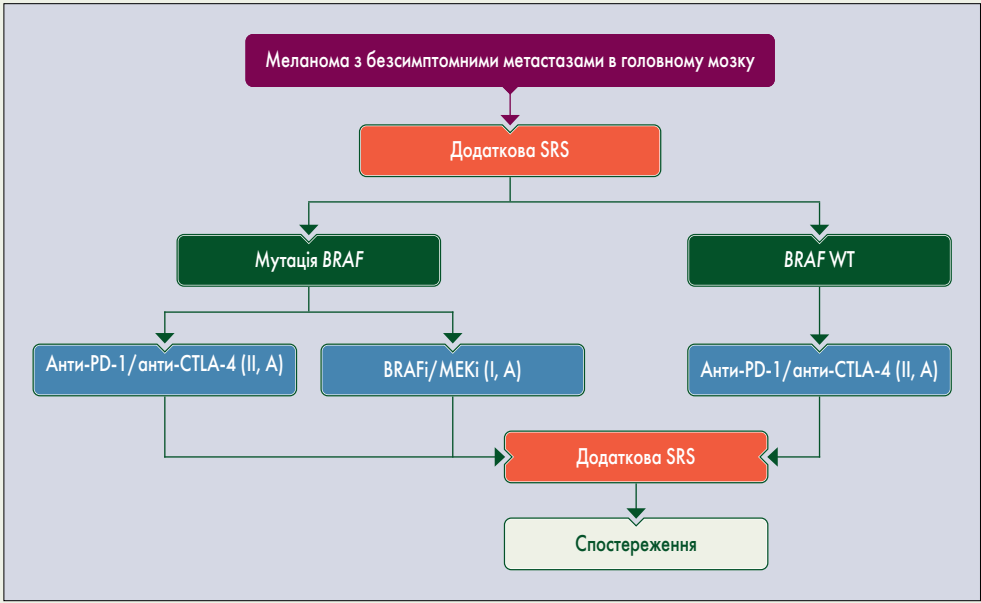


Рис. 5. Алгоритм лікування меланоми з безсимптомними метастазами в головному мозку

Системне лікування нерезектабельної меланоми III та IV стадії

Імунотерапія та мішенева терапія забезпечують помітне покращення виживаності порівняно з хіміотерапією. Незважаючи на прогрес у лікуванні запущених захворювань, багато запитань залишаються без відповіді, а для більшості хворих на меланому прогноз залишається поганим. Тому включення таких пацієнтів у клінічні дослідження залишається пріоритетом.

Алгоритми системного лікування меланоми IV стадії представлені на рисунках 2-5.

У пацієнтів з метастатичною меланою необхідно визначати мутації *BRAF* V600 у тканині метастазів (бажано) або в первинній пухлині. Лікування має включати антитіла до PD-1 (пембролізумаб, ніволумаб), PD-1 та іпіліумаб для всіх пацієнтів та комбінацію інгібіторів *BRAF* і *MEK* для пацієнтів із мутацією *BRAF* (II, B). Інгібітори PD-1 у монотерапії або в поєднанні з іпіліумабом сьогодні є стандартом першої лінії лікування в усіх пацієнтів, незалежно від їх *BRAF*-статусу (I, A).

Для пацієнтів з нерезектабельною пухлиною стадії IIIB/C, IVM1a варіантом лікування є T-VEC (I, B).

При *BRAF*-WT позитивних меланомах можливості другої лінії лікування дуже обмежені, і слід обговорити включення таких пацієнтів до клінічних досліджень та/або персоналізацію терапії. Якщо перша лінія включала монотерапію анти-PD-1, друга лінія лікування може бути представлена іпіліумабом (II, B), а також іпіліумабом/ніволумабом (IV, B).

При *BRAF*-позитивних меланомах всі варіанти терапії, доступні для меланоми WT, теж можуть бути застосовані з додаванням інгібіторів *BRAF*/*MEK*, якщо вони не використовувались у першій лінії лікування.

У разі меланоми з мутацією *NRAS* через обмежену ефективність інгібіторів *MEK* перша лінія імунотерапії ідентична лікуванню меланою WT.

Якщо участь у клінічних дослідженнях або зареєстровані нові препарати є недоступними, можна застосовувати цитотоксичні препарати, такі як дакарбазин або темозоломід (II, C).

