



№ 4 (65)
2020 р.
12 000 примірників*
Передплатний індекс 37634

Онкологія

Гематологія

Хіміотерапія



Доктор медичних наук,
професор
Ірина Крячок

**Лімфома в Україні:
стан проблеми сьогодні
та перспективи
її вирішення
у майбутньому**

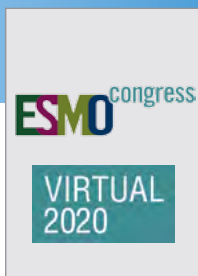
Читайте на сторінці **8**



Доктор медичних наук,
професор
Олексій Ковальов

**Основні проблеми
онкодерматології
в Україні
та шляхи
їх вирішення**

Читайте на сторінці **13**



**22-й Всесвітній конгрес
Європейського товариства
медичної онкології:
огляд представлених
досліджень**

Читайте на сторінці **36**



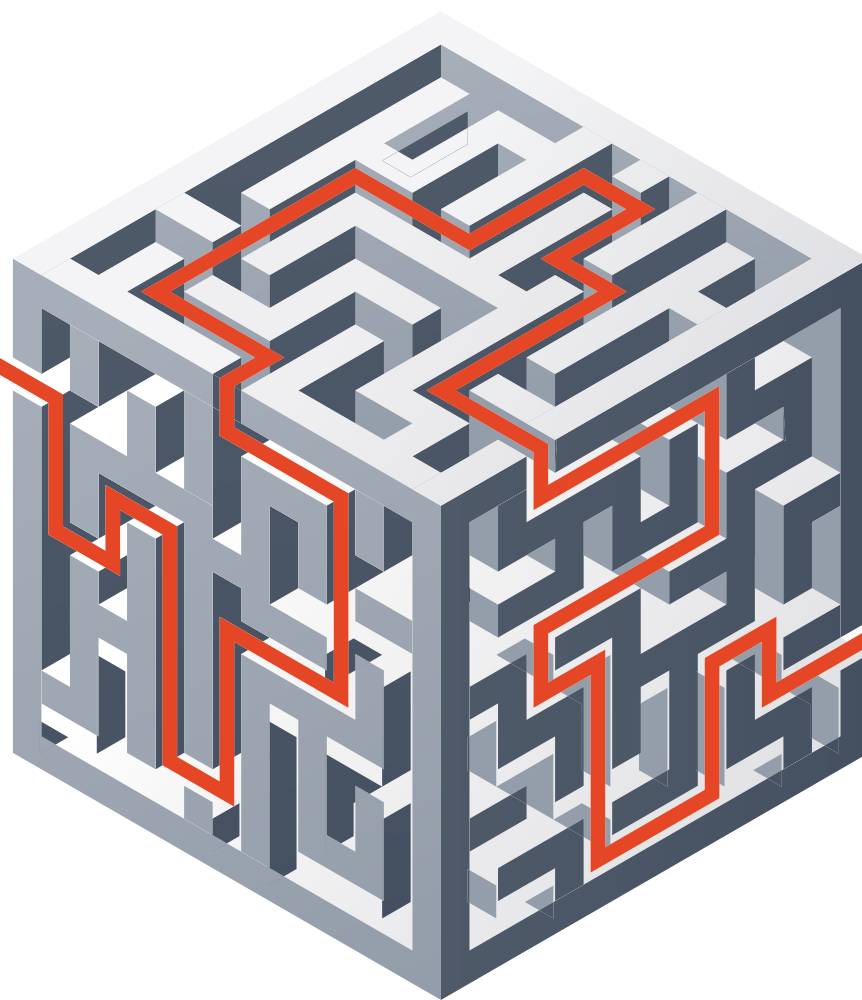
Доктор медичних наук,
професор
Світлана Сівкович

**Ефективність
імунomodляторів
III покоління
у лікуванні пацієнтів
з рефрактерною
множинною мієломою**

Читайте на сторінці **28**



FOUNDATIONONE[®] CDx



КОЖНА ПУХЛИНА УНІКАЛЬНА

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

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

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



FOUNDATION
MEDICINE[®]



UA/OTHE/1911/0016

КІТРУДА®*

БІЛЬШЕ ТЕРАПЕВТИЧНИХ МОЖЛИВОСТЕЙ



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



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



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



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

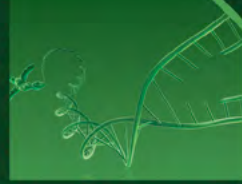
- III стадії, якщо пацієнтам не показана хірургічна резекція або остаточна хіміопроменева терапія, або
- метастатичного захворювання.



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



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



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



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



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



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



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



Для лікування пацієнтів з нерезектабельною або метастатичною меланою.



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



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



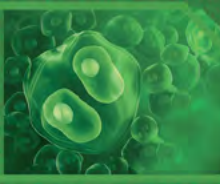
Показаний для лікування пацієнтів з місцево прогресуючою або метастатичною уротеліальною карциномою, яким не показана цисплатиновмісна хіміотерапія та коли пухлини експресують PD-L1 (Combine Positive Score (CPS) $\geq$ 10), що підтверджено валідованим тестом, або пацієнтів, яким не підходить будь-яка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



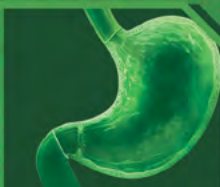
Для пацієнтів з місцево прогресуючою або метастатичною уротеліальною карциномою, у яких захворювання прогресувало при проведенні чи після завершення платиновмісної хіміотерапії, або протягом 12 місяців неоад'ювантної чи ад'ювантної платиновмісної хіміотерапії.



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



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



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



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



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





НАДАЙТЕ ВАШИМ ПАЦІЄНТАМ КЛЮЧ ДО ВИЩОГО РІВНЯ ВИЖИВАННЯ***

Кітруда® (KEYTRUDA®)

Склад: діюча речовина: pembrolizumab; 1 мл концентрату містить 25 мг пембролізумабу, 1 флакон (4 мл) концентрату містить 100 мг пембролізумабу. **Допоміжні речовини:** L-гістидин, L-гістидин моногідроксид моногідрат, полісорбат 80, сахароза, вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Концентрат для розчину для інфузій. **Основні фізико-хімічні властивості:** від прозорого до легка опалесціючого, від безбарвного до світло-жовтого кольору розчин. Рідина, практично вільна від видимих часток, pH 5,2-5,8. **Фармакотерапевтична група.** Протипухлинні засоби, моноклональні антитіла. Код АТХ L01XC18. **Показання:** Меланома. Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з нерезектабельною або метастатичною меланою. Препарат Кітруда® показаний для ад'ювантної терапії пацієнтів з меланою з ураженням лімфатичної-ної вузла(-ів) після повної резекції. **Недрібноклітинний рак легень.** Препарат Кітруда® у комбінації з хімотерапією пемтрокседом і препаратом платини показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним недрібноклітинним раком легень (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) при відсутності мутацій в гені епідермального фактора росту (EGFR) або кінази анапластичного лімфоми (ALK). Препарат Кітруда® у комбінації з карбоплатином та паклітакселом або паклітакселом, зв'язаним з білком, показаний як препарат першої лінії для пацієнтів із метастатичним недрібноклітинним раком легень (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) при відсутності мутацій в гені EGFR або ALK та у разі: III стадії, якщо пацієнтам не показана хірургічна резекція або остаточна хіміопроменева терапія, або метастатичного захворювання. Препарат Кітруда® як монотерапія показаний для лікування пацієнтів із метастатичним NSCLC у разі, коли пухлини експресують PD-L1 (TPS ≥ 1%), що підтверджено валідованим тестом, у разі прогресування захворювання під час або після платиновмісної хімотерапії. Для пацієнтів з EGFR або ALK геонічними аберациями, Кітруда® може призначатися після прогресії на таргетній терапії у відповідності зі стандартами терапії зазначених абераций. **Дрібноклітинний рак легень.** Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з метастатичним дрібноклітинним раком легень (Small Cell Lung Cancer, SCLC) з прогресуванням захворювання під час або після хімотерапії на основі платини і прийнятні ще однієї попередньої лінії терапії. **Плоскоклітинний рак голови та шиї.** Препарат Кітруда® у комбінації з платиною та сисплатином (CP) показаний як терапія першої лінії для пацієнтів з метастатичним або нерезектабельним, рецидивуючим плоскоклітинним раком голови та шиї (Head and Neck Squamous Cell Cancer, HNSCC). Препарат Кітруда® як монотерапія показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним або нерезектабельним, рецидивуючим HNSCC, коли пухлини експресують PD-L1 (Combined Positive Score (CPS) ≥ 1), що підтверджено валідованим тестом. Препарат Кітруда® показаний як монотерапія для лікування пацієнтів з рецидивуючим чи метастатичним HNSCC, що прогресує при проведенні чи після проведення хімотерапії з препаратами платини. **Класична лімфома Ходжкіна.** Препарат Кітруда® показаний для лікування дорослих і дітей зі стійкою до лікування класичною лімфомою Ходжкіна (Classical Hodgkin Lymphoma, cHL) або при виникненні рецидиву після 3 або більше ліній терапії. **Первинна медіастинальна В-крупноклітинна лімфома.** Препарат Кітруда® показаний для лікування дорослих та дітей із рефрактерною первинною медіастинальною В-крупноклітинною лімфомою (Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma, PMBL) або при її рецидиві після проведення 2 або більше ліній попередньої терапії. **Обмеження застосування:** препарат Кітруда® не рекомендується для лікування пацієнтів з PMBL, які потребують термінової цитосудуктивної терапії. **Уротеліальна карцинома.** Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з місцево прогресуючою або метастатичною уротеліальною карциномою, яким не показана цисплатиновмісна хімотерапія та коли пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 10), що підтверджено валідованим тестом, або пацієнтів, яким не підходить будь-яка платиновмісна хімотерапія, незалежно від статусу експресії білка PD-L1. Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з місцево прогресуючою або метастатичною уротеліальною карциномою, у яких захворювання прогресувало при проведенні чи після завершення платиновмісної хімотерапії, або протягом 12 місяців неад'ювантної чи ад'ювантної платиновмісної хімотерапії. **Рак з високою мікростателітною нестабільністю.** Препарат Кітруда® показаний для лікування дорослих і дітей з нерезектабельним або метастатичним раком з високою мікростателітною нестабільністю (Microsatellite Instability-High Cancer, MSI-H) або дефіциті механізмів репарації: солідні пухлини, що прогресували при попередньому лікуванні, а також при відсутності вибору альтернативного лікування, або колоректальний рак, що прогресував після лікування фторпіримідином, оксаліплатином та іринотеканом. **Обмеження застосування:** безпеку та ефективність застосування препарату Кітруда® дітям з раком центральної нервової системи MSI-H не встановлено. **Рак шлунку.** Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з рецидивуючою місцево прогресуючою або метастатичною місцево прогресуючою або метастатичною аденокарциномою шлунка або гастроєзофагеально-го 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 хімотерапії, що включають фторпіримідин або платину, і терапії, спрямованої на білок HER2/neu. **Рак шийки матки.** Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів із рецидивним або метастатичним раком шийки матки у разі прогресування цього захворювання під час або після хімотерапії, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1), що підтверджено валідованим тестом. **Гепатоцелюлярна карцинома.** Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів із гепатоцелюлярною карциномою (Hepatocellular Carcinoma, HCC), яким раніше проводили лікування сорафенібом. **Карцинома клітин Меркеля.** Препарат Кітруда® показаний для лікування дорослих і дітей із рецидивуючою місцево поширеною або метастатичною карциномою клітин Меркеля (Merkel Cell Carcinoma, MCC). **Нижньоклітинний рак.** Препарат Кітруда® у комбінації з асцитином показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з прогресуючим нирково-клітинним раком (Renal Cell Carcinoma, RCC). **Протипоказання.** Тяжка гіперчутливість до діючої речовини (пембролізумаб) або будь-якої допоміжної речовини препарату (див. розділ «Склад»). **Термін придатності.** Невідомий термін придатності. Після приготування розчину для інфузії: 3 мікробіологічної точки зору, розведений препарат слід використати негайно та одноразово. Розведений розчин не можна заморозувати. Якщо розчин не використаний негайно, хімічна та фізична стабільність при використанні препарату Кітруда® була продемонстрована протягом 24 годин при температурі від 2 до 8 °C. Таке 24-годинне утримання може включати до 8 годин зберігання при кімнатній температурі (не вище 25 °C). При зберіганні у холодильнику перед застосуванням флакони і/або мішки для внутрішньовенних інфузій слід витримати до досягнення препаратом кімнатної температури. **Умови зберігання.** Зберігати в холодильнику при температурі від 2 до 8 °C. Не заморозувати. Зберігати в оригінальній упаковці, в захищеному від світла та недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 4 мл концентрату для розчину для інфузій у флаконі об'ємом 10 мл із безбарвного скла типу I, що містить 100 мг пембролізумабу. По 1 флакону з препаратом в картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Шерінг-Плау Лабо Н. В., Бельгія/Schering-Plough Labo NV, Belgium. Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Індустріпарк 30, Хейст-оп-ден-Берг, 2220, Бельгія/Industriepark 30, Heist-op-den-Berg, 2220, Belgium. **Дата останнього перегляду.** № 1040 від 05.05.2020. **Реєстраційне посвідчення:** UA/116203/01/01. Термін дії реєстраційного посвідчення: з 01.08.2017 по 01.08.2022.

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

* Зареєстрована торгова марка Мерк Шарп енд Дум Корп. Уан Мерк Драйв, Уайтхаус Стейшн, Нью-Джерсі 08889, Сполучені Штати Америки (US). ** Торгова марка Мерк Шарп енд Дум 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 Rack, M.D., Ph.D., Delvys Rodríguez-Abreu, M.D., Andrew G. Robinson, M.D., et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375:1823-1833. 4. Leena Gandhi, M.D., Ph.D., Delvys Rodríguez-Abreu, M.D., Shirish Gadgee, M.B., B.S., et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378: 2078-2092. 5. Bellmunt J., de Wit R., Vaughn D.J., et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2017 Mar 16; 376 (11): 1015-1026. 6. Seiwert T.Y., Burtness B., Mehra R., et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. *Lancet Oncol*. 2016 Jul; 17 (7): 956-965. 7. Robert Chen, Pier Luigi Zinzani, Michelle A. Fanale, et al. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. *Clinical Oncology* 35, no. 19, 2017 2125-2132. 8. Fuchs C.S., Doi T., Jang R.W., et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. *JAMA Oncol*. 2018 May 10; 4 (5): e180013. 9. Chung H.C. Pembrolizumab treatment of advanced cervical cancer: Updated results from the phase 2 KEYNOTE-158 study. *Journal of Clinical Oncology* 35, no. 15, suppl (May 20 2018) 5522-5522. 10. Armand E.P. et al. Pembrolizumab for R/R PMBL patients: Results from the phase II Keynote-170 trial and updated data from the phase Ib Keynote-013. *ASH 2018, abstract 228*. 11. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Кітруда®, Реєстраційне посвідчення № UA/116203/01/01, Наказ МОЗ № 1040 від 05.05.2020 року. Термін дії реєстраційного посвідчення: з 01.08.2017 по 01.08.2022 року.



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

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

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



ПЕРЕКОНЛИВА НАУКА
ІМУНООНКОЛОГІЯ:
ІДЕЇ, ЩО СТАЛИ РІШЕННЯМИ

MSD Oncology

**безперервний рух
в наукових досягненнях**

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

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

ТОВ «МСД Україна», адреса: 03038, м. Київ, БЦ «Горизонт Парк», вул. М. Амосова, 12, 3 поверх. Тел.: +38 (044) 393-74-80; факс: +38 (044) 393-74-81.
Якщо у вас виникли питання з медичної інформації про продукти компанії МСД, напишіть нам: 4medouacis@merck.com.

UA-KEY-00070

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



E.B. Garon, M.D. Hellmann, N.A. Rizvi та ін.

П'ятирічна загальна виживаність у пацієнтів із прогресуючим недрібноклітинним раком легені, які отримували лікування пембrolізумабом

Результати дослідження I фази KEYNOTE-001

Для пацієнтів з недрібноклітинним раком легені (НДРЛ) характерна низька медіана загальної виживаності (ЗВ) та 5-річної виживаності. Так, у США з 2008 по 2014 р. 5-річна виживаність усіх пацієнтів з НДРЛ складала 24%, а пацієнтів з віддаленими метастазами – лише 5,5% [1]. Впровадження інноваційних протипухлинних препаратів і використання прогностичних біомаркерів забезпечили покращення результатів лікування пацієнтів з прогресуючим/метастатичним НДРЛ [2, 3]; однак ступінь змін на краще довгострокової виживаності залишився невизначеним.