Для лікування метастазів у мозку надається перевага комбінації іпіліумаб/ніволумаб як лікуванню першої лінії також у пацієнтів без симптомів з позитивним *BRAF*-статусом (III, A). Для пацієнтів з невеликою кількістю безсимптомних метастазів (<5-10), неоп'ємною хворобою (<3 см) SRS є лікуванням першого вибору. У інших пацієнтів слід спочатку розглянути можливість системного лікування, застосовуючи SRS у разі резистентності пухлинних вогнищ. Для пацієнтів, у яких системне лікування було невдалим, SRS можна розглядати як терапію порятунку, якщо загальна кількість прогресуючих пухлинних вогнищ становить <5-10, а їх максимальний розмір <3 см.

Подальше спостереження, довгострокові наслідки та виживаність

Пацієнтів з меланою слід проінструктувати щодо уникнення сонячних опіків, тривалого сонячного чи штучного УФ-опромінення. Необхідно наголосити на потребі регулярного самообстеження шкіри та периферичних лімфатичних вузлів протягом усього життя (III, B). Пацієнти мають також знати, що у членів їх сімей наявний підвищений ризик розвитку меланоми (III, B).

Під час подальшого спостереження проводять клінічний моніторинг з метою якнайшвидшого виявлення рецидиву та додаткових пухлин шкіри, особливо вторинних меланом (III, B).

Немає консенсусу щодо оптимальної схеми спостереження, застосування візуалізаційних обстежень чи аналізу крові для пацієнтів після хірургічного видалення меланоми. Рекомендації варіюють від відвідування через кожні 3 місяці протягом перших 3 років і через кожні 6-12 місяців надалі до відсутності організованого спостереження.

Пацієнти з ураженими сторожовими лімфатичними вузлами регулярно мають проходити ультразвукове дослідження.

Підвищення рівня сироваткового білка S100 є найточнішим маркером при спостереженні за хворими на меланому, якщо взагалі рекомендується аналіз крові (IV, D).

Michielin O., van Akkooi A.C.J., Ascierto P.A., Dummer R., Keilholz U. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2019; 30: 1884-1901.
doi:10.1093/annonc/mdz411.

Переклад з англ. Назар Лукавецький

КІТРУДА®*

БІЛЬШЕ ТЕРАПЕВТИЧНИХ МОЖЛИВОСТЕЙ

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



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

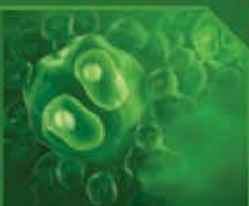
Монотерапія першої лінії для лікування пацієнтів з метастатичним НДРЛ, з високою експресією PD-L1 [Tumor Proportion Score (TPS) $\geq 50\%$], що підтверджено валідованим тестом, при відсутності мутацій в гені EGFR або ALK.

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

Для лікування пацієнтів з нерезектабельною або метастатичною меланомою.



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



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



Для лікування пацієнтів із гепатоцелюлярною карциномою (НСС), яким раніше проводили лікування сорафенібом.



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



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

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



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



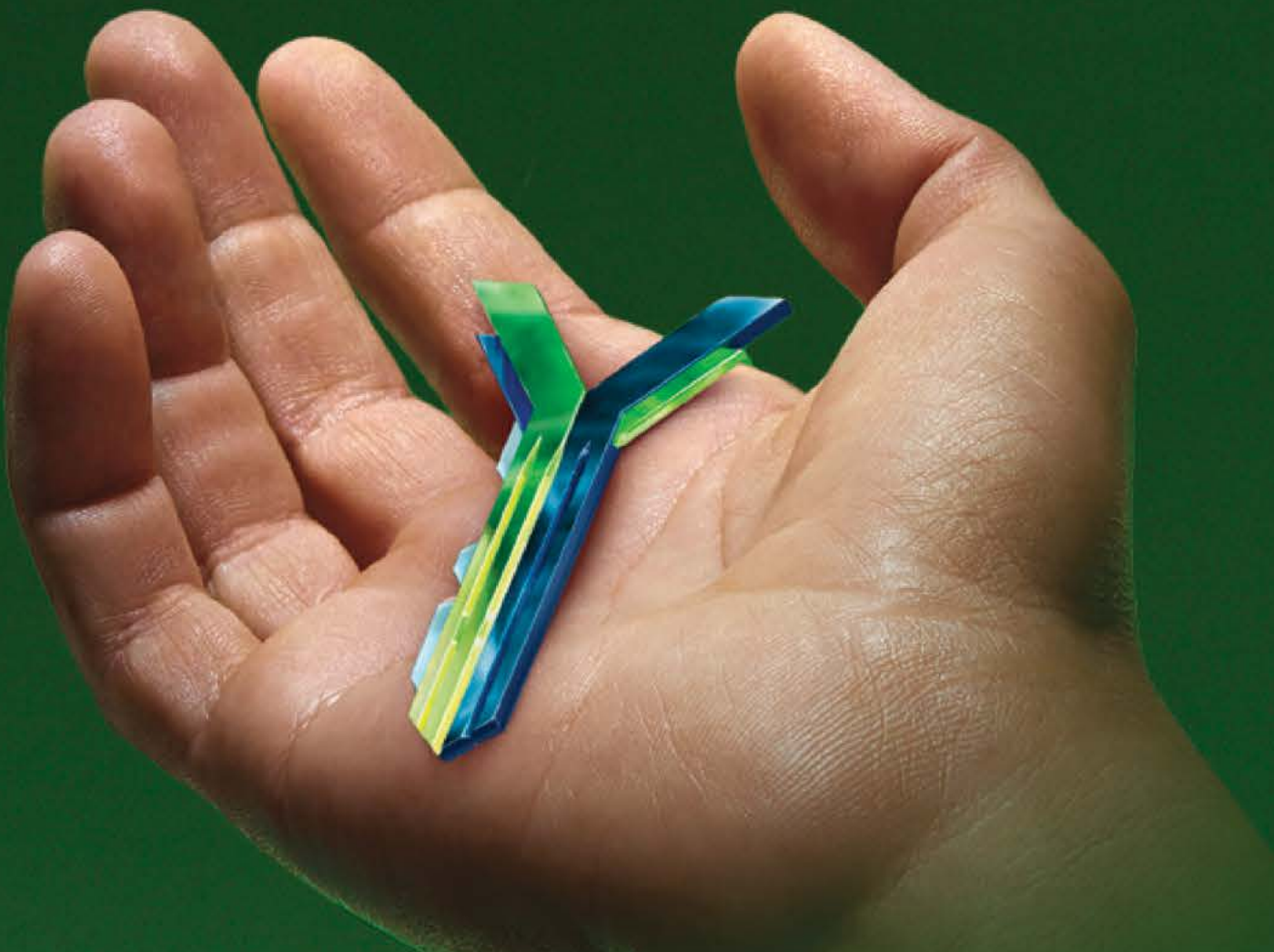
Для пацієнтів з місцево прогресуючою або метастатичною уротеліальною карциномою, у яких захворювання прогресувало при проведенні чи після завершення платиновмісної хіміотерапії, або протягом 12 місяців неоад'ювантної чи ад'ювантної платиновмісної хіміотерапії.

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



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





НАДАЙТЕ ВАШИМ ПАЦІЄНТАМ КЛЮЧ ДО ВИЩОГО РІВНЯ ВИЖИВАННЯ^{***}

Перед застосуванням препарату обов'язково ознайомтесь з повним текстом діючої інструкції для медичного застосування лікарського засобу КІТРУДА[®].

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу КІТРУДА[®] (KEYTRUDA[®])