Важливим досягненням у лікуванні НДРЛ стало нещодавнє впровадження в клінічну практику препаратів, які стимулюють розпізнавання клітин пухлини імунною системою шляхом інгібування передачі сигналів між рецептором програмованої клітинної смерті 1 (PD-1) та двома лігандами білка програмованої клітинної смерті – PD-L1 і PD-L2 [4, 5]. Пембrolізумаб є препаратом моноклональних антитіл, які зв'язуються з рецептором PD-1 та блокують його взаємодію з PD-L1 і PD-L2 [5, 6]. Протипухлинна активність і прийнятна токсичність монотерапії пембrolізумабом у пацієнтів з прогресуючим НДРЛ (незалежно від того, отримували вони попереднє лікування чи ні) були вперше продемонстровані у дослідженні Ib фази KEYNOTE-001 [7]. Слід зазначити, що пацієнти з оціненим за показником Шкали пропорції пухлини (tumor proportion score – TPS) високим рівнем експресії PD-L1, котрий становив 50% або більше, досягали вищої частоти об'єктивної відповіді на лікування та більшої медіани ЗВ порівняно з пацієнтами з низькою/відсутньою експресією PD-L1 у клітинах пухлини. Результати дослідження KEYNOTE-001 сприяли прискоренню схваленню застосування пембrolізумабу у пацієнтів з TPS PD-L1 $\geq 50\%$, схваленню тесту для оцінки експресії PD-L1 та включенню пембrolізумабу до рекомендацій з лікування при НДРЛ [2, 3].

Ці результати згодом були підтверджені у дослідженні KEYNOTE-010, що продемонструвало покращення ЗВ на тлі лікування пембrolізумабом порівняно з доцетакселом у пацієнтів з прогресуючим НДРЛ, які раніше вже отримували лікування та мали TPS PD-L1 $\geq 1\%$ [8]. При застосуванні як першої лінії терапії пембrolізумаб покращував ЗВ порівняно з хіміотерапією на основі препарату платини у пацієнтів з НДРЛ без молекулярних мутацій *EGFR/ALK* та з TPS PD-L1 $\geq 50\%$ (KEYNOTE-024) [9], а також у пацієнтів з TPS PD-L1 $\geq 1\%$ (KEYNOTE-042) [10].

Застосування пембrolізумабу у комбінації з подвійною хіміотерапією на основі препарату платини зараз розглядається як стандарт першої лінії терапії, оскільки таке лікування краще ЗВ пацієнтів з НДРЛ порівняно із застосуванням хіміотерапії на основі препарату платини у поєднанні з плацебо. Це було продемонстровано у дослідженнях KEYNOTE-189 (пацієнти з неплоскоклітинним раком) [11] та KEYNOTE-407 (хворі на плоскоклітинний рак) [12]. Однак у пацієнтів з TPS PD-L1 $\geq 50\%$ частіше застосовується монотерапія пембrolізумабом, ніж пембrolізумаб у комбінації з хіміотерапією. Така тактика базується на аналогічних результатах, отриманих при перехресних порівняннях [13]. Оскільки KEYNOTE-001 було першим дослідженням з оцінки застосування пембrolізумабу у пацієнтів з прогресуючим НДРЛ, воно надає інформацію про результати найдовшого на сьогодні подальшого спостереження за пацієнтами з цим діагнозом, які отримували монотерапію пембrolізумабом. У цій публікації розглянуті результати 5-річної оцінки ефективності та безпеки терапії пембrolізумабом.

Пацієнти та методи

Пацієнти

Повна інформація про дизайн дослідження KEYNOTE-001 у когортах пацієнтів з НДРЛ вже оприлюднювалася раніше [7, 14]. Вік пацієнтів, які могли бути

включені до когорти з НДРЛ, становив ≥ 18 років; вони мали локально-прогресуючий/метастатичний НДРЛ, вимірювані прояви хвороби за імунозалежними критеріями відповіді (irRC) [15], функціональний статус за шкалою Східної об'єднаної онкологічної групи рівний 1 балу або менше, а також своєчасно взятий при біопсії зразок пухлинної тканини.

Пацієнти, які могли бути включені до когорти без попереднього лікування, раніше не повинні були отримувати системну терапію з приводу прогресуючого захворювання або ад'ювантне лікування протягом попереднього року; також вони не повинні були мати мутації *EGFR* та/або транслокації *ALK* (за винятком 11 осіб, які були включені до внесення коректив у протокол дослідження 28 березня 2013 р.) та TPS PD-L1 $\geq 1\%$. Пацієнти, придатні до включення у когорти, які вже отримували лікування, мали в анамнезі зафіксований факт його неефективності на фоні прийому одного або двох і більше засобів системної терапії, призначених з приводу прогресування захворювання (залежно від когорти).

Дизайн дослідження та лікування

У ході дослідження KEYNOTE-001 пацієнти з НДРЛ отримували пембrolізумаб внутрішньовенно в дозі 2 мг/кг маси тіла через кожні 3 тижні або в дозі 10 мг/кг через кожні 2 чи 3 тижні. Лікування продовжували до прогресування захворювання, появи непереносимих проявів токсичності, прийняття дослідником рішення про припинення терапії або до моменту вибуття пацієнта з дослідження. Після внесення змін до протоколу у квітні 2016 р. всі пацієнти були переведені з початково призначеного їм режиму лікування на введення пембrolізумабу у дозі 200 мг через кожні 3 тижні, а пацієнти, які досягли часткової відповіді або стабілізації захворювання та вже отримали 24-місячний курс лікування, могли його припинити (лікування могло бути відновлене при прогресуванні/рецидиві захворювання).

Кінцеві точки й оцінки

Первинною кінцевою точкою ефективності була частота об'єктивної відповіді (ЧОВ) на лікування. Візуалізаційні дослідження виконувалися пацієнтам через кожні 9 тижнів у перші 2 роки участі у дослідженні, через кожні 16 тижнів – протягом 3-го року, та через кожні 6 міс згодом. Відповідь на лікування оцінювали шляхом незалежного централізованого експертного розгляду згідно з Критеріями оцінки відповіді при солідних пухлинах (RECIST) версії 1.1 [16]; також дослідники проводили оцінку відповіді згідно з irRC [15], про яку і повідомляється в цьому аналізі.

Вторинними кінцевими точками оцінки ефективності були ЗВ і тривалість відповіді (ТВ; час від першої підтвердженої відповіді до першої документальної реєстрації прогресування захворювання). Виживаність оцінювали через кожні 2 міс після припинення лікування пембrolізумабом. Реєстрацію небажаних явищ (НЯ) та ступеня їх вираженості проводили згідно з Загальними термінологічними критеріями НЯ Національного інституту раку США (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, версія 4.0).

Експресію PD-L1 у зразках, взятих при біопсії пухлин, оцінювали за допомогою

імуногістохімічного аналізу з використанням клону антитіл 22C3 [17]. Позитивний статус експресії PD-L1 визначався як зафарбовування мембран $\geq 1\%$ пухлинних клітин або характерний патерн зафарбовування, зумовлений запальними інфільтраціями з мононуклеарів [7, 17].

Результати

Пацієнти та лікування

Загалом з 9 травня 2012 по 13 липня 2014 р. у дослідження було включено 550 пацієнтів (101 пацієнт, який раніше не отримував лікування, та 449 пацієнтів, яким вже проводили попередню терапію). Станом на дату завершення збору даних (5 листопада 2018 р.) медіана періоду подальшого спостереження складала 60,6 міс (діапазон від 51,8 до 77,9 міс). Медіана тривалості лікування становила 3,3 міс (діапазон від 1 дня до 75,9 міс). На момент проведення аналізу 100 пацієнтів ще залишалися живими. Шістдесят пацієнтів (14 (14%) зі 101 пацієнта, які раніше не отримували лікування, та 46 (10%) із 449 пацієнтів, котрі вже лікувалися раніше) отримали терапію пембrolізумабом протягом 2 років чи більше. Один пацієнт з групи, яка отримувала попереднє лікування, припинив терапію через 44,4 міс, а після констатації прогресування захворювання через 47,2 міс розпочав другий курс терапії пембrolізумабом (згідно з протоколом дослідження). Під час другого курсу лікування у пацієнта відзначалася часткова відповідь, яка зберігалася до прогресування захворювання, що відбулося через 53,7 міс.

Ефективність

Померли 75 (74,3%) пацієнтів, які раніше не отримували лікування, та 375 (83,5%) пацієнтів, яким уже проводилася попередня терапія. Медіана ЗВ складала 22,3 міс (95% довірчий інтервал – ДІ – 17,1–32,3) у пацієнтів, що раніше не отримували лікування, та 10,5 міс (95% ДІ 8,6–13,2) – у пацієнтів, яким проводилася попередня терапія (рис. А та Б).

Через 5 років оцінена за методом Каплана – Меєра ЗВ становила 23,2% у пацієнтів, що раніше не отримували лікування, та 15,5% у пацієнтів, яким проводилася попередня терапія. Серед хворих, які раніше не отримували лікування, ЗВ через 2; 3 та 4 роки становила 49; 37 та 31% відповідно. У пацієнтів, яким раніше проводилася терапія, ЗВ через 2; 3 та 4 роки становила 30,1; 20,9 та 18,2% відповідно.

Підтверджена об'єктивна відповідь згідно з оцінкою дослідника за irRC отримана у 42 пацієнтів (41,6%; 95% ДІ 31,9–51,8) у групі, що раніше не отримувала лікування, та у 103 пацієнтів (22,9%; 95% ДІ 19,1–27,1), яким проводилася попередня терапія (таблиця).

Слід зазначити, що ЧОВ, оцінена дослідником за критеріями irRC, була вищою за визначену під час процедури централізованого розгляду результатів згідно з критеріями RECIST у версії 1.1 [7], особливо серед пацієнтів, які раніше не отримували лікування. Повна відповідь була досягнута у 3 пацієнтів, що раніше не отримували лікування, та у 5 пацієнтів, яким проводилася попередня терапія. Більшість відповідей спостерігалася незабаром після початку терапії. Серед 145 пацієнтів з відповіддю на лікування її вдалося досягти протягом 3 та 6 міс у 105 (72%) та 133 (92%) хворих відповідно. Медіана часу до настання відповіді складала 2,1 міс – як у пацієнтів, які раніше

не отримували лікування (діапазон 1,7–9,5 міс), так і у хворих, що отримували попередню терапію (діапазон 1,6–14,7 міс). Постійна відповідь відзначалася у 18 (43%) хворих, що раніше не отримували лікування, та у 61 (59%) пацієнта, якому проводилася попередня терапія. Серед пацієнтів з об'єктивною відповіддю медіана її тривалості складала 16,8 міс (діапазон від 2,1+ до 55,7+ міс) в осіб, що раніше не отримували лікування, та 38,9 міс (діапазон від 1,0+ до 71,8+ міс) – у пацієнтів, котрим проводилася попередня терапія (таблиця; знаки «+» біля цифр у діапазонах вказують на відсутність прогресування захворювання на момент останньої оцінки у пацієнта з мінімальною/максимальною тривалістю відповіді).

TPS PD-L1 $\geq 50\%$ асоціювався з тривалішою ЗВ [7]. У групі пацієнтів, які раніше не отримували лікування, медіана ЗВ складала 35,4 міс (95% ДІ 20,3–63,5), а 5-річна ЗВ – 29,6% серед пацієнтів з TPS PD-L1 $\geq 50\%$. У групі пацієнтів, що раніше не отримували лікування, було дуже мало осіб з TPS PD-L1 $< 1\%$ (n=12), щоб оцінювати частоту ЗВ; однак медіана ЗВ становила 19,5 міс (95% ДІ 10,7–26,3) при 5-річній ЗВ, рівній 15,7%, у пацієнтів з TPS PD-L1 у межах від 1 до 49% (рис. В). Серед пацієнтів, які раніше отримували лікування та мали TPS PD-L1 $\geq 50\%$, медіана ЗВ складала 15,4 міс (95% ДІ 10,6–18,8), а 5-річна ЗВ – 25%; у пацієнтів з TPS PD-L1 від 1 до 49% ці ж показники становили 8,5 міс (95% ДІ 6,0–12,6) та 12,6% відповідно; у пацієнтів з TPS PD-L1 $\leq 1\%$ – 8,6 міс (95% ДІ 5,5–10,6) та 3,5% відповідно (рис. Г). Коли ЗВ та ЧОВ оцінювали в квартилях, визначених залежно від початкової експресії PD-L1 (у всіх пролікованих пацієнтів), вищий рівень експресії PD-L1 був асоційований з більшою медіаною ЗВ, 5-річною виживаністю та ЧОВ.

Серед 100 пацієнтів, які залишалися живими на момент припинення збору даних, 78 (78%) мали об'єктивну відповідь (20 (77%) з 26 пацієнтів, які раніше не отримували лікування, та 58 (78%) із 74 пацієнтів, які вже отримували попередню терапію). Серед пацієнтів, котрі залишалися живими, повна відповідь на лікування була констатована у 1 хворого, який раніше не отримував лікування, та у 5 пацієнтів, що отримували попередню терапію.

Із 60 пацієнтів, які отримали 2-річний або більш тривалий курс лікування пембrolізумабом, 46 залишалися живими на момент припинення збору даних. Оцінена 5-річна ЗВ складала 78,6% в групі, яка раніше не отримувала лікування (n=14), та 75,8% – у групі, яка отримувала попередню терапію (n=46). Серед пацієнтів, які завершили курс терапії пембrolізумабом тривалістю 2 роки або довше, об'єктивна відповідь була зареєстрована у 12 (86%) з 14 пацієнтів, які раніше не отримували лікування, та у 42 (91%) із 46 пацієнтів, котрим проводили попередню терапію. Медіана ТВ складала 52 міс (діапазон від 10,2 до 55,7+ міс) і не була досягнута (діапазон від 12,5 до 71,8+ міс) відповідно. На момент припинення збору даних постійна відповідь спостерігалася у 7 (58%) пацієнтів, які раніше не отримували лікування, та у 30 (71%) пацієнтів, що отримували попередню терапію.

Безпека

Пов'язані з лікуванням НЯ виникали загалом у 388 (71%) із 550 пацієнтів. Асоційовані з лікуванням НЯ 3–5 ступеня розвинулися у 69 (13%) пацієнтів. Тільки три додаткових пов'язаних з лікуванням НЯ 3–5 ступеня виникли в період подальшого

Продовження на стор. 6.

П'ятирічна загальна виживаність у пацієнтів із прогресуючим недрібноклітинним раком легені, які отримували лікування пембролізумабом

Результати дослідження I фази KEYNOTE-001

Продовження. Початок на стор. 5.

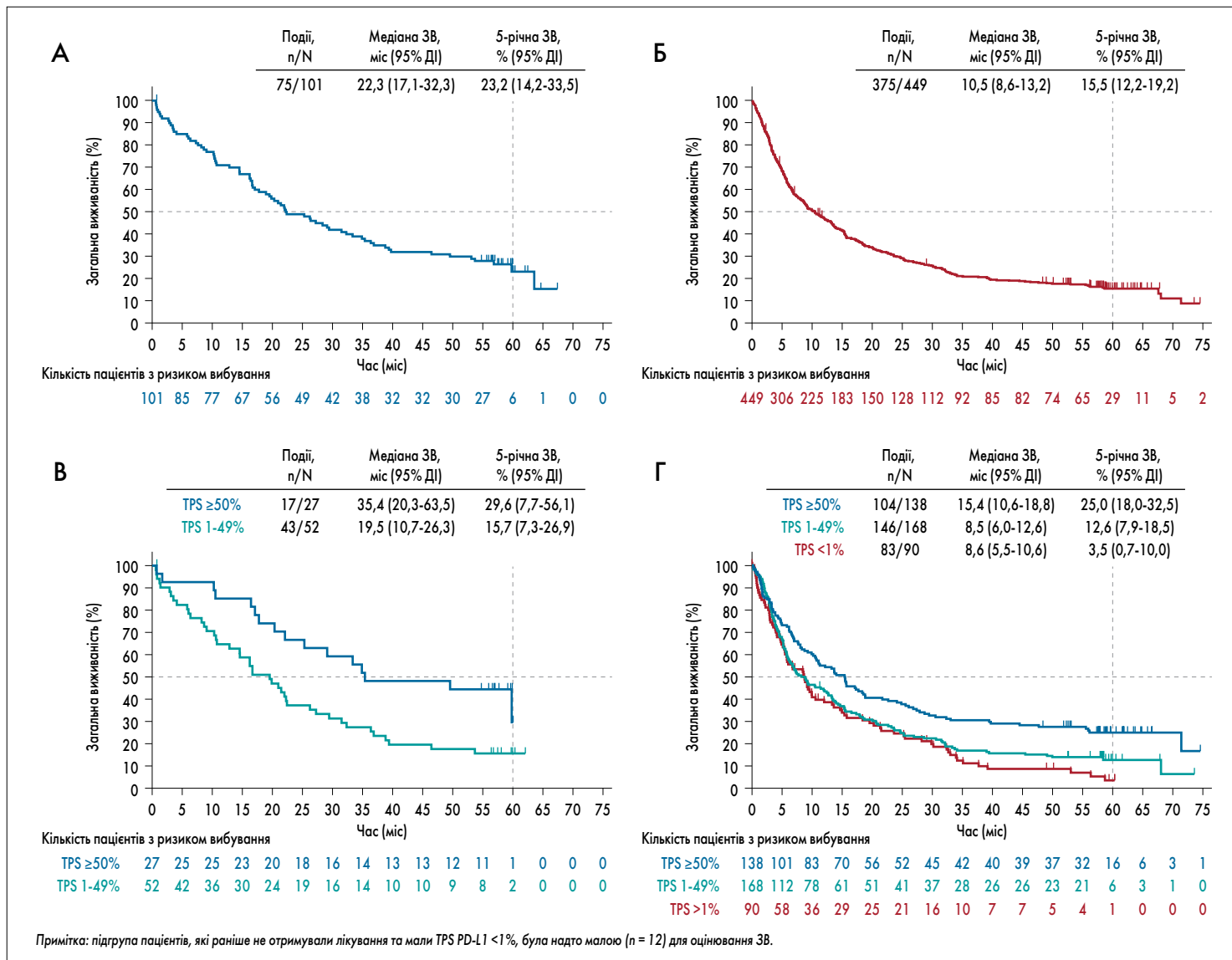


Рис. Оцінка 5-річної ЗВ за методом Каплана – Меєра. А – пацієнти, які раніше не отримували лікування. Б – пацієнти, яким раніше проводилася терапія. В – розподіл пацієнтів, які раніше не отримували лікування, залежно від рівня експресії PD-L1, оціненого за TPS. Г – розподіл пацієнтів, яким раніше проводилася терапія, залежно від рівня експресії PD-L1, оціненого за TPS

спостереження після аналізу через 3 роки [14]: гіпертензія, порушення толерантності до глюкози та реакція гіперчутливості – всі вони були оцінені як НЯ 3 ступеня та згодом минули. Серйозні НЯ виникли у 228 (42%) пацієнтів, включаючи 50 (9%) осіб, що мали пов'язані з лікуванням серйозні НЯ. Асоційовані з лікуванням НЯ призвели до припинення лікування у 31 (6%) пацієнта, з яких 9 ще живі, а 7 – мають відповідь на лікування, що триває.

Загалом 92 (17%) пацієнти перенесли імуноопосередковані НЯ. Найчастішим імуноопосередкованим НЯ (всі ступені) були гіпотиреоз (9%), пневмоніт (5%) і гіпертиреоз (2%). У 21 (4%) пацієнта були зафіксовані імуноопосередковані НЯ 3-5 ступеня.

Обговорення

П'ятирічні результати дослідження KEYNOTE-001 відображають дані найдовшого на сьогодні періоду спостереження

за пацієнтами з прогресуючим/метастатичним НДРЛ, які отримували пембролізумаб. Вони очевидно вказують на клінічно значуще покращення порівняно з 5-річною ЗВ 5,5%, яка була досягнута при призначенні стандартної цитотоксичної хіміотерапії безпосередньо перед початком застосування імунотерапії для лікування прогресуючого/метастатичного НДРЛ [1]. Результати оцінки ефективності пембролізумабу, отримані у цьому дослідженні, та виявлена асоціація між експресією пухлинової PD-L1 і ЗВ узгоджуються з даними попередніх рандомізованих контрольованих досліджень з більш обмеженим періодом подальшого спостереження, включаючи KEYNOTE-010, KEYNOTE-024 та KEYNOTE-042 [8, 19, 20]. У сукупності ці дані підтверджують наявність зв'язку між TPS PD-L1, оціненим методом імуногістохімічного аналізу, та довгостроковими наслідками у пацієнтів, які отримували монотерапію пембролізумабом з приводу прогресуючого НДРЛ. Вони підкреслюють потенціал довгострокової користі, який може бути реалізований шляхом індивідуального підбору лікування.

Стійкість та тривалість відповіді, досягнутої під час лікування пембролізумабом, видається важливим фактором, який робить вагомий внесок у покращення ЗВ. Підгрупа пацієнтів не лише залишалася живими через 5 років, а й досягла стійкої відповіді; при цьому деякі пацієнти (як ті, що раніше не отримували лікування, так і ті, котрим проводилася попередня терапія) мали тривалість відповіді ≥4 роки. Серед 60 пацієнтів, які отримували лікування пембролізумабом протягом ≥2 років, більш ніж у 85% була констатована об'єктивна відповідь, а 5-річна виживаність перевищила 75%. Слід зазначити, що на тлі

лікування пембролізумабом медіана ТВ складала 52 міс у пацієнтів, котрі раніше не отримували лікування, та на момент аналізу не була досягнута у пацієнтів, яким вже проводилася попередня терапія. Ці результати узгоджуються з даними дослідження KEYNOTE-010, у якому ЧОВ (95%) та 3-річна ЗВ (98,7%) були вищими у пацієнтів, які завершили 2-річне лікування [20]. Важливість досягнення об'єктивної відповіді додатково підкреслюється висновком про те, що більшість пацієнтів, які залишалися живими, її досягли: серед 100 пацієнтів, які були живі на момент проведення аналізу (з них 46 отримали курс терапії пембролізумабом тривалістю 2 роки та більше), 78% мали об'єктивну відповідь.

Довготривалі аналізи рандомізованих контрольованих досліджень (хоча із меншим періодом подальшого спостереження, ніж у представленою аналізі результатів дослідження KEYNOTE-001) незмінно демонструють покращення ЗВ на тлі лікування пембролізумабом порівняно з цитотоксичною хіміотерапією. У оновленому аналізі результатів дослідження KEYNOTE-010 у пацієнтів, які вже отримували попереднє лікування з приводу НДРЛ, в осіб з TPS PD-L1 ≥50% 3-річна ЗВ складала 35% при застосуванні пембролізумабу порівняно з 13% у пацієнтів, які отримували доцетаксел (медіана ЗВ 16,9 порівняно з 8,2 міс), тоді як серед осіб з TPS PD-L1 ≥1% 3-річна ЗВ складала 23 та 11% відповідно (медіана ЗВ 11,8 порівняно з 8,4 міс) [20]. Оновлений аналіз результатів дослідження KEYNOTE-024 продемонстрував, що при застосуванні пембролізумабу як першої лінії терапії у пацієнтів з TPS PD-L1 ≥50% 2-річна ЗВ складала 51,5% порівняно з 34,5% в групі хіміотерапії на основі препарату платини (медіана ЗВ 30,0 порівняно з 14,2 міс) [22]. Таким чином, результати рандомізованих досліджень зів'язані з такими неопорівняльними дослідженнями KEYNOTE-001 в аналогічні моменти часу. Це свідчить про те, що пацієнти з TPS PD-L1 ≥50% можуть отримати більшу абсолютну користь від призначення пембролізумабу як препарату саме першої, а не другої лінії.

П'ятирічна ЗВ була високою, а медіана ЗВ – тривалою в усіх оцінених підгрупах, хоча оцінка цих результатів має інтерпретуватися з обережністю, враховуючи обмежену кількість пацієнтів у різних підгрупах. Згідно з результатами дослідження KEYNOTE-001, повідомленими через 1 та 3 роки подальшого спостереження [7, 14], гістологічна картина неплоскоклітинного раку була асоційована з вищою 5-річною ЗВ у пацієнтів, які раніше не отримували лікування, тоді як у групі пацієнтів, яким проводилася попередня терапія, виявлено протилежні дані.

Оновлені дані про безпеку, отримані при проведенні поточного аналізу, узгоджуються з відомим профілем безпеки пембролізумабу та підтверджують довготривалу переносимість лікування пацієнтів з прогресуючим НДРЛ цим препаратом. Загальна частота пов'язаних із лікуванням НЯ у цьому аналізі була аналогічною тій, про яку повідомлялося у попередніх аналізах [7, 14]. Частота пов'язаних із лікуванням та імуноопосередкованих НЯ була вищою у пацієнтів, у яких зафіксована відповідь на лікування, порівняно з тими хворими, у яких вона була відсутня.

П'ятирічна виживаність на тлі лікування пембролізумабом (пацієнти, котрі раніше не отримували лікування – 23,2%; хворі, яким проводили попередню терапію – 15,5%) узгоджується з показниками, про які повідомлялося при використанні інших блокаторів PD-(L)1.

Таким чином, отримані у дослідженні KEYNOTE-001 результати демонструють, що пембролізумаб забезпечує довготривалу перевагу в плані ЗВ і стійку відповідь з прийнятним профілем переносимості та безпеки у пацієнтів з прогресуючим НДРЛ та експресією PD-L1 (незалежно від того, чи отримували пацієнти попереднє лікування). У контексті історично низької 5-річної виживаності пацієнтів з прогресуючим НДРЛ ці дані свідчать про можливість значного покращення результатів лікування цієї категорії хворих при застосуванні пембролізумабу.

Стаття друкується у скороченні.

Повний список літератури, що включає 27 джерел, знаходиться в редакції.

J Clin Oncol. 2019 Oct 1; 37(28): 2518-2527.
doi: 10.1200/JCO.19.00934.

Переклала з англ. Інга Боброва



З М І С Т

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Медична лабораторія CSD запускає франшизу для розширення мережі лабораторних офісів О.Є. Дудін	16
22-й Всесвітній конгрес Європейського товариства медичної онкології Огляд представлених досліджень	36-37

ОНКОЛОГІЯ

П'ятирічна загальна виживаність у пацієнтів із прогресуючим недрібноклітинним раком легені, які отримували лікування пембролізумабом Результати дослідження I фази KEYNOTE-001 E.B. Garon, M.D. Hellmann, N.A. Rizvi та ін.	5-6
Геномні кореляції прогресування захворювання та відповіді на лікування при гліомах Проспективна характеристика P. Jonsson, A.L. Lin, R.J. Young та ін.	11
Осимертиніб у лікуванні хворих на недрібноклітинний рак легені з метастазами у головному мозку О.В. Пономарьова, О.І. Кобзев, Т.В. Рослякова	19-21
Рибоцикліб у світлі клінічних досліджень MONALEESA	25
Лопатиніб у лікуванні HER2-позитивного метастатичного раку молочної залози	31

ОНКОГЕМАТОЛОГІЯ

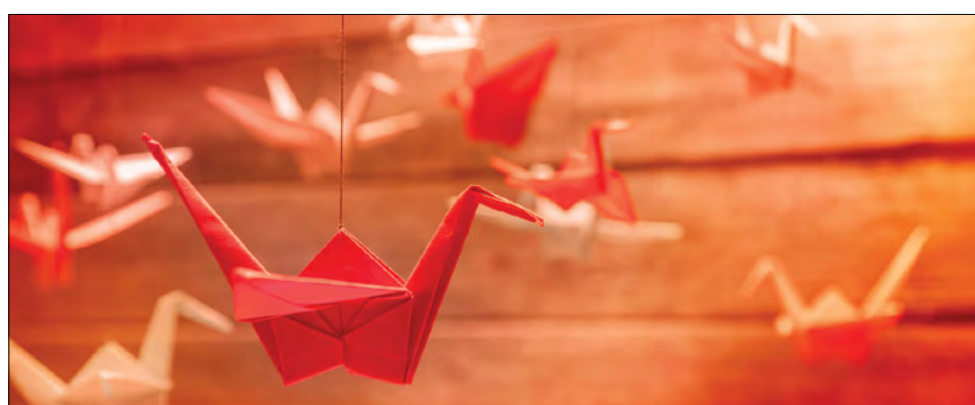
Лімфома в Україні: стан проблеми сьогодні та перспективи її вирішення у майбутньому З нагоди Всесвітнього дня боротьби з лімфомами І.А. Крячок, В.І. Юрчишина, В. Миколаєнко	8-10
Можливості імунотерапії при множинній мієломі: що нового? За матеріалами 25-го щорічного конгресу ЕНА	23
Ефективність імуномодуляторів III покоління у лікуванні пацієнтів з рефрактерною множинною мієломою С.О. Сівкович	28-29

ОНКОДЕРМАТОЛОГІЯ

Основные проблемы онкодерматологии в Украине и пути их решения А.А. Ковалев, Т.В. Святенко	13-14
--	-------

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Профілактика та лікування венозної тромбоемболії у пацієнтів з онкологічною патологією Оновлення клінічної настанови ASCO	17
Перспективи використання ксиліту як засобу для селективного пригнічення проліферації ракових клітин	26-27
Хіміоіндукована гепатотоксичність в онкологічних хворих і сучасні погляди на її корекцію Н.М. Отченаш	33
Звіт ERS/EACTS щодо ведення пацієнтів зі злоякісним плевральним випотом	34-35
Успішний досвід профілактики грибкової інфекції у дітей, які перенесли специфічне лікування онкологічної патології	38



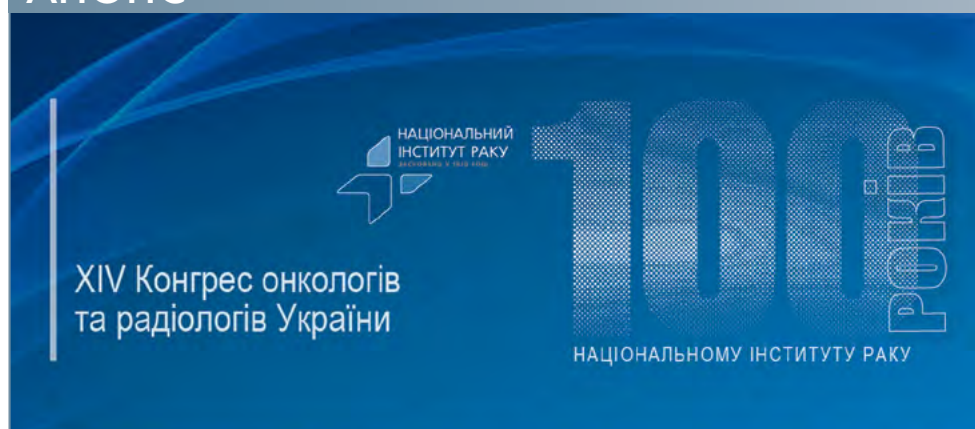
**ПРАГНЕМО
ПОДОЛАТИ
РАК РАЗОМ**



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



АНОНС



Шановні лікарі, науковці та партнери!

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

XIV Конгрес онкологів та радіологів України,

присвячений 100-річчю Національного інституту раку,
запланований на 26-27 листопада 2020 року,
перенесений

на квітень-травень 2021 року

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

Лімфома в Україні: стан проблеми сьогодні та перспективи її вирішення у майбутньому

З нагоди Всесвітнього дня боротьби з лімфомами



Раннє виявлення хвороби є запорукою успішного лікування – цей постулат актуальний при більшості злоякісних гематологічних та онкологічних захворювань. І лімфоми не є винятком. Головною умовою для реалізації цього правила є високий рівень інформованості населення про захворювання. Саме завдяки високій обізнаності про хворобу людина не зволікатиме зі зверненням за медичною допомогою при появі перших симптомів, сімейний лікар своєчасно запідозрить злоякісне захворювання, а вузький спеціаліст призначить обстеження та лікування, які відповідають сучасним міжнародним стандартам.

15 вересня відзначають Всесвітній день боротьби з лімфомами. У цей день важливо говорити про основні проблеми хворих із лімфомами: від розпізнання перших проявів хвороби до одужання та реабілітації. В основі усіх ефективних рішень та дій лежить комплексний підхід. Це і спонукало ширше подивитися на патологію, зрозуміти позицію лікаря та пацієнта, а також інших осіб, які допомагають людині побороти хворобу. Ми спілкувалися з висококваліфікованим лікарем та науковцем, очільником громадської організації, менеджером проєктів, спрямованих на допомогу хворим зі злоякісними новоутвореннями, і звісно – з пацієнтом.



Медичні аспекти лімфоми ми обговорювали із завідувачкою науково-дослідного відділення хіміотерапії гемобластозів та ад'ювантних методів лікування Національного інституту раку, доктором медичних наук, професоркою Іриною Анатоліївною Крячок.

Шановна Ірино Анатоліївно, розкажіть, будь ласка, про епідемічну ситуацію щодо лімфоми в Україні та динаміку статистики захворюваності й смертності від неї за останні роки.

— Перед тим як обговорювати епідеміологію щодо лімфом, слід чітко розмежувати дві групи захворювання: лімфоми Ходжкіна та неходжкінські лімфоми. Для кожної з цих груп характерна своя епідемічна картина, адже вони істотно відрізняються за прогнозом і показниками виживаності. Так, щороку в Україні реєструють близько 900 нових випадків лімфоми Ходжкіна, захворюваність становить 2,3 на 100 тис. населення, смертність — 0,6 на 100 тис. населення. Нині на обліку перебувають 14 560 хворих на лімфому Ходжкіна. Виділяють 5 підваріантів цього захворювання.

Неходжкінські лімфоми — це велика гетерогенна група захворювань, яка за останньою класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) включає 50 підваріантів В-клітинних і 30 варіантів Т-клітинних лімфом. Щорічно в Україні реєструють близько 2400 нових випадків неходжкінських лімфом, захворюваність складає 6,6 на 100 тис. населення, смертність — 3 на 100 тис. населення. На обліку перебувають близько 14 500 пацієнтів із цим діагнозом. Таким чином, в Україні від лімфом страждає майже 30 тис. осіб.

В історичному аспекті в усьому світі, в тому числі в Україні, захворюваність та смертність від лімфоми Ходжкіна є сталими й істотно не змінюються з року в рік. Натомість захворюваність на неходжкінські лімфоми у світі зростає, особливо серед літніх людей (у цій віковій категорії захворюваність може досягати до 20 на 100 тис. населення).