Склад: діюча речовина: pembrolizumab; 1 мл концентрату містить 25 мг пембролізумабу; 1 флакон (4 мл) концентрату містить 100 мг пембролізумабу. **Допоміжні речовини:** L-гістидин, L-гістидин моногідроклорид моногідрат, полісорбат 80, сахароза, вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Концентрат для розчину для інфузії. **Основні фізико-хімічні властивості:** від прозорого до світло-жовтого кольору розчин. Рідина, практично вільна від видимих часток, pH 5,2-5,8. **Фармакотерапевтична група.** Протипухлинні засоби, моноклональні антитіла. Код АТХ L01X C18. **Показання.** *Меланома.* Препарат Кітруда[®] (пембролізумаб) показаний для лікування пацієнтів з нерезектабельною або метастатичною меланою. *Недрібноклітинний рак легень.* Препарат Кітруда[®] у комбінації з хіміотерапією пеметрекседом і препаратом платини показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним нелоскоклітинним недрібноклітинним раком легень (НДРЛ) при відсутності мутацій в гені епідермального фактора росту (EGFR) або кінази анапластичної лімфоми (ALK). Препарат Кітруда[®] у комбінації з карбоплатином та паклітакселом або наб-паклітакселом показаний як препарат першої лінії для пацієнтів із метастатичним плоскоклітинним НДРЛ. Препарат Кітруда[®] як монотерапія є препаратом першої лінії для лікування пацієнтів з метастатичним НДРЛ, з високою експресією PD-L1 [Tumor Proportion Score (TPS) ≥ 50%], що підтверджено валідованим тестом, при відсутності мутацій в гені EGFR або ALK. Препарат Кітруда[®] як монотерапія показаний для лікування пацієнтів із метастатичним НДРЛ у разі, коли пухлини експресують PD-L1 (TPS ≥ 1%), що підтверджено валідованим тестом, у разі прогресування захворювання під час або після платиновмісної хіміотерапії. Для пацієнтів з EGFR або ALK генотипними аберациями, Кітруда[®] може призначатися після прогресії на таргетній терапії у відповідності зі стандартами терапії зазначених абераций. *Плоскоклітинний рак голови та шиї.* Препарат Кітруда[®] показаний для лікування пацієнтів з рецидивуючим чи метастатичним плоскоклітинним раком голови та шиї, що прогресує при проведенні чи після проведення платиновмісної хіміотерапії. *Класична лімфома Ходжкіна.* Препарат Кітруда[®] показаний для лікування дорослих і дітей зі стійкою до лікування класичною лімфомою Ходжкіна або при виникненні рецидиву після 3 або більше ліній терапії. *Первинна медіастинальна В-крупноклітинна лімфома.* Препарат Кітруда[®] показаний для лікування дорослих та дітей із рефрактерною первинною медіастинальною В-крупноклітинною лімфомою (PMBC) або при її рецидиві після проведення 2 або більше ліній попередньої терапії. **Обмеження застосування:** препарат Кітруда[®] не рекомендується для лікування пацієнтів з первинною медіастинальною В-крупноклітинною лімфомою, які потребують термінової циторедуктивної терапії. *Уротеліальна карцинома.* Препарат Кітруда[®] показаний для лікування пацієнтів з місцевою прогресуючою або метастатичною уротеліальною карциномою, у яких захворювання прогресувало при проведенні чи після завершення платиновмісної хіміотерапії, або протягом 12 місяців неoad'ювантної чи ад'ювантної платиновмісної хіміотерапії. *Рак з високою мікросателітною нестабільністю.* Препарат Кітруда[®] показаний для лікування пацієнтів з місцевою прогресуючою або метастатичною уротеліальною карциномою, у яких захворювання прогресувало при проведенні чи після завершення платиновмісної хіміотерапії, або протягом 12 місяців неoad'ювантної чи ад'ювантної платиновмісної хіміотерапії. *Рак з високою мікросателітною нестабільністю.* Препарат Кітруда[®] показаний для лікування дорослих і дітей з нерезектабельним або метастатичним раком при високій мікросателітній нестабільності (MSI-H) або дефіциті механізмів репарації: солідні пухлини, що прогресували при попередньому лікуванні, а також при відсутності вибору альтернативного лікування, або колоректальний рак, що прогресував після лікування фторпіримідином, оксаліплатином та іринотеканом. Безпеку та ефективність застосування препарату Кітруда[®] дітям з раком центральної нервової системи MSI-H не встановлено. *Рак шлунку.* Препарат Кітруда[®] показаний для лікування пацієнтів з рецидивуючою місцевою прогресуючою або метастатичною аденокарциномою шлунка або гастроєзофагеального з'єднання, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1), що підтверджено валідованим тестом, а захворювання прогресує під час або після проведення двох або більше курсів хіміотерапії, що включають фторпіримідин або платину, і терапії, спрямованої на білок HER2/neu. *Рак шийки матки.