Завдяки сучасним методам ранньої діагностики, розробці інноваційних лікарських засобів, впровадженню нових терапевтичних стратегій і методів спостереження за пацієнтом упродовж останніх років в Україні та світі спостерігається істотне підвищення виживаності пацієнтів з лімфомами. Аналізуючи рівень 5-річної виживаності хворих на лімфому в Україні (за даними Національного канцер-реєстру) за 2004-2011 та 2011-2016 рр., у більшості областей ці показники збільшилися у 1,5-2,0 рази. Слід зазначити, що виживаність пацієнтів з лімфоною великою мірою залежить від стадії захворювання, на якій вона діагностується. Так, при I-II стадії шанс на повне одужання сягає 90-95%, III-IV — 70-80%. Тому раннє виявлення лімфоми є запорукою успішного лікування.

Які симптоми мають насторожити лікаря первинної ланки медичної допомоги, щоб запідозрити в пацієнта лімфому?

— Лімфома — це злоякісне захворювання лімфоїдної тканини, яка міститься у різних частинах людського організму. Тому специфічних клінічних проявів лімфоми немає. Проте існує низка симптомів, які повинні насторожувати та можуть бути підставою для припущення наявності злоякісного новоутворення. Передусім це збільшення розмірів лімфатичних вузлів (ЛВ) будь-якої локалізації. Найчастіше виявляють збільшення шийних, пахвинних, пахових ЛВ, можливе ураження внутрішньогрудних та внутрішньочеревних ЛВ, лімфоїдних органів (печінки, селезінки, тимуса, лімфоїдних фолікулів кишечника тощо).

Таким чином, клінічна картина хвороби значною мірою залежить від місця ураження. При локалізації патології у грудній клітці хворий може скаржитися на біль у цій ділянці, кашель, задишку, неможливість спати лежачи (при пізніх стадіях лімфоми). У разі ураження лімфоїдної тканини у черевній порожнині пацієнт може скаржитися на збільшення розмірів живота, абдомінальний біль, втрату апетиту, відчуття важкості в шлунку після вживання малого об'єму їжі, нудоту, блювання. При локалізації процесу в головному мозку можуть виникати головний біль, загальна слабкість, судоми, епізоди короткочасної втрати свідомості, двоїння в очах, оніміння обличчя, розлади поведінки, дикції тощо. Лімфома може уражати шкіру з появою висипу, який може супроводжуватися свербіжем.

Хвороба може супроводжуватися так званими симптомами загальної інтоксикації, до яких належать лихоманка вище 38 °C без ознак інфекційної патології, нічна пітливість, невмотивована втрата маси тіла понад 10% протягом останніх 6 міс.

Зазначені вище симптоми не є специфічними для лімфоми, проте їх поява, а особливо поєднання кількох із них, мають насторожити пацієнта, його родичів і сімейного лікаря та потребують додаткового обстеження.

Одним із найгостріших питань є своєчасна діагностика онкогематологічної патології. Які основні методи діагностики лімфом?

— Сучасна діагностика лімфом включає кілька етапів. Перш за все діагноз встановлюється на підставі біопсії ураженого ЛВ або лімфоїдного органа з подальшим морфологічним дослідженням. Завданням цього етапу є підтвердження або спростування наявності лімфоми у пацієнта та визначення типу лімфоми. Золотим стандартом діагностики лімфом є імуногістохімічне дослідження, яке дозволяє встановити підвид лімфоми серед більше 80 видів. Проте у 10-15% випадків точно встановити підвид лімфоми складно, через те що вона має ознаки різних підвидів патології. У такому разі необхідно виконати молекулярно-генетичний аналіз.

Наступним етапом діагностики лімфоми є визначення поширеності патологічного процесу, тобто встановлення стадії хвороби, за допомогою комп'ютерної томографії (КТ) або більш сучасного дослідження — позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) у поєднанні з КТ (ПЕТ-КТ).

ПЕТ-КТ дає інформацію не лише про локалізацію, розміри та поширеність лімфоми, а й про активність пухлинної тканини за рахунок оцінки накопичення радіофармпрепарату. У 10% випадків ПЕТ-КТ дозволяє точніше за КТ встановити стадію захворювання.

ПЕТ-КТ є важливим методом і для корекції терапії пацієнта з лімфоною. Результати проміжної ПЕТ-КТ є підставою для інтенсифікації або деескалації терапії. ПЕТ-КТ після закінчення лікування дає змогу впевнитися в тому, чи досягнуто ремісії хвороби, спланувати подальшу променеву терапію або відмовитися від неї. За відсутності ремісії хворому рекомендоване застосування 2-ї лінії терапії. Тактика ведення пацієнтів, яка базується на результатах ПЕТ-КТ, сьогодні є найбільш обґрунтованою й сучасною та застосовується в усьому світі.

Як Ви оцінюєте нинішню ситуацію з діагностикою лімфом в Україні? Який спектр досліджень доступний для українського пацієнта?

— Базове обстеження пацієнтів з лімфоною (біопсія з подальшим морфологічним аналізом) сьогодні виконується у всіх лікувальних закладах, у яких спостерігають хворих на лімфому. Імуногістохімічне дослідження виконується у більшості медичних центрів, які займаються діагностикою та лікуванням пацієнтів з лімфомами. Молекулярно-генетичний аналіз доступний лише в деяких медичних лабораторіях, тому є найслабшою ланкою в діагностиці українських пацієнтів.

КТ — широко доступний метод дослідження у всіх регіонах. Натомість не всі хворі на лімфому, які потребують обстеження за допомогою ПЕТ-КТ, можуть його виконати. Сьогодні в Україні існує лише три ПЕТ-КТ центри, які не покривають усю потребу у дослідженні. Крім того, витрати на проведення ПЕТ-КТ лягають на плечі пацієнта. Тому покращення доступу хворих до цього дослідження є тим напрямом, який потребує особливої уваги.

Які основні підходи до вибору оптимальної терапії для пацієнта з лімфоною? Які перспективи розвитку нових підходів у лікуванні лімфом?

— Запорукою успішного лікування є точна діагностика захворювання, адже для різних груп лімфом розроблені певні терапевтичні схеми, які є найбільш ефективними саме для них. Ці схеми входять у міжнародні стандарти лікування хворих з різними видами лімфом, якими користуються у всьому світі. Наприклад, при лімфомі Ходжкіна стандартом лікування 1-ї лінії є хіміотерапія (залежно від стадії хвороби та наявності факторів ризику поєднують 4 або 8 препаратів), у 2-й лінії застосовують моноклональні антитіла проти CD30+ -клітин — препарати нового покоління, які значно підвищують частоту ремісії чи повного одужання серед пацієнтів з лімфоною. Золотим стандартом лікування при В-клітинних лімфомах є імунохіміотерапія, при якій разом з хіміопрепаратами застосовують імунотерапевтичні засоби. Такий підхід дозволяє досягти ремісії або повного одужання близько 70% пацієнтів.

Нині активно розробляють та вивчають нові препарати для лікування лімфом. Загалом у сучасних схемах і підходах до лікування пацієнтів з лімфомами спостерігається тенденція до зменшення частоти застосування хіміопрепаратів, які уражають усі клітини, що діляться, з одночасним збільшенням нових лікарських засобів, так званих таргетних препаратів, дія яких спрямована на клітинну мішень, що робить їх більш специфічними. Поєднання хіміо- й таргетної терапії у пацієнтів з лімфомами дозволяє покращити результати лікування.

Значним проривом у лікуванні онкогематологічної патології є імунотерапія, яка активує власну імунну систему людини та спрямовує її на боротьбу зі злоскісним новоутворенням. Для лікування пацієнтів з лімфомами також широко застосовують аутологічну й аlogenну

трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК). В Україні аlogenну ТГСК проводять лише дітям з онкогематологічною патологією в НДСЛ «Охмадит». Одним із найсучасніших напрямів лікування хворих на лімфому є CAR-T-cell терапія, яка, на жаль, поки недоступна в Україні.

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

— За останні 50 років терапія лімфом в Україні зазнала істотних змін. Так, схеми хіміотерапії при В-клітинних лімфомах повністю замінені на схеми імунохіміотерапії і доступні для більшості пацієнтів в Україні. Імунопрепарати закупляються за державні кошти. У разі нечутливості до 1-ї лінії терапії або розвитку рецидиву

золотим стандартом лікування є аутологічна ТГСК. У цьому напрямі в Україні відбувся значний прорив. До 2000-х рр. в Україні працював лише 1 медичний центр, де проводили трансплантацію кісткового мозку. При потребі 2,5-3,0 тис. трансплантацій одна медична установа виконувала лише 50-60 аутологічних ТГСК, що є дуже низьким показником. Протягом останніх років в Україні відкрито ще декілька центрів, де проводять трансплантацію кісткового мозку. Крім того, стартував пілотний проєкт із запровадження трансплантації, і Національний інститут раку є його учасником. Ми очікуємо, що цей проєкт дасть можливість збільшити кількість аутологічних ТГСК і розпочати проведення аlogenних ТГСК дорослим пацієнтам, які цього потребують.



Лімфома — це не вирок, а захворювання, яке піддається лікуванню. Кожен крок на шляху до одужання супроводжується перешкодами, які самостійно подолати непросто. З метою підтримки пацієнтів із лімфопроліферативними захворюваннями у 2006 р. заснована Всеукраїнська громадська організація (ВГО) «Асоціація допомоги інвалідам та пацієнтам з хронічними лімфопроліферативними захворюваннями». Голова асоціації **Валентина Іванівна Юрчишина** розповіла про основні завдання організації, активні проєкти та перспективні напрями діяльності.

? Розкажіть, будь ласка, про основні напрями діяльності Асоціації допомоги інвалідам та пацієнтам з хронічними лімфопроліферативними захворюваннями. Які проєкти асоціації наразі активні?

— Наша асоціація створена 21 серпня 2006 р., увесь цей час ми поруч із пацієнтами, надаємо їм посильну діагностичну, медичну, психологічну допомогу та підтримку в боротьбі з недугою. Минулого року стартував наш довгостроковий проєкт «Школа «Інформаційний помічник пацієнта», ми змогли його реалізувати у Харкові, Дніпрі, Одесі, Києві, Черкасах. Як і вся робота нашої організації, «Школа «Інформаційний помічник пацієнта» спрямована на широке підвищення обізнаності пацієнтів, їх родичів та небайдужих людей щодо лімфопроліферативних захворювань, своєчасного їх виявлення, правильної діагностики, лікування, можливих ускладнень і реабілітації.

Крім того, велику увагу ми звертаємо на психологічний стан пацієнтів і реконвалесцентів. Хочеться відзначити, що психологічна підтримка необхідна як пацієнту з моменту встановлення діагнозу, під час лікування і згодом, після досягнення ремісії, так і його рідним, у тому числі дітям, для яких хвороба батьків — великий шок. Якщо хворіє мама, у дитини може розвинути депресія, вона опускає руки, вважає, що і з нею може таке трапитися, тож навіщо щось робити, до чогось прагнути. І це страшно. Необхідно, щоб на державному рівні була розроблена і впроваджена висококваліфікована психологічна програма підтримки у всіх медустановах онкогематологічного профілю, були створені реабілітаційні центри.

Асоціація пропагує здоровий спосіб життя, посильну фізичну рухливість, що допомагає і під час, і після лікування, і в період ремісії та корисна всім, хто хоче бути активним, позбутися депресії і страху повернення хвороби. Асоціація допомоги інвалідам та пацієнтам з хронічними лімфопроліферативними захворюваннями (ХЛПЗ) провадить довгостроковий проєкт «Життя у русі», який допомагає відчути радість життя, приплив сил, енергії та натхнення. Відео та фото проєкту розміщені на нашому сайті, Facebook, Youtube- і Telegram-каналах нашої спільноти.

? Які корективи в роботу асоціації внесла нинішня пандемія COVID-19? Які основні проблеми виникли за цей період?

— У сьогоднішніх реаліях ми працюємо в онлайн-режимі, щоб пацієнти не почувалися покинутими. Школа в онлайн-режимі, проведена 27 серпня цього року, стала яскравим свідченням того, що наша організація йде в ногу з часом та дбає про поширення інформованості щодо ХЛПЗ. Сьогодні від доступності знань залежать здоров'я

та життя пацієнта. За вдячними відгуками, що отримуємо від хворих, родичів і лікарів, ми на правильному шляху.

? Які перспективні напрями діяльності асоціації?

— Широка інформативна робота асоціації і надалі буде спрямована на надання посильної діагностичної, медичної та психологічної допомоги й підтримки пацієнтам з лімфомами. Лише спільними зусиллями лікаря, пацієнта і його рідних, близьких та громадських організацій, використовуючи всі сучасні методи діагностики та лікування і **свій внутрішній ресурс**, можна здолати лімфому!

Заходи, спрямовані на підвищення обізнаності пацієнтів, дають їм знання про те, що запорука успіху одна — це активна боротьба за своє здоров'я, а не пасивне очікування лікування. І в цій боротьбі асоціація готова допомогти і допомагає, щоб пацієнти відчували, що вони **не самотні!**

? З якими проблемами стикається український пацієнт, у котрого діагностували лімфому?

— Хочу відзначити низьку онконастороженість лікарів різних спеціальностей, у тому числі сімейних лікарів, отоларингологів, кардіологів та ін. Так, лімфому можна виявити не завжди, але коли у пацієнта скарги утримуються довго, іноді до пів року, потрібно бити на сполох. Таких фактів, коли пацієнт звертається до різних лікарів, перш ніж у нього діагностують лімфому, чимало. Щоб привернути увагу до цієї проблеми, асоціація разом з лікарями відділення онкогематології Національного інституту раку минулого року організувала освітню зустріч із сімейними лікарями. Лікування при лімфомі дороге, і пацієнти іноді відмовляються від нього або відкладають початок через відсутність коштів. При цьому втрачається час і хвороба швидко прогресує. Крім того, пацієнти не знають, які методи діагностики їм належить проходити безкоштовно в тому чи іншому медичному закладі, особливо в регіонах. Це ж стосується і отримання безкоштовних препаратів. Не всі лікарі-гематологи, онкологи інформують пацієнта про ПЕТ-КТ діагностику, яка допомагає виявити вогнища пухлини й оцінити розвиток хвороби або успішність лікування.

? Наскільки доступним є специфічне лікування для хворих із лімфоною?

— Основний тягар витрат на лікування лягає на плечі пацієнта та його рідних. Особливо якщо це інноваційні високоефективні ліки, які допоможуть досягти бажаного результату з меншими побічними ефектами й ускладненнями. Переконана, що специфічне лікування має проводитися лише в спеціалізованих медичних закладах, де працюють висококваліфіковані лікарі та створені необхідні умови для успішної діагностики та лікування хворих. Застосування сучасних лікарських засобів допоможе пацієнту досягти тривалої ремісії чи навіть повністю побороти недугу. За таких умов хворий зможе швидше повернутися до активного життя, здійснювати мрії та долати висоти у професії. Ми сприяємо пацієнтам отримувати допомогу від підприємств, установ, де вони працювали до захворювання, інших небайдужих осіб, розміщуючи на своїх вебсторінках звернення від пацієнтів з необхідними реквізитами, допомагаємо розібратися з алгоритмом дій на шляху від встановлення діагнозу до отримання відповідного лікування, організовуємо консультації лікарів.

Протягом років ми проводили програми підтримки пацієнтів спільно з фармацевтичними компаніями, такими як «Такеда» та Roche. Однак у зв'язку із завершенням

попередніх програм поки що такі проєкти не здійснюються. Закликаємо фармацевтичні компанії до співпраці у відновленні програм підтримки пацієнтів задля здешевлення лікування та якісної діагностики.

Особливу подяку висловлюємо компанії «Такеда» за підтримку інших проєктів нашої асоціації. Сподіваємося і надалі співпрацювати з цією компанією, якій не байдуже страждання хворих.

? Хто підтримує асоціацію в реалізації її проєктів?

— Від імені асоціації хочу широко подякувати всім тим, хто довіряє нам і підтримує у здійсненні освітніх проєктів, зокрема лікарів різних профілів. Особливу подяку хочу висловити нашому провідному онкогематологу — доктору медичних наук, професору Ірині Анатоліївні Крячок, невропатологу Юрію Анатолійовичу Бугайову, психологу Марині Олександрівні Суркіс. Крім того, хочу подякувати компанії «Такеда» за розуміння та підтримку нашого проєкту «Школа «Інформаційний помічник пацієнта». Адже тільки разом ми можемо допомогти пацієнтам пройти успішне лікування, досягти ремісії та повністю одужати!

Бажаю усім міцного здоров'я, посильної фізичної активності, якомога менше стресових ситуацій і великого натхнення для подолання усіх труднощів на шляху до одужання!

З нагоди Всесвітнього дня боротьби з лімфомами за ініціативи ВГО «Асоціація допомоги інвалідам та пацієнтам з хронічними лімфопроліферативними захворюваннями» в онлайн-режимі проведена школа «Інформаційний помічник пацієнта». **І.А. Крячок** розповіла про особливості лімфоми Ходжкіна та неходжкінських лімфом, сучасні методи діагностики та лікування. **Лікар-невропатолог вищої категорії Київської міської клінічної лікарні № 9 Юрій Анатолійович Бугайов** детально зупинився на поліневропатіях у гематологічних хворих. **Практичний онкопсихолог Марина Олександрівна Суркіс** розкрила інший бік хвороби, як вона впливає на емоційне здоров'я людини, та дала практичні поради, що допоможуть пацієнту справитися з переживаннями та страхами.

Учасники вебінару мали унікальну можливість отримати відповіді на запитання від експертів у режимі реального часу. Повне відео вебінару доступне на сторінці асоціації у мережі Facebook, а також на наших інтернет-ресурсах.

Дорогі друзі!

Відвідайте:

- наш сайт — www.lympho.com.ua;
- сторінку Facebook — <https://www.facebook.com/associacia.adiphlpz>;
- Telegram-канал — https://t.me/lympho_patients;
- Youtube-канал — <https://www.youtube.com/channel/UC80196iUQ5MF-F-pXNLALlg>.



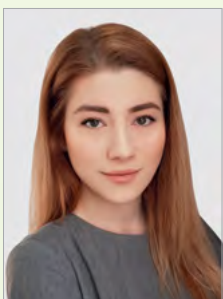
Ви знайдете багато цікавого та корисного для себе. Будемо вдячні усім, хто висловить пропозиції та зауваження з приводу покращення роботи нашої асоціації, а також охочим приєднатися до наших активностей.

Продовження на стор. 10.

Лімфома в Україні: стан проблеми сьогодні та перспективи її вирішення у майбутньому

З нагоди Всесвітнього дня боротьби з лімфомами

Продовження. Початок на стор. 8.



хворих до сучасного обстеження й ефективних лікарських засобів. Детальніше про це розповіла **менеджер проєктів Axios International Валерія Миколаєнко**.

Які існують соціальні проєкти допомоги пацієнтам з лімфомами в Україні?

— Програма допомоги пацієнтам (ПДП) компанії «Такеда» в Україні використовує новітній підхід, що ґрунтується на доступності, для забезпечення розширеного та стабільного доступу до препаратів Адцетрис®/Ентівіо®. ПДП компанії «Такеда» адаптована для задоволення потреб на місцях за допомогою персоналізованої моделі співпраці, у якій вартість лікування препаратами Адцетрис®/Ентівіо® розподіляється між пацієнтами та компанією «Такеда».

Що таке Axios International?

— Axios International — новаторська організація охорони здоров'я з 22-річним досвідом, яка

спеціалізується на наданні інноваційних і надійних рішень, спрямованих на забезпечення доступу до медичних послуг через покращення фізичної та фінансової доступності медикаментів, діагностики та пристроїв. Компанія Axios International розробила та/або впровадила рішення, що забезпечують пацієнтів доступом до лікування у більш ніж 100 країнах світу, і наразі відповідає за управління кількома ПДП компанії «Такеда» у різних країнах світу.

Скільки пацієнтів беруть участь у ПДП в Україні?

— На даний момент до програми залучено 366 пацієнтів, 287 із яких почали своє лікування в рамках програми. Axios International отримує по кілька звернень хворих щомісяця, і з моменту запуску програми кількість пацієнтів постійно збільшується. Ми отримали хороші відгуки від лікарів про ПДП та користь, яку вона забезпечує пацієнтам.

Чи робить компанія «Такеда» в Україні щось іще, окрім цієї ПДП, для покращення доступу до лікування?

— Наші ПДП, мета яких — вирішити проблеми з доступом, пов'язані з платоспроможністю, проводяться паралельно з нашими іншими ініціативами щодо доступу до лікарських засобів. Ці ініціативи вирішують проблеми з доступністю, пов'язані з поінформованістю про захворювання, діагностикою, лікуванням, постійним доглядом і підтримкою пацієнтів. Ми радикально збільшуємо

доступ до лікування складних і рідкісних захворювань через колективні зусилля, спрямовані на зміцнення систем охорони здоров'я, в усіх аспектах роботи з пацієнтом.

Які країни включені в ПДП компанії «Такеда»?

— Компанія «Такеда» дотримується поетапного підходу до розгортання своїх ПДП, проводить їх по всьому світу, включаючи Азію, Африку, Латинську Америку, Близький Схід та Європу. Компанія «Такеда» має на меті поширити програму у майбутньому, залучаючи додаткові країни. Однак ми можемо не мати змоги зробити це у всіх країнах світу.

Яке місце ПДП у стратегії «Доступ до лікарських засобів» компанії «Такеда»?

— ПДП — наріжний камінь ініціативи «Доступ до лікарських засобів» компанії «Такеда», глобального корпоративного проєкту забезпечення та розширення стабільного доступу до інноваційних лікарських засобів для лікування складних і рідкісних захворювань в усіх аспектах роботи з пацієнтом із можливістю незалежного вимірювання.

Мета ПДП — вирішити проблеми з доступом, пов'язані з платоспроможністю, в той час як інші ініціативи у рамках стратегії «Доступ до лікарських засобів» компанії «Такеда» мають на меті вирішити питання поінформованості про захворювання, діагностики, лікування та подальшого догляду.

Історія пацієнтки з лімфоною Ходжкіна

На сьогодні в Україні налічується близько 30 тис. пацієнтів з лімфоною. І в кожного своя історія. Одні сповнені боєм, відчаєм та страхом перед хворобою, інші — надією та очікуванням нового світлого майбутнього. Кожен пацієнт є унікальним, проте усі потребують підтримки, адже немає нічого гіршого, ніж залишитися з недугою сам на сам. Ми спілкувалися з дівчиною, якій діагноз лімфома Ходжкіна був встановлений у юному віці. У ході розмови вражала її сміливість та бажання допомогти іншим пацієнтам. В історії дівчини червоною ниткою проходять усі проблеми, з якими стикаються майже усі хворі на лімфому в Україні. Це інший бік хвороби, який часто знаходиться поза увагою лікарів.

Віг перших симптомів до встановлення діагнозу

Зараз складно сказати, які ознаки були першими симптомами хвороби. Ще у вересні 2014 р. мене почав турбувати дуже сильний свербіж у ділянці гомілок, а пізніше — ліктів. Часто після того, як я почесала шкіру, залишалися пухирі, які самостійно зникали. Я пов'язувала це з алергічною реакцією на панчохи або щось інше, але аж ніяк зі зловисним захворюванням. Крім цього, при вживанні невеликої кількості алкоголю (не більше одного келиха вина) я дуже п'яніла, чого не було раніше. Про такі ж симптоми говорили й інші хворі на лімфому, з якими я познайомилася пізніше. Через деякий час я почала відчувати постійну втому, яка не минала після тривалого відпочинку. Часто після сну з'являлися набряки. Подруги неодноразово зауважували мій втомлений вигляд. При цьому свербіж також не зникав. Згодом на шиї збільшився лімфатичний вузол, який за розміром був як горошина. Вважала це реакцією організму на звичайну застуду.

У квітні 2015 р. у мене підвищилася температура тіла без будь-яких інших симптомів. Ще через деякий час помітно збільшилися ЛВ шиї та біля ключиці, під нижньою щелепою. Вони були безболісними, щільними, але через них шию набула форми трикутника. Я звернулася до сімейного лікаря. Той запідозрив у мене інфекційне захворювання і призначив антибіотики. Навіть висока швидкість осідання еритроцитів (89 мм/год) не насторожила лікаря, він пов'язав це з помилкою лабораторії, а не з моїм станом здоров'я. З результатами повторних аналізів я звернулася до іншого спеціаліста, який терміново направив мене на додаткові обстеження (у тому числі КТ). Через 2,5 місяця після появи явних симптомів дізналася свій діагноз — лімфома Ходжкіна, ІІа стадія. Раніше про таку хворобу я й не чула.

Одразу після встановлення діагнозу я не хотіла ділитися своїми проблемами з оточуючими, відчувала сором за те, що хвора.

Проблеми, про які не можна мовчати

Найпершою проблемою, з якою я зіткнулася, було те, що лікарі не одразу направили мене на консультацію до гематолога чи онколога, а симптоми пов'язували з іншими хворобами, зокрема з інфекційним мононуклеозом. Мене направляли до різних спеціалістів, через що я втратила дорогоцінний час.

Далі були нові проблеми. Першу лінію терапії я отримала у своєму місті. Уже зараз знаю, що перед лікуванням необхідно виконати ПЕТ-КТ, щоб оцінити поширеність хвороби. Але на той час мені навіть не розказали про таке обстеження. І лише через 3 міс після закінчення 4 курсів хіміотерапії та 20 сеансів променевої терапії я пройшла ПЕТ-КТ, яка показала ураження більшої кількості ЛВ, ніж було виявлено на КТ.

Одразу після встановлення діагнозу я не хотіла ділитися своїми проблемами з оточуючими, відчувала сором за те, що хвора. Мені було 23 роки, і я не мала змоги оплатити своє лікування. Але завдяки підтримці родини вдалося це зробити. Проте через деякий час знадобилося провести 2-гу лінію терапії, у кілька разів дорожчу, а усі сімейні заощадження були витрачені на попереднє лікування. Тоді не стало місця сорому, і я з небайдужими людьми почали шукати допомогу всюди, де можливо: соціальні мережі, представники органів державної влади, фонди. Здивувало те, що в Україні нема фондів, які б здійснювали підтримку дорослих пацієнтів з лімфоною. Навіть ті фонди, які допомагають пацієнтам з таким діагнозом, відмовлялися, тому що я уже досягла повноліття.

Здивувало те, що в Україні нема фондів, які б здійснювали підтримку дорослих пацієнтів з лімфоною.

Щоб зібрати необхідну суму, знадобилося кілька місяців, адже без цього неможливо було почати лікування. У жовтні 2016 р. я отримала 2-гу лінію терапії. Але й тут не обійшлося без проблем. Після внутрішньовенного застосування препаратів заліза у мене значно підвищився рівень феритину, через що довелося відкласти трансплантацію кісткового мозку. Поки ми боролися з однією проблемою, стався рецидив. Завдяки підтримці фармацевтичної компанії «Такеда» я отримала 3-ю лінію терапії препаратом Адцетрис®, і мені провели трансплантацію кісткового мозку. Відтоді минуло уже 2 роки ремісії.

Коли у мене збільшилися ЛВ, я особливо не переймалася. Думала: прийму ліки і все мине. Після встановлення діагнозу мене охопила паніка. У свої 23 роки я не розуміла, з чим зіткнулася. Раніше я лише чула про хіміотерапію, і найбільше мене хвилювало, як це дівчині жити без волосся... Перед першим курсом хіміотерапії дуже хвилювалася, навіть приймала заспокійливі препарати. Але усе виявилось не так страшно, як здавалося. Так, це тяжко, але з цим можна справитися.

У свої 23 роки я не розуміла, з чим зіткнулася.

Про підтримку

У цей нелегкий період найбільше мене підтримала мама. Вона завжди була поряд і робила все можливе, щоб я швидше одужала. Не уявляю, як би я справилася з хворобою без її підтримки.

Також мені дуже допомогла ВГО «Асоціація допомоги інвалідам та пацієнтам з хронічними лімфопроліферативними захворюваннями», яка надавала соціальну, психологічну та інформаційну допомогу. Організація постійно проводить зустрічі з пацієнтами, де кожен може поділитися своїм досвідом, отримати підтримку чи підтримати іншого. Часто запрошують лікарів різних спеціальностей (у тому числі неврологів, психологів тощо), які розповідають про різні аспекти терапії при лімфомі та її наслідки, обґрунтовують важливість подальшої реабілітації.

Для пацієнта з лімфоною важливо відчувати підтримку з боку медичних працівників. Зараз я з упевненістю можу сказати, що людині легше наважитися на хіміотерапію (навіть на 6 курсів), якщо лікар доступно розкаже про хворобу та аргументує необхідність такого лікування.

Коли людина вперше стикається з недугою, життя зазнає кардинальних змін: з'являється багато страхів, змінюються оточення та коло спілкування, погляди та пріоритети. У такій ситуації важливо не втратити себе, і в цьому допомагає робота із психотерапевтом.

Зараз мені вдалося повернутися до повноцінного життя. Через пів року після трансплантації кісткового мозку я знову пішла на роботу, яка повернула мене у звичний ритм. Тепер ретельно стежу за станом свого здоров'я, інколи контрольно перевіряю ЛВ на шиї.

Хочу звернутися до пацієнтів, які зіткнулися з цією хворобою: головне — не боятися. Лікування займе невеликий проміжок часу, після якого все стає на свої місця. У наш час багато онкологічних і гематологічних захворювань піддаються лікуванню. Важливо не мовчати. Потрібно дізнаватися більше інформації, говорити про свою проблему, бо завжди знайдуться небайдужі люди, які допоможуть.

Варто сказати, що за останні роки в Україні вдалося досягти певного успіху у лікуванні хворих на лімфому. Стали доступніші сучасні методи обстеження, зареєстровано нові лікарські засоби, набув поширення тренд не мовчати про свої проблеми, а активно шукати підтримки й боротися за своє життя. Ще низка проблем залишаються невирішеними. Однак рухаючись в одному напрямку навіть повільними темпами, можна досягти поставленої мети.

Підготувала Ілона Цюпа



Philip Jonsson, Andrew L. Lin, Robert J. Young та ін.

Геномні кореляції прогресування захворювання та відповіді на лікування при гліомах

Проспективна характеристика

Гліоми – клінічно різноманітна група первинних пухлин головного мозку. Мутації метаболічних генів ізоцитратдегідрогенази (IDH) 1 і 2 та спільну делецію плечей хромосом 1p і 19q стратифікують на прогностично різні підгрупи, і тому вони нещодавно були включені до класифікації дифузної гліоми Всесвітньої організації охорони здоров'я (BOOЗ) [2, 6]. За молекулярним патогенезом гліоми з мутаціями IDH дикого типу (IDH-WT) відрізняються від IDH-мутантних гліом і є більш агресивними [7]. Однак значна клінічна неоднорідність існує в межах усіх молекулярних підгруп дифузної гліоми дорослих.

На сьогодні молекулярні атрибути рецидивуючих гліом залишаються менш вивченими. Специфічні відхилення в ключових генах і шляхах, що зумовлюють агресивні клінічні фенотипи та відповідь на лікування, залишаються в основному не вивченими у пацієнтів з гліомою.

Проведено проспективне дослідження молекулярних змін у 923 пацієнтів з гліомою та інтегровано ці геномні дані з клінічними та лікувальними фенотипами, щоб виявити геномні аберації, пов'язані з певними клінічними проявами, еволюцією геному впродовж лікування та відповіддю на терапію.

Матеріали та методи Характеристика пацієнтів

1004 зразки пухлин та відповідного контролю були отримані від 923 дорослих пацієнтів, які пройшли проспективне геномне профілювання в рамках свого звичайного лікування з липня 2013 по липень 2017 р.

Гліоми класифікували, використовуючи Класифікацію пухлин центральної нервової системи BOOЗ (2016) [6]. Інтегрований діагноз був встановлений шляхом включення гістологічних особливостей пухлини та її визначальних молекулярних особливостей. Десять пухлин не були класифіковані. Клінічні дані усіх пацієнтів включали: 1) дату встановлення початкового діагнозу; 2) дату смерті пацієнта та/або дату останнього контакту; 3) хірургічні втручання; 4) лінії системного лікування та променевої терапії; 5) дату першого прогресування, визначену за критеріями RANO.

Для 392 (88%) із 447 зразків пухлин пацієнтів з олигодендрогліомами 2 та 3 ступенів за класифікацією BOOЗ, астроцитомами 2 та 3 ступенів за BOOЗ, IDH-мутантними гліобластомами (GBM) були доступні дані «дохірургічної» магнітно-резонансної томографії (МРТ), яка включала ділянку посилення контрасту. Рентгенологічну відповідь також визначав нейрорадіолог (R.J.Y.) без знання геномної інформації та клінічної історії. Об'ємний аналіз проводили за допомогою iNtuition 4.4.13 (TeraRecon, Фостер-Сіті, Каліфорнія). За критеріями відповіді на лікування визначено прогресування захворювання (збільшення об'єму пухлини більш ніж на 25%, що підсумовується по всіх ураженнях), стабілізацію (ріст менше ніж 25%), часткове регресування (зменшення пухлини від 25 до 85%) і майже повне регресування (об'єм пухлини зменшився щонайменше на 85%). Вживаність без прогресування розраховували з моменту хірургічної операції з використанням критеріїв RANO [11].

ДНК пухлини отримували із парафінових блоків зразків пухлини, зафіксованої у формаліні (FFPE). Нормальну ДНК екстрагували з мононуклеарних клітин периферичної крові, яка відповідала пацієнту. Зразки пройшли секвенування в середовищах, сертифікованих CLIA, з використанням платформ секвенування MSK-IMPACT (n=837) або FoundationOne (n=167). Для виявлення спільного видалення плечей хромосом 1p та 19q у зразках, секвенованих на MSK-IMPACT, алелеспецифічний аналіз числа копій ДНК-коду проводили за допомогою FACETS (www.github.com/mskcc/facets, версія 0.3.9). Спільне видалення підтверджували, якщо в зразку було втрачено принаймні 75% обох плечей хромосом. Подібним чином для виявлення одночасного посилення хромосоми 7 та втрати хромосоми 10 будь-який зразок, що містить принаймні 90% кожної ураженої хромосоми, вважався зміненим, і всі визначення були перевірені вручну на предмет точності.

Патогенні та ймовірні патогенні варіанти були ідентифіковані у всіх пацієнтів за даними секвенування з MSK-IMPACT за допомогою методики, яку описано раніше [16]. Усі пацієнти були анонімізовані до аналізу, за винятком 32 осіб, які дали згоду на ідентифікований аналіз зародкових ліній, чий патогенний або ймовірні патогенні варіанти були виписані в їх електронній медичній картці клінічними генетиками та направлені на генетичне консультування.