* Препарат Кітруда[®] показаний для лікування пацієнтів із рецидивним або метастатичним раком шийки матки у разі прогресування цього захворювання під час або після хіміотерапії, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1), що підтверджено валідованим тестом. *Гепатоцелюлярна карцинома.* Препарат Кітруда[®] показаний для лікування пацієнтів із гепатоцелюлярною карциномою (HCC), яким раніше проводили лікування сорафенібом. **Протипоказання.** Тяжка гіперчутливість до діючої речовини (пембролізумаб) або будь-якої допоміжної речовини препарату. Імуноопосередкований пневмоніт. Пневмоніт спостерігався у 94 (3,4%) із 2799 пацієнтів, які отримували препарат Кітруда[®], включаючи пневмоніт ступеня тяжкості 1 (0,8%), 2 (1,3%), 3 (0,9%), 4 (0,3%) і 5 (0,1%). Імуноопосередкований коліт. Коліт спостерігався у 48 (1,7%) із 2799 пацієнтів, які отримували препарат Кітруда[®], включаючи коліт ступенів тяжкості 2 (0,4%), 3 (1,1%) і 4 (<0,1%). Імуноопосередкований гепатит. Гепатит спостерігався у 19 (0,7%) із 2799 пацієнтів, які отримували препарат Кітруда[®], включаючи гепатит ступеня тяжкості 2 (0,1%), 3 (0,4%) і 4 (<0,1%). Імуноопосередковані ендокринопатії. Гіпофізіт. Гіпофізіт спостерігався у 17 (0,6%) із 2799 пацієнтів, які отримували препарат Кітруда[®], включаючи гіпофізіт ступеня тяжкості 2 (0,2%), 3 (0,3%), і 4 (<0,1%). Порушення функції щитовидної залози. Гіпертиреоз спостерігався у 96 (3,4%) із 2799 пацієнтів, які отримували препарат Кітруда[®], включаючи гіпертиреоз ступеня тяжкості 2 (0,8%) і 3 (0,1%). Цукровий діабет 1 типу. Препарат Кітруда[®] може бути причиною розвитку цукрового діабету 1 типу, включаючи діабетичний кетоацидоз, про що повідомлялося у 6 (0,2%) із 2799 пацієнтів, які отримували цей лікарський засіб. Імуноопосередкований нефрит і порушення функції нирок. Нефрит спостерігався у 9 (0,3%) із 2799 пацієнтів, які отримували препарат Кітруда[®], включаючи нефрит ступеня тяжкості 2 (0,1%), 3 (0,1%) і 4 (<0,1%). Тяжкі шкірні реакції. Можуть виникати імуноопосередковані висипи, включаючи випадки синдрому Стивенса-Джонсона (SJS), токсичного епідермального некролізу (TEN) (у тому числі з летальним наслідком), екзофоліативний дерматит і бульозний pemфігoid. Інші імуноопосередковані побічні реакції. Клінічно значущі, імуноопосередковані побічні реакції, що виникали менше ніж у 1% (якщо не зазначено інше) із 2799 пацієнтів, які отримували препарат Кітруда[®]: артрит (1,5%), увеїт, міозит, синдром Гіена-Барре, міастенічний синдром (включаючи загострення), васкуліт, панкреатит, гемолітична анемія, саркоїдоз та енцефаліт. Побічні реакції, пов'язані з трансплантацією органа. В постреєстраційний період повідомлялося про повне відторгнення трансплантату органа у пацієнтів, які отримували препарат Кітруда[®]. Лікування препаратом Кітруда[®] може збільшити ризик повного відторгнення трансплантату у реципієнтів. Необхідно оцінити очікувану користь терапії препаратом Кітруда[®] у порівнянні з ризиком можливого відторгнення органів у цих пацієнтів. Ембріофетальна токсичність. З огляду на механізм дії, препарат Кітруда[®] може негативно впливати на плід при застосуванні вагітним жінкам. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Жінки репродуктивного віку. З огляду на механізм дії, препарат Кітруда[®] може негативно впливати на плід при застосуванні вагітним жінкам. **Вагітність.** З огляду на механізм дії, препарат Кітруда[®] може негативно впливати на плід при застосуванні вагітним жінкам. **Годування груддю.** Дітям. Досвід застосування препарату Кітруда[®] дітям обмежений. У дослідженні 40 дітей (16 дітей віком від 2 до 12 років і 24 підлітки віком від 12 до 18 років) з прогресуючою меланою, лімфомою або PD-L1-позитивною, рецидивуючою або рефрактерною солідною пухлиною отримували препарат Кітруда[®] у дозі 2 мг/кг 1 раз на 3 тижні. **Передозування.** Немає інформації про передозування препарату Кітруда[®]. **Несумісність.** Оскільки дослідження сумісності з іншими препаратами не проводилися, препарат Кітруда[®] не можна змішувати з іншими лікарськими засобами. **Термін придатності.** Невідкритий флакон 2 роки. **Умови зберігання.** Зберігати в холодильнику при температурі від 2 до 8 °C. Не заморозувати. Зберігати в оригінальній упаковці, в захищеному від світла та недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 4 мл концентрату для розчину для інфузії у флаконі об'ємом 10 мл із безбарвного скла типу I, що містить 100 мг пембролізумабу. По 1 флакону з препаратом в картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Шерінг-Плау Лабо Н. В., Бельгія/Schering-Plough Labo NV, Belgium. Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Індустріпарк 30, Хейст-оп-ден-Берг, 2220, Бельгія/ Industriepark 30, Heist-op-den-Berg, 2220, Belgium.