Геномні варіанти класифікували як онкогенні або ймовірно онкогенні за такими критеріями: 1) анотація

з OncoKB (www.github.com/oncokb/oncokb-annotator, листопад 2017 р.); 2) аналіз повторних мутацій у загальній кількості 3130 зразків гліоми [19, 20]. Якщо не зазначено інше, усі аналізи, описані в цьому документі, використовують лише варіанти, які вважаються онкогенними або ймовірно онкогенними відповідно до цих критеріїв.

Мутаційні профілі визначали з використанням однонуклеотидних мутацій для будь-якого зразка, що перевищує або дорівнює п'яти соматичним мутаціям, за допомогою методу виявлення частки мутацій, пов'язаних із відомими мутаційними профілями [21], застосовуючи спеціальний алгоритм (www.github.com/mskcc/mutation-signatures).

MGMT-метилування оцінювали у зразках первинних або рецидивуючих пухлин (хірургічно видалених) за стандартними процедурами клінічного тестування в середовищах, сертифікованих CLIA. Більшість зразків пройшли місцеву оцінку в Memorial Sloan Kettering Cancer Centre або шляхом піросеквенування чи специфічної для метилування полімеразної ланцюгової реакції у режимі реального часу після перетворення бісульфіту натрію.

Результати

Для виявлення геномних змін, що лежать в основі агресивного та рецидивуючого захворювання, проведено проспективне секвенування 1004 пухлин у 923 пацієнтів із гліомою. Когорта включала 355 IDH-позитивних (IDH1 R132, IDH2 R140/R172) та 649 пухлин IDH-WT, класифікованих на основі гістології та молекулярних особливостей відповідно до рекомендацій BOOЗ (2016) [6].

Вивчаючи специфічні відмінності між пухлинами IDH-WT (80 та 420 первинних пухлин 2/3 та 4 ступеня; 12 та 106 рецидивних пухлин 2/3 та 4 ступенів відповідно), можна відзначити, що зміни CDKN2A/B, PTEN та TP53 частіше зустрічаються при хворобі вищого ступеня (4 ступеня) незалежно від того, була пухлина первинною чи рецидивом. Навпаки, зміни NF1 та RPTN11 були більш поширені при рецидивах пухлини нижчого ступеня (2 та 3 ступенів; P<0,05). Серед мутантних пухлин IDH істотні відмінності мали місце переважно серед менш часто змінених генів (менше 15% випадків в обох підгрупах).

На момент встановлення діагнозу не було зв'язку між наявністю патогенної альтерації зародкової лінії та віком чи патологічним ступенем (25/167, 15/153 та 61/432 пухлин 2, 3 та 4 ступенів відповідно; P=0,3) або статусом IDH (38/265 проти 65/499 у IDH-мутантних пухлин і пухлин дикого типу відповідно P=0,7).

У сукупності результати вказують на те, що зміни ефекторів прогресування клітинного циклу пов'язані з поганим прогнозом у 1p19q-інтактних гліомах нижчого ступеня, незалежно від статусу IDH, а також із молекулярним прогресуванням і трансформацією в мутантній підгрупі IDH.

Онкогенні мутації BRAF були у 29 зразках (2% когорти дослідження), автори детальніше дослідили геноміку та клінічну відповідь цих пацієнтів. Частота й розподіл мутацій, що активують BRAF, у досліджуваній когорті здебільшого відповідала іншим сучасним когортам. Як мономерсигнальні мутації V600E [30], так і рідкі мутації BRAF, не пов'язані з V600 [31], виникали залежно від гістології. Мутації BRAF V600 розвивалися клонально і майже винятково в атипичних GBM IDH-WT з епітеліоїдними гістологічними ознаками, як нещодавно повідомлялося [32], або високоякісних пухлинах, що виникли внаслідок уражень нижчого ступеня (17 з 17 таких пухлин). Навпаки, прототипові GBM IDH-WT мали поєднання в основному субклональних V600 та не-V600 онкогенних мутацій BRAF (G466, G469 та L597; n=5 з 10) [33].

Сім пацієнтів з BRAF-V600E позитивними гліомами лікували за допомогою спрямованої MAPK терапії (RAF, MEK, ERK або RET). З них чотири пацієнти мали часткову або майже повну відповідь (тривала від 9 до 41 місяця), тоді як двоє – стабілізацію як найкращу відповідь. Один пацієнт з мутацією BRAF V600 після початку лікування мав

BRAF V600E пухлину, яка негайно прогресувала. Ця субклональна мутація BRAF була ідентифікована в діагностичному зразку, отриманому за роки до лікування, і не виявлена у другому зразку, отриманому безпосередньо перед комбінованим лікуванням інгібітором RAF + MEK.

Однак примітно, що метастази в хребті, які не реагували на введення інгібіторів RAF, мали гомозиготну делецію CDKN2A, відсутню в чутливих до лікуваннях ураженнях. Зміни CDKN2A раніше були пов'язані зі зниженою відповіддю на лікування RAF інгібіторами BRAF V600 позитивних меланом [34].

Ці дані вказують на те, що спектр алелів, які активують BRAF, змінюється залежно від підтипу гліоми, що мутації BRAF можуть виникати субклонально, обмежуючи відповідь на терапію інгібіторами RAF.

Обговорення

Дифузна гліома – це група захворювань зі значною молекулярною та клінічною гетерогенністю, при якій поєднуються нові терапевтичні підходи. Проведено інтегрований клініко-геномний аналіз гліом, щоб виявити зв'язок між соматичними та зародковими змінами й ключовими клінічними фенотипами. Наші дані свідчать, що набуті мутації в ефекторах прогресування клітинного циклу можуть лежати в основі злоскісного прогресування при астроцитомах низького ступеня диференціації. Ці зміни були спеціальними для астроцитом, виникли незалежно від статусу IDH і відсутні в 1p19q видалених пухлин. Ці дані підтверджують результати нещодавніх ретроспективних досліджень, у яких припускали, що втрата гена *CDKN2A* пов'язана з коротшою загальною виживаністю пацієнтів з астроцитомами [37–39]. Наші дані також дозволяють припустити, що набуття змін клітинного циклу у рецидивних астроцитомах пов'язане з розвитком специфічного фенотипу, зокрема посилення контрастності МРТ. Більше того, набуття цих змін, схоже, пов'язане з переходом від неактивної до злоскісної форми та зумовлює поганий прогноз, незалежно від ступеня диференціації рецидивуючої пухлини.

Алкілувальні агенти TMZ та BCNU/CCNU найбільш широко використовуються для лікування дифузної гліоми у дорослих. Автори виявили гіпермутацію, пов'язану з терапією алкілувальними препаратами, у 22% рецидивів пухлин [8, 10, 40], як у низько-, так і у високодиференційованих пухлинах з мутаціями IDH і без них.

У сукупності ці дослідження, незважаючи на обмежений обсяг вибірки, дозволяють припустити, що аберації клітинного циклу можуть бути предиктивним біомаркером схильності до гіпермутації, спричиненої лікуванням, у деяких гліомах.

Інтегруючи фенотипи лікування з даними щодо мутацій, ми виявили два підтипи BRAF-позитивних гліом. Звичайні GBM демонстрували субклональні мутації BRAF, включаючи V600 та відомі онкогенні не-V600 мутації. Мутації BRAF в атипичних GBM епітеліоїдного походження або ті, що виникають як злоскісне прогресування низькодиференційованих пухлин, завжди були клональними мутаціями BRAF V600. Загалом відмінності у типі та клональності онкогенних мутацій BRAF у гліоми свідчать про те, що вони можуть відігравати різну роль у патогенезі таких пухлин та відображати різну терапевтичну чутливість. Більш широко ці висновки свідчать про те, що підбір терапії, спрямованої на генотип, може вимагати глибшого розуміння того, як на клінічну відповідь впливає не тільки наявність чи відсутність сенсibilізуючої зміни, але і її алелеспецифічна біологія, клональність та мутаційний контекст.

Геномний ландшафт первинних гліом широко охарактеризований. Проте використання проспективної молекулярної характеристики в лікуванні гліом обмежується багатьма факторами. Привертає увагу відсутність масштабних молекулярних даних, інтегрованих із клінічними даними та фенотипами лікування. Автори сподіваються, що подальші функціональні дослідження, поєднані спільними зусиллями щодо обміну даними [22, 41], прискорять розкриття клінічної та терапевтичної складності гліоми.

Список літератури знаходиться в редакції.

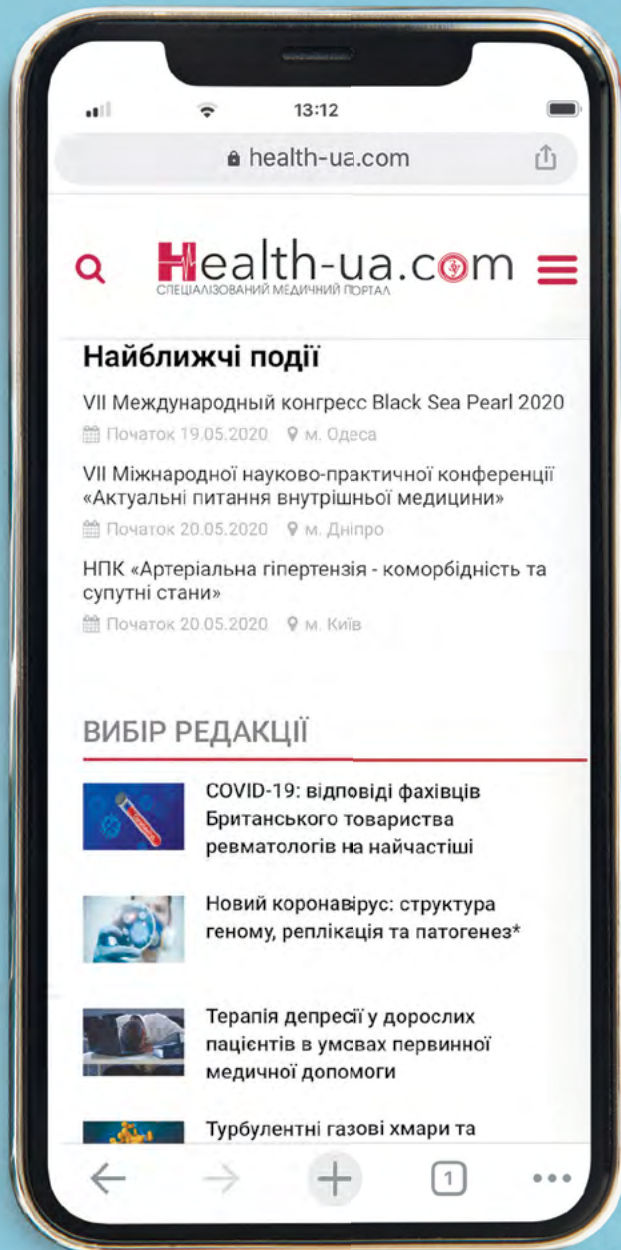
Clin Cancer Res. 2019 Sept 15; 25(18): 5537-5547.

doi:10.1158/1078-0432.CCR-19-0032.

Реферативний переклад з англ. **Назара Лукавечького**



health-ua.com
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ



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



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

Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України
О.Я. Бабак, д. мед. н., професор, Харківський національний медичний університет
Ю.В. Вороненко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика
Д.Ф. Глузман, д. мед. н., професор, завідувач відділу імуноцитохімії та онкогематології Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України
І.І. Горпинченко, д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології
Д.І. Заболотний, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України»
Д.Д. Іванов, д. мед. н., професор, завідувач кафедри нефрології та нирковозамісної терапії НМАПО ім. П.Л. Шупика
О.О. Ковальов, д. мед. н., професор, завідувач кафедри онкології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»
В.М. Коваленко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України
О.О. Колесник, д. мед. н., Національний інститут раку
В.В. Корпачов, д. мед. н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
І.І. Лісний, д. мед. н., завідувач науково-дослідного відділення анестезіології та інтенсивної терапії Національного інституту раку
В.Г. Майданик, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця
Б.М. Маньковський, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика
Ю.М. Мостовой, д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
В.І. Паньків, д. мед. н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії та трансплантації ендокринних органів і тканин
О.М. Пархоменко, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України
Н.В. Пасєнікова, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
В.В. Поворознюк, д. мед. н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу
Е.О. Стаховський, д. мед. н., професор, завідувач науково-дослідного відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку
І.М. Трахтенберг, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач лабораторії промислової токсикології та гігієни праці ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»
М.Д. Тронько, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
Ю.І. Фещенко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
Н.В. Харченко, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика
В.І. Цимбалюк, д. мед. н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України
В.П. Черних, д. фарм. н., д. хім. н., професор, член-кореспондент НАН України
В.Ф. Чехун, д. мед. н., професор, академік НАН України, директор Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України
А.А. Шудрак, д. мед. н., Національний інститут раку

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

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

Видавництво ТОВ «Рекламна агенція «Медичні видання»

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Ігор Іванченко**

Адреса для листів:

вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123.

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

Контактні телефони:

Редакція **(044) 364-40-12**

Відділ маркетингу **(044) 364-40-16**

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

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

Замовлення № 220102020.

Наклад **12 000** прим.

Юридично підтверджений наклад.

Свідоцтво KB №14880-3851Р від 15.01.2009 р.

Передплатний індекс: 37634

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

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

Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.

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

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

А.А. Ковалев, д. мед. н., профессор, заведующий кафедрой онкологии ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», эксперт МЗ по специальности «Онкология»; **Т.В. Святенко**, д. мед. н., профессор кафедры дерматологии и венерологии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», эксперт МЗ по специальности «Дерматология и венерология»

Основные проблемы онкодерматологии в Украине и пути их решения

Заболеваемость меланомой, эпителиальным раком кожи и редкими опухолями нейроэндокринного и лимфоидного происхождения продолжает расти, а затраты на диагностику и лечение этих болезней ложатся тяжелым бременем на общество. Причиной роста кожных заболеваний во всем мире является избыточное ультрафиолетовое облучение и старение населения. Немалую роль играют профессиональные факторы и генетическая предрасположенность, которые, по некоторым оценкам, обуславливают около 20% всех случаев опухолей кожи.

В Центральной Европе заболеваемость меланомой выросла с 1-3 случаев на 100 000 населения в 1950 г. до 40 случаев на 100 000 населения в 2019 г. Аналогичный рост заболеваемости и отсутствие тенденции к обратному развитию происходит среди «белого» населения во всех странах мира (рис. 1).

В отличие от повышения заболеваемости, смертность от меланомы постепенно выходит на плато (рис. 2), что обусловлено появлением новых эффективных методов лечения, которые резко увеличили расходы на здравоохранение. Уже сегодня затраты на лечение одного пациента при меланоме I и II стадии составляют 1200 долларов США, а при III и IV стадии превышают 80 000 долларов США. Общие расходы на лечение базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи в 2010 г. в США составили 4,8 млрд долларов. Очевидно, что большинство стран с развивающейся экономикой и дефицитом ресурсов здравоохранения позволить себе такие расходы не могут.

Важной проблемой в онкологии стала кожная токсичность, частота которой резко повысилась после начала широкого применения химиотерапии, таргетных и иммунных препаратов. Нередко дерматологические осложнения во время терапии рака являются не только причиной ухудшения качества жизни больных, но могут привести к отмене противоопухолевого лечения и повлечь за собой долгосрочную выживаемость пациентов.

В последнее десятилетие продолжают усложняться методы локорегионарного и хирургического лечения рака кожи, изменяются стандарты адъювантной и системной терапии меланомы, которые зависят от новых молекулярных классификаций, прогностических и предиктивных маркеров.

В настоящее время в странах Евросоюза существуют три модели оказания дерматоонкологической помощи больным раком кожи:

- 1) диагностику и лечение проводят квалифицированные дерматологи, имеющие дополнительную онкологическую специализацию и соответствующий медицинский сертификат (Германия, Франция, Чехия, Сербия);
- 2) диагностику и лечение опухолей кожи осуществляют и онкологи, и дерматологи (страны Средиземноморья);
- 3) диагностику кожных заболеваний проводят дерматологи, хирургическое лечение — хирурги и пластические хирурги, системную терапию — клинические онкологи (Великобритания, Скандинавия и большинство стран Восточной Европы, включая Украину).

Особенностью лечения онкодерматологических больных в Украине является фрагментированный характер помощи, отсутствие коммуникации и обмена информацией между разными специалистами, использование различных протоколов и руководств, нарушение регистрации пациентов, что ведет к искажению государственной статистики в Национальном канцер-регистре. В целом следует признать, что медицинские учреждения, занимающиеся лечением рака кожи

в Украине, сегодня не сотрудничают, а конкурируют между собой, увеличивая объем не свойственных им услуг. Это приводит к нарушению стандартов и снижению качества оказания помощи пациентам.

Мы видим главные проблемы и направления развития онкодерматологии, которым в нашей стране необходимо уделять наибольшее внимание:

- первичная профилактика меланомы и рака кожи (контроль факторов риска);
- вторичная профилактика рака кожи (скрининг и ранняя диагностика);
- третичная профилактика опухолей кожи (профилактика рецидива, в том числе за счет проведения адъювантной терапии);
- соблюдение стандартов хирургического лечения меланомы и немеланомных опухолей кожи;
- доступность современной паллиативной терапии;
- организация и эффективное функционирование мультидисциплинарной команды на базе специализированных центров лечения больных с опухолями кожи;
- обучение и дополнительная специализация;
- развитие теледерматологии во время пандемии COVID-19.

Первичная профилактика рака кожи (снижение заболеваемости путем контроля факторов риска)

Поскольку основным фактором риска развития меланомы является избыточное облучение ультрафиолетом, основные меры первичной профилактики должны быть направлены на уменьшение воздействия солнечных лучей. Следует различать преднамеренное и непреднамеренное ультрафиолетовое облучение. К первому типу воздействия относится «загар для загара» под открытыми лучами солнца как в летнее, так и в зимнее время, а также посещение соляриев. К непреднамеренным ожогам кожи ультрафиолетом относится профессиональное облучение при длительной работе на открытом солнце, а также случайные ожоги, связанные с образом жизни (отдых в жарких странах в зимнее время, путешествия по миру, занятия спортом на открытом воздухе).

Дополнительными факторами риска при избыточном ультрафиолетовом облучении являются тип кожи по Фитцпатрику (светлая кожа и склонность к солнечным ожогам), фенотипические особенности кожи (более 50 родинок на всем теле), семейная история меланомы, иммунодефицит, обусловленный иммуносупрессией после трансплантации костного мозга или солидных органов, а также ВИЧ-инфекция.

К коканцерогенам относятся антибиотики, блокаторы β-адренорецепторов, бензодиазепины и некоторые психотропные лекарственные средства, которые имеют сродство к меланину и повышают чувствительность кожи к солнечному свету. Коканцерогенами являются также никотин и алкоголь, которые

повышают продукцию меланоцитстимулирующего гормона гипофиза, а также экзогенные и эндогенные гормоны у женщин, вызывающие гиперпигментацию кожи на фоне приема пероральных контрацептивов и повышающие риск развития меланомы.

Аутосомно-рецессивное кожное заболевание, обусловленное мутациями в TMC6/EVER1 или TMC8/EVER2, делает пациентов чрезвычайно восприимчивыми к инфицированию вирусом папилломы человека (ВПЧ), в связи с чем на участках тела, подверженных воздействию солнца, развиваются предраковые кожные поражения и плоскоклеточная карцинома. Приблизительно 90% всех случаев плоскоклеточного рака кожи ассоциированы с ВПЧ 5 и 8 типа, однако эти пациенты пока еще не входят в программу профилактической вакцинации против ВПЧ.

Главной инициативой служб общественного здоровья должны стать мероприятия по ограничению воздействия ультрафиолета, особенно в детском и подростковом возрасте. Это может быть образовательная программа, направленная на родителей и взрослое население, которым следует донести необходимость разумных комбинаций методов защиты, включая пребывание в тени, ношение солнцезащитной одежды и солнцезащитных очков с фильтром от ультрафиолетовых лучей, а также регулярное использование солнцезащитных кремов широкого спектра действия с высоким SPV, обеспечивающих защиту от А- и В-лучей.

Современные солнцезащитные кремы должны отвечать определенным требованиям: поглощать лучи в широком диапазоне, быть устойчивыми к свету, нагреванию, действию воды, не проникать через роговой слой кожи, не вызывать раздражение, не быть генотоксичными, канцерогенными и не влиять на репродуктивную систему человека. Однако солнцезащитные кремы следует уметь правильно использовать и знать, что они являются лишь вспомогательными средствами защиты ограниченных непокрытых участков тела в течение короткого времени. Необходимо рассеять ложные иллюзии, что одно только использование солнцезащитных кремов во время принятия солнечных ванн способно надежно защитить от развития меланомы и немеланомных типов рака кожи.

Задачами служб общественного здравоохранения должен быть контроль за обеспечением защиты детей от солнца в школах, на игровых площадках, в спортивных сооружениях, а также взрослого населения на открытых рабочих местах в некоторых видах производства.

Проводя профилактическую защиту от избыточного воздействия ультрафиолетового излучения, важно учитывать, что ультрафиолет оказывает также положительное влияние на человека, улучшая настроение, нормализуя сон, снимая стресс и сезонную депрессию, а также поддерживая синтез витамина D, который участвует во многих



А.А. Ковалев



Т.В. Святенко

биохимических процессах, в том числе предотвращает развитие рака прямой и ободочной кишки.

Вторичная профилактика рака кожи (выявление рака на ранней стадии)

Несмотря на то что меланомы и немеланомные опухоли кожи относятся к легко доступным для осмотра формам рака, в Украине более чем в половине случаев они выявляются на поздних стадиях, что ухудшает долгосрочные результаты и увеличивает затраты на лечение.

Существуют две стратегии вторичной профилактики — скрининг и ранняя диагностика. Лучшей стратегией раннего выявления меланомы и других опухолей кожи является осмотр пациента опытным дерматологом, использующим обычные (дерматоскопия) и инновационные методы диагностики. Однако следует учесть, что ни в одной из стран Евросоюза специалисты-дерматологи не занимаются скринингом, поскольку не могут осмотреть два раза в год не только всю популяцию, но даже пациентов группы риска.

Наиболее оправдавшей себя оказалась двухступенчатая модель скрининга рака кожи, которая успешно реализована в Германии и в виде пилотного проекта по инициативе кафедры онкологии Запорожской медицинской академии последипломного образования МОЗ Украины сегодня внедряется в г. Запорожье.

Важным шагом при реализации региональной программы скрининга является повышение мотивации населения и осведомленность участников об особенностях онкологических заболеваний кожи. Для этого необходимо регулярно проводить обучение населения в «школах дерматолога» с демонстрацией фотографий доброкачественных, пограничных и злокачественных поражений кожи. Важным элементом скрининга является адаптированная анкета, которую потенциальный участник программы может получить в медицинском центре, у семейного врача или по почте.

Анкета включает следующие вопросы:

- тип кожи у данного человека;
- наличие солнечных ожогов в анамнезе;
- наличие/отсутствие родинок;
- наличие/отсутствие веснушек;
- анамнез семейной меланомы.

Анкета, которая предлагается для заполнения участнику скрининга.

Раздел 1. Какой у вас тип кожи?

Характеристика кожи	Тип кожи	Степень риска
Черная кожа	I	Нет
Коричневая кожа	II	Нет
Белая или оливковая кожа, которая всегда загорает и никогда не сгорает (нет солнечных ожогов)	III	1
Белая кожа, которая легко загорает и редко возникают солнечные ожоги	IV	2
Белая кожа, которая сначала сгорает (солнечные ожоги) и загорает с трудом	V	3
Белая кожа, которая никогда не загорает и всегда сгорает	VI	4

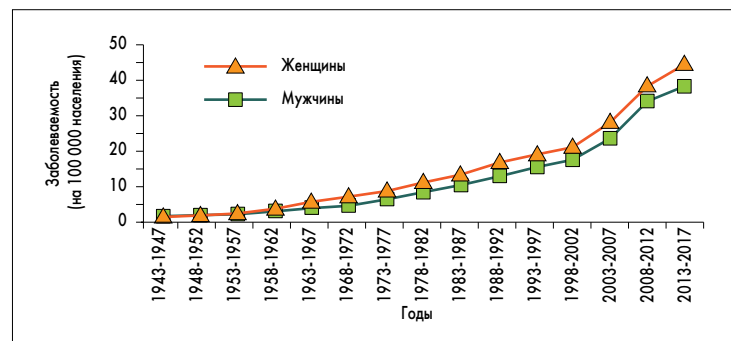


Рис. 1. Общая заболеваемость меланомой кожи среди мужчин и женщин за 1943-2017 гг. (данные взяты из свободно доступного Датского онкологического регистра, <https://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/english/frame.asp>)

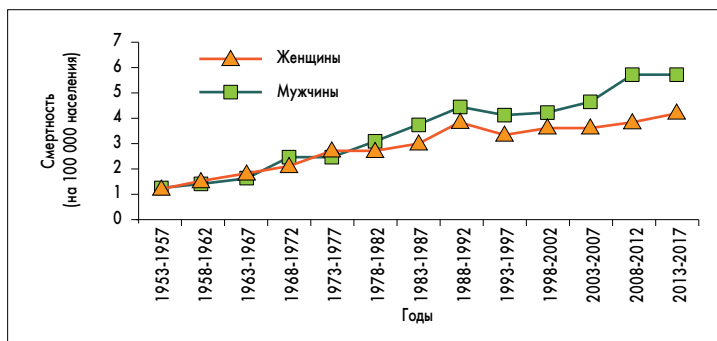


Рис. 2. Общая смертность от меланомы кожи у мужчин и женщин за 1953-2017 гг. (данные взяты из свободно доступного Датского онкологического регистра, <https://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/english/frame.asp>)

Продолжение на стр. 14.

А.А. Ковалев, д. мед. н., профессор, заведуючий кафедрой онкологии ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», эксперт МЗ по специальности «Онкология»;
Т.В. Святенко, д. мед. н., профессор кафедры дерматологии и венерологии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», эксперт МЗ по специальности «Дерматология и венерология»

Основные проблемы онкодерматологии в Украине и пути их решения

Продолжение. Начало на стр. 13.

Раздел 2. Какой у вас натуральный цвет волос?

Цвет волос	Степень риска
Черный/темный или светло-коричневый	1
Белокурый/светлый	2
Рыжий/рыжеватый	3
Другой	4

Раздел 3. Есть ли у вас веснушки и какие?

Количество веснушек	Степень риска
Нет веснушек	1
Несколько веснушек только на одной или двух частях тела	2
Умеренные веснушки	3
Много крупных веснушек размером обычно больше 2 мм на лице, предплечье и верхней части спины	4

Раздел 4. Сколько родинок диаметром 2 мм или больше у вас на коже?

Локализация на теле	Количество			
	Нет	1-5	6-10	Больше
Голова и шея				
Тело				
Руки и кисти				
Ноги и ступни				

Раздел 5. В целом, как вы думаете, много ли у вас родинок?

Количество родинок	Степень риска
Нет родинок	0
Несколько родинок	1
Умеренное количество родинок	2
Много родинок	3

Раздел 6. Были ли у вас родственники с меланомой?

Да	3
Нет	1
Не знаю	

Раздел 7. Если да – у кого из ваших родственников была меланوما?

Родственник	Степень риска
Мать или отец	5
Сын или дочь	5
Тетя или дядя	4
Брат или сестра	3
Другой родственник	1

Раздел 8. У вас ранее была меланوما?

Да	3
Нет	1

После заполнения анкеты участника относят к группе низкого, среднего или высокого риска заболевания.

Опыт показывает, что проведение самообследования не является оптимальным, поскольку осмотреть самостоятельно кожу можно только на передней поверхности туловища. К тому же, обычный человек может не знать клинических признаков ранней меланомы.

Если пациент попадает в группу риска после заполнения анкеты или при наличии подозрительного участка на коже, начальное обследование проводит врач общей практики (семейный врач), не являющийся дерматологом. Все врачи семейной практики перед началом программы скрининга должны пройти обязательный 8-часовой курс обучения, который состоит из теоретической части (2 ч) и практических занятий по дерматоскопии (6 ч), посвященных дифференциальной диагностике

доброкачественных и злокачественных опухолевых поражений кожи. Если прошедший обучение семейный врач обнаруживает подозрительное поражение кожи или классифицирует его как имеющийся повышенный риск развития рака кожи, он направляет пациента к специалисту-дерматологу для повторного обследования всего тела. В дальнейшем пациенты получают специализированное лечение в онкодерматологической клинике в зависимости от поставленного диагноза.

Двухэтапная модель скрининга меланомы кожи, которая используется в Германии и начала применяться в г. Запорожье на базе медицинского центра «Юлис», позволяет освободить от профилактических осмотров ценный ресурс специалистов-дерматологов и вовлечь в программу наиболее заинтересованных в ней лиц – пациентов и семейных врачей, повысив при этом онкологическую настороженность и улучшив образование населения и медицинских работников.

Хирургическое лечение меланомы и немеланомных опухолей кожи

При подозрении на злокачественное поражение кожи, требующее хирургического вмешательства, необходимо не только записать в медицинский документацию клинические характеристики опухоли, ее локализацию и диаметр поражения, но и выполнить макроскопические и дерматоскопические фотографические изображения выявленного образования. Эти данные должны быть доступны хирургу или пластическому хирургу для разработки плана дальнейшей операции.

Стандартной операцией при раке кожи является хирургическое иссечение с последующим гистологическим исследованием удаленного препарата. Деструктивные (слепые) абляционные процедуры, такие как кюретаж, криотерапия, лазерная абляция или фотодинамическая терапия без предварительной гистологической оценки опухоли применяться не должны. Частичная инцизионная, панч-биопсия или «сбрита» биопсия опухоли (incisional, punch or shave biopsy) может быть использована для подтверждения диагноза или планирования последующей радикальной операции при больших опухолях либо новообразованиях, расположенных на анатомически сложных участках тела (например, на лице), а также при рецидивирующих или трудно поддающихся лечению опухолях.

Имеются многочисленные статистические данные из разных стран, свидетельствующие, что качество и отдаленные результаты лечения рака кожи существенно отличаются в специализированных онкологических и в общесоматических лечебных учреждениях.

Отдельной проблемой при хирургическом лечении злокачественной меланомы кожи в Украине является недоступность методов выявления сигнального лимфатического узла, что приводит к нарушению стадирования и ухудшению результатов лечения. Быстрое прогрессирование после, казалось бы, радикального удаления меланомы является скорее правилом, чем исключением. Хотя обнаружение скрытой диссеминации с поражением одного или нескольких лимфатических узлов микрометастазами меланомы все еще недоступно для многих клиник Украины, есть основания полагать, что подобная технология, основанная на использовании красителя индоцианина зеленого и наночастиц ферромагнетиков, в нашей стране скоро появится. Соблюдая общепринятые мировые стандарты хирургического лечения, мы сможем существенно улучшить результаты долгосрочной выживаемости больных меланомой.

Адьювантное и паллиативное лечение злокачественной меланомы

Вопросы адьювантного лечения меланомы кожи с помощью анти-BRAF и анти-MEC таргетных препаратов или ингибиторов иммунных контрольных точек, являющихся сегодня золотым стандартом терапии больных группы высокого риска (III клиническая стадия), требуют привлечения клинических

онкологов, имеющих опыт системной терапии рака, поскольку потенциальный риск тяжелых осложнений во время этого вида лечения может быть очень высок.

Паллиативное персонализированное лечение больных с диссеминированной меланомой, основанное на использовании современных молекулярных классификаций, в нашей стране также должны проводить клинические онкологи на базах специализированных лечебных учреждений, имеющих соответствующий опыт и аккредитацию. Доступность этих видов дорогостоящего лечения является компетенцией МЗ и Национальной службы здоровья Украины.

При наличии олигометастазов в мягких тканях или печени, а также при метастазах в центральной нервной системе к лечению больных с прогрессирующей меланомой могут привлекаться хирурги, нейрохирурги, интервенционные радиологи и радиотерапевты.

Мультидисциплинарные центры терапии кожных опухолей

Лечение меланомы и эпителиального рака кожи, как и других злокачественных опухолей, требует междисциплинарного подхода и должно осуществляться в специализированных учреждениях, где доступна помощь разных специалистов, имеющих опыт проведения комплексного противоопухолевого лечения.

Современные мультидисциплинарные дерматоонкологические центры должны не только выполнять диагностическую дерматоскопию и элементарные хирургические иссечения кожи, но и заниматься научными исследованиями, образованием и подготовкой кадров, активно участвовать в работе национальных и международных дерматоонкологических обществ (Европейский дерматологический форум, Европейская ассоциация дерматоонкологов – EADO, Европейское общество по изучению и лечению рака, Европейское общество медицинской онкологии, Американское общество клинической онкологии). Основу междисциплинарной комиссии в таких центрах должны составлять сертифицированные дерматологи, прошедшие специализацию по онкологии, или медицинские онкологи, специализирующиеся на раке кожи. В состав комиссии должны входить дерматохирурги, пластические хирурги, морфологи, молекулярные патологи, интервенционные радиологи, радиотерапевты, психологи и специалисты по паллиативной помощи. Важно, чтобы центр обладал всеми возможностями диагностики, адекватного стадирования опухолевого процесса и комбинированного лечения злокачественных новообразований кожи, включая выполнение радикальной операции и проведение системной терапии.

Условием сертификации дерматоонкологического центра должно стать не только наличие команды специалистов, но и достаточный опыт лечения трудных пациентов. Например, для Нидерландов пороговым значением для признания центра таковым является лечение 20 больных меланомой в год, для Германии – 40 пациентов. Центры также должны иметь опыт лечения редких кожных заболеваний – карциномы из клеток Меркеля, саркомы Капоши, опухолей придатков кожи.

Обучение и дополнительная специализация

Дерматологический диагноз насчитывает более 3000 нозологических форм и является одним из самых трудных в практической медицине. Не менее сложной является проблема выявления и ведения пациентов с кожной токсичностью, которая возникает у большинства онкологических пациентов, получающих противоопухолевую терапию цитостатиками, таргетными препаратами и ингибиторами иммунных контрольных точек. Знание основных симптомов меланомы, эпителиального рака кожи и редких злокачественных кожных опухолей является обязательным для врачей всех медицинских специальностей и требует их дополнительного периодического обучения.