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

* Зареєстрована торгова марка Мерк Шарп енд Доум Корп., Уан Мерк Драйв, Уайтхаус Стейшн, Нью-Джерсі 08889, Сполучені Штати Америки (US). ** Торгова марка Мерк Шарп енд Доум Корп., Уан Мерк Драйв, Уайтхаус Стейшн, Нью-Джерсі 08889, Сполучені Штати Америки (US). *** На основі даних досліджень, наведених у зносках 1-10, щодо зареєстрованих показань.

Посилання: 1. Hamid O., Robert C., Daud A., et al. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. Annals of Oncology 0: 1-7, 2019. 2. Roy S. Herbst, Paul Baas, Dong-Wan Kim, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet. 2016; 387 (10027): 1540-1550. 3. Martin Reck, M.D., Ph.D., Delvys Rodriguez-Abreu, M.D., Andrew G. Robinson, M.D., et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2016; 375:1823-1833. 4. Leena Gandhi, M.D., Ph.D., Delvys Rodriguez-Abreu, M.D., Shirish Gadgil, M.B., B.S., et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2018; 378: 2078-2092. 5. Bellmunt J., de Wit R., Vaughn D.J., et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. N Engl J Med. 2017 Mar 16; 376 (11): 1015-1026. 6. Seiwert T.Y., Burtress B., Mehra R., et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. Lancet Oncol. 2016 Jul; 17 (7): 956-965. 7. Robert Chen, Pier Luigi Zinzani, Michelle A. Fanale, et al. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. Clinical Oncology 35, no. 19, 2017 2125-2132. 8. Fuchs C.S., Doi T., Jang R.W., et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. JAMA Oncol. 2018 May 10; 4 (5): e180013. 9. Chung H.C. Pembrolizumab treatment of advanced cervical cancer: Updated results from the phase 2 KEYNOTE-158 study. Journal of Clinical Oncology 36, no. 15_suppl (May 20 2018) 5522-5522. 10. Armand E.P. et al. Pembrolizumab for R/R PMBCL patients: Results from the phase II Keynote-170 trial and updated data from the phase Ib Keynote-013. ASH 2018, abstract 228. 11. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Кітруда[®]. Реєстраційне посвідчення № UA/116209/01/01. Наказ МОЗ № 332 від 17.02.2020 року. Термін дії реєстраційного посвідчення: з 01.08.2017 по 01.08.2020 року.



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

Даний матеріал призначений для фахівців охорони здоров'я і для розповсюдження/демонстрації на спеціалізованих медичних заходах та для розміщення в спеціалізованих медичних виданнях.
UA-KEY-00062
Матеріал виготовлений: квітень 2020.
Матеріал придатний до: квітень 2021.

Якщо у Вас з'явилися питання стосовно препаратів компанії МСД, пишіть нам на адресу: medinfo@merck.com, або звертайтеся на <http://medical-msd.com>. Для інформування про небажані явища, що виникли при використанні лікарських засобів компанії МСД, телефонуйте +38 044 393 74 80 або пишіть pharmacovigilance.ukraine@merck.com. Авторські права © [2020] ТОВ «МСД Україна». Всі права захищені.