Обучение семейных врачей в рамках реализации региональной программы скрининга меланомы кожи является перспективным методом практического тренинга, позволяющего на первичном медицинском уровне улучшить дифференциальную диагностику злокачественных и неопухолевых кожных заболеваний. Проведение однодневных мастер-классов один раз в году будет достаточным в качестве обучающей программы.

Врачи-дерматологи общего профиля являются основным звеном в структуре

специализированной помощи больным с опухолями кожи. Ведущая роль этих специалистов в ранней диагностике меланомы и эпителиального рака кожи, распознавании кожной токсичности и наблюдении за больными после завершения лечения требует периодических супервизий и усиления базовой подготовки по специальности «онкодерматология». Важным элементом образования для врачей этой категории могут быть модули электронного обучения, которые разработаны Европейской академией дерматологии и венерологии и EADO и в настоящее время активно применяются в странах Евросоюза. Первое европейское руководство по меланоме появилось в 2010 г. и было обновлено в 2013, 2016 и 2019 гг. В 2019 г. были опубликованы рекомендации по лечению больных базально-клеточной и плоскоклеточной карциномой, протуберантной дерматофибросаркомой, карциномой из клеток Меркеля и саркомой Капоши.

Улучшение образования в области онкологии должно быть направлено на отдельную категорию дерматологов, которые будут активно заниматься ведением пациентов с меланомой и другими злокачественными новообразованиями кожи. Подобные модели односторонней дополнительной специализации (сверхкомпетентности) используются в Германии, Австрии, Франции, Швейцарии, Сербии, Хорватии и других странах, в которых введена совместная сертификация EADO-UEMS.

Роль теледерматологии во время пандемии COVID-19

Возможности теледерматологии в Украине недооценены, хотя актуальность этой проблемы резко обострилась в условиях пандемии COVID-19.

Благодаря телемедицине в странах Евросоюза до 40% больных с поражениями кожи направляются на биопсию без предварительной личной встречи с врачом-дерматологом, что сокращает время до начала специального лечения. При больших поражениях пациенты могут быть сразу направлены к пластическим хирургам для операций.

Сегодня пациенты имеют возможность использовать адаптированное программное обеспечение, позволяющее сделать фотографии дома и отправлять их через Интернет с последующей дистанционной видеоконсультацией или без нее. Подобная тактика позволила исключить необходимость более 80% обращений больных в клинику для личной встречи с врачом, что имело неосомное значение во время пандемии COVID-19.

Цифровые технологии, в том числе приложения для смартфонов и другие электронные ресурсы, являются эффективными для санитарного просвещения, самообследования и мониторинга кожных повреждений, однако их следует использовать с осторожностью, поскольку алгоритмы имеют не только преимущества, но и ограничения при оценке изображений опухолей кожи.

Сложность и эффективность лечения рака кожи в течение последнего десятилетия стремительно растет, однако в странах Восточной Европы, в том числе в Украине, результаты лечения далеки от желаемых. Неблагоприятные исходы обусловлены отсутствием первичной профилактики и скрининга, поздней диагностикой заболевания, низкой доступностью инновационных методов лечения.

Обсуждению этих вопросов будет посвящен междисциплинарный Украинский конгресс онкодерматологов, в работе которого 16-17 октября сего года примут участие специалисты из семи стран с разными моделями здравоохранения и разным опытом организации помощи больным с меланомой, эпителиальным раком и лимфомой кожи.

На конгрессе будет принят консенсус с изложением консолидированной позиции онкологов и дерматологов по наиболее актуальным вопросам развития онкодерматологии в Украине. Пришло время официально выделить онкодерматологию в отдельную медицинскую специальность, что предполагает дополнительное обучение и сертификацию новых компетенций под эгидой двух национальных ассоциаций.

В условиях кризиса и переходного этапа медицинской реформы важно скоординировать совместные усилия и не допустить снижения качества оказания помощи пациентам со злокачественными заболеваниями кожи.

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



* Усередині ховаються солдати. ТРОЯНСЬКИЙ КІНЬ

ТАФІНЛАР®

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

МЕКІНІСТ

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

Дана інформація призначена виключно для використання медичними та фармацевтичними працівниками. Дана інформація підлягає розповсюдженню в місцях медичних чи фармацевтичних виставок, семінарів, конференцій та інших заходів чи прямої передачі медичним та фармацевтичним працівникам. Розповсюдження інформації будь-яким іншим чином, який відкриває доступ до неї невизначеного кола осіб, заборонено. Матеріал підготовлено у відповідності до вимог локального законодавства, а також внутрішньої політики та процедур груп компаній «Новартіс».

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

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



О.Є. Дудін

Про особливості медичної франшизи та переваги лабораторних офісів CSD розповів Олександр Дудін — генеральний директор Медичної лабораторії CSD.

— У цьому році експертній лабораторії персоналізованої медицини CSD виповнилося 10 років. І нам є чим пишатися! При створенні лабораторії ми почали роботу з найскладніших і найважчих досліджень, запропонували ринку швидку та якісну патоморфологічну діагностику, яка була необхідна українській медичній спільноті, впровадили безліч аналізів, заради яких українці раніше їздили за кордон, і лише зараз виходимо на ринок масових лабораторних аналізів.

Ми зібрали найкращу діагностичну команду в Україні, яка складається з 350 фахівців та включає професорів і докторів наук. Ці професіонали відкриті до нового і готові впроваджувати найсучасніші дослідження. Саме завдяки їх згодженій роботі в минулому році ми провели 133 000 патоморфологічних досліджень (це один із найбільших показників у Східній Європі) і більш ніж 130 000 цитологічних досліджень. Ми щоденно впроваджуємо нові та рідкісні дослідження, забезпечуючи надійний рівень діагностики в Україні.

Медична лабораторія CSD запускає франшизу для розширення мережі лабораторних офісів

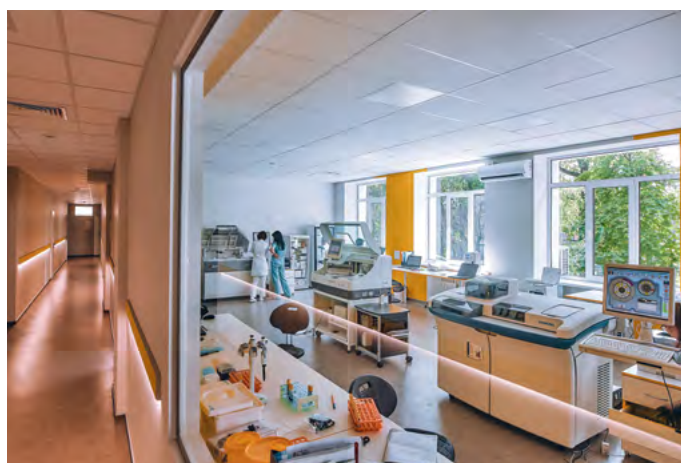
Медична лабораторія CSD — лідер у сфері морфологічної діагностики в Україні, починає розвивати франчайзингову мережу лабораторних офісів. У переліку послуг CSD більш ніж 1300 видів аналізів і досліджень. Це унікальна пропозиція для українського ринку, коли всі дослідження — від біохімії крові до гістології онкологічної пухлини — можна провести в одній лабораторії.

Ринок недержавних лабораторій в Україні постійно зростає, і зараз його оцінюють у 300 мільйонів євро на рік. У перспективі медична реформа відкриє приватним лабораторним офісам доступ ще до 700 мільйонів тестів щорічно. Крім того, пандемія нового коронавірусу збільшила попит на лабораторні дослідження. Тому підприємцям, які шукають перспективний бізнес, варто звернути увагу на франшизу CSD.

CSD — це медична лабораторія, у якій працюють 25 патоморфологів. Кожен з них, крім загальної патології людини, спеціалізується в окремих вузьких сферах, таких як гінекологічна патологія, урологічна, нефропатологія, патологія органів шлунково-кишкового тракту, гематопатологія тощо. Такий підхід дозволив створити команду, яка досконало володіє навичками морфологічної діагностики всіх можливих видів патології.

Найбільша наша перевага та головна гордість — це медична компетенція і науковий потенціал. На базі Медичної лабораторії CSD створено науковий відділ. Ми організовуємо наукові конференції, статті наших фахівців публікуються у відомих міжнародних журналах. Крім того, цього року спеціалісти CSD взяли участь у конференції USCAP — це премія «Оскар» серед патоморфологів. Всі штатні лікарі-патоморфологи регулярно беруть участь у медичних конференціях, стажуваннях, спеціалізованих програмах практичної роботи в кращих закладах країн Європи і США і ведуть активну наукову діяльність.

Наприклад, у той час коли в CSD впроваджували ПАП-тест (діагностика передракових змін епітеліальних клітин шийки матки), 99% всіх мазків в Україні фарбували за Романовським, хоча ця методика



не рекомендована BOOЗ. У CSD першими в Україні почали фарбувати зразки за Папаніколау і формувати висновок за міжнародною класифікацією Bethesda, завдяки чому можна виявити рак шийки матки на ранній стадії та надати повну інформацію лікарю. Також у CSD всі патологічні мазки перевіряє лікар-цитопатолог, що і відрізняє нашу лабораторію від більшості лабораторій в Україні.

У Медичній лабораторії CSD працюють над секвенуванням нового покоління (англ. *next generation sequencing*, NGS) — це один із видів молекулярної діагностики, який дозволяє виявити порушення в генетичному матеріалі. Цей метод використовують у пренатальній діагностиці й онкології для визначення чутливості пухлини до терапії.

Не менш цінною пропозицією на ринку лабораторних досліджень є визначення спадкової схильності до розвитку онкологічних захворювань (30 генів). Клієнт може зробити цей тест вдома самостійно, після отримання спеціального набору, і передати матеріали в лабораторію.

Але дуже важливим залишається і відкриття в CSD клініко-діагностичної лабораторії. Це відділи загальноклінічної лабораторії, лабораторія гематології, онкогематології, біо- й імунохімії та лабораторія бактеріологічної діагностики. Завдяки цьому Медична лабораторія CSD може забезпечити українцям повний спектр лабораторної діагностики — від загального аналізу крові до складних патоморфологічних досліджень. Щоб отримати всю необхідну інформацію, навіть при тяжкому стані здоров'я, більше не потрібно їздити за кордон у пошуку фахівців або проходити аналізи в різних лабораторіях. Усіх необхідних спеціалістів ми зібрали в CSD.

Однак найголовніше у роботі медичних лабораторій — бути ближчими до клієнта і пропонувати послуги там, де йому зручно. Саме для розширення мережі лабораторних офісів по всій Україні Медична лабораторія CSD запустила франшизу.

Пандемія коронавірусу та карантин черговий раз показали, наскільки важлива робота приватних лабораторних офісів. Наша галузь найменш схильна до кризи, тому ризики для інвестицій мінімальні. Не менш важливим є той факт, що це благородний бізнес, який допомагає людям стежити за здоров'ям і жити довго. CSD — одна

з перших лабораторій в Україні, яка починає відкрито продавати свої франшизи. Ми пропонуємо повністю дієву систему, коли будь-який підприємець зможе відкрити лабораторний офіс, як у місті-мільйоннику, так і невеликому місті.

Всі інструменти для управління ми надаємо: CRM-систему, IT-рішення, індивідуальну логістику, визначення локації, дизайн. Ми допоможемо підібрати персонал і підготуємо його для роботи в лабораторному офісі. Також ми відкриваємо школу медсестер, щоб забезпечити франчайзі кваліфікованими фахівцями. Забезпечимо потік клієнтів і сервісну підтримку клієнтам всієї мережі за допомогою нашого контакт-центру.

Заробіток франчайзі буде складатися з плати за взяття матеріалу і дисконту від кожного тесту.

Паушальний внесок франшизи Медичної лабораторії CSD становитиме від 50 до 95 тисяч гривень і від 17 тисяч доларів — інвестиції. За нашими підрахунками, термін окупності складає від 15 до 20 місяців (за найпесимістичнішим прогнозом).

Варто зазначити, що за головним лабораторним офісом CSD (м. Київ, вул Жмеринська, 22-Б) залишиться проведення всіх досліджень та аналізів, маркетинг, логістика та контроль якості надання послуг. Франчайзі будуть забезпечувати взяття матеріалу і роботу з місцевим ринком, а всі аналізи проводитимуться в Києві, адже чим більше матеріалів проходить через одну лабораторію, тим точніші результати.

Впровадження франчайзингової програми Медичної лабораторії CSD розпочалося у липні 2020 року і має гарний старт: за перший місяць від запуску франшизи Медична лабораторія CSD має вже більше 5 франчайзі та більше 7 локацій, які готуються до роботи. Кількість заявок стабільно зростає, тому ми впевнені, що наша франчайзингова пропозиція своєчасна й актуальна.

Завдяки співпраці з нашими франчайзі ми плануємо забезпечити зростання мережі лабораторних офісів CSD, щоб усі українці мали доступ до новітніх розробок і якісних лабораторних досліджень.

10CSD
Років
МЕДИЧНА ЛАБОРАТОРІЯ

www.csdlab.ua



CSD — Експертна лабораторія персоналізованої медицини



Повний спектр досліджень в патоморфології



Провідний молекулярно-генетичний центр



Сучасна лабораторна діагностика

м. Київ, вул. Жмеринська, 22-Б

0 800 33 00 75

(безкоштовно з усіх номерів України)

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



Профілактика та лікування венозної тромбоемболії у пацієнтів з онкологічною патологією

Оновлення клінічної настанови ASCO

Від чого саме помирають хворі на рак? Дуже часто безпосередньою причиною смерті стає не власне прогресування онкологічного захворювання, а таке серйозне ускладнення, як венозна тромбоемболія (ВТЕ), що включає тромбоз глибоких вен (ТГВ) та тромбоемболію легеневої артерії (ТЕЛА). Відомо, що у пацієнтів зі злоскісними новоутвореннями ризик розвитку ВТЕ набагато (в 4-7 разів!) вищий, ніж у людей без онкологічної патології (J.A. Heit et al., 2015; A. Falanga, L. Russo, 2012; A.B. Song et al., 2019). Крім того, у пацієнтів онкологічного профілю реєструють значно вищу частоту рецидивування ВТЕ (B.A. Hutfen et al., 2000; P. Prandoni et al., 2002). Протягом першого року після перенесеної ВТЕ смертність у хворих на рак сягає 64,5% (A.T. Cohen et al., 2016). На жаль, саме через ВТЕ з життя дуже часто раптово йдуть онкохворі зі своєчасно встановленим діагнозом, які мали усі шанси довго та повноцінно жити при проведенні радикального оперативного втручання та хіміотерапії.

Отже, вкрай важливе значення тромбoproфілактики у пацієнтів зі злоскісними новоутвореннями наразі не викликає жодних сумнівів. Сучасна стратегія інтегрального ведення пацієнтів з онкологічною патологією включає визначення осіб із високим ризиком ВТЕ, які з найбільшою ймовірністю отримають користь від фармакологічної тромбoproфілактики, а у разі лікування – вирішення завдання зниження ризику рецидиву ВТЕ та смерті. Ця проблема перебуває у фокусі пріоритетної уваги вчених і лікарів-онкологів, авторитетні профільні товариства регулярно оновлюють свої рекомендації щодо профілактики ВТЕ. Так, нещодавно на сторінках Journal of Clinical Oncology було надруковано оновлену редакцію настанови Американського товариства клінічної онкології (ASCO) з профілактики та лікування ВТЕ у пацієнтів з онкологічною патологією (N.S. Key et al., 2019). Пропонуємо увазі читачів основні положення цього вкрай важливого для сучасної клінічної практики документа.

З метою оновлення рекомендацій щодо профілактики та лікування ВТЕ у пацієнтів зі злоскісними новоутвореннями укладачі настанови проаналізували результати рандомізованих клінічних досліджень і метааналізів, опублікованих у базі даних PubMed та у Кокранівській бібліотеці з 1 серпня 2014 по 4 грудня 2018 р. ASCO скликало експертну групу для розгляду цих доказів і перегляду попередніх рекомендацій. Систематичний огляд включав 35 публікацій з питань профілактики та лікування ВТЕ та 18 публікацій з оцінки ризику ВТЕ. У цій клінічній настанові у зручному для сприйняття форматі «питання-відповідь» розглянуто 6 ключових практичних питань щодо профілактики та лікування ВТЕ у пацієнтів онкологічного профілю та з кожного із них наведено сучасні доказові рекомендації.

Клінічне питання 1. Чи мають госпіталізовані хворі на рак отримувати антикоагулянти для профілактики ВТЕ?

Рекомендація 1.1. Госпіталізованим пацієнтам з активним злоскісним новоутворенням і гострими супутніми захворюваннями або обмеженою рухливістю слід пропонувати фармакологічну тромбoproфілактику за відсутності кровотечі чи інших протипоказань.

Рекомендація 1.2. Госпіталізованим пацієнтам, які мають активне злоскісне новоутворення без додаткових факторів ризику, може бути запропонована фармакологічна тромбoproфілактика за відсутності кровотечі або інших протипоказань.

Рекомендація 1.3. Рутинну фармакологічну тромбoproфілактику не слід призначати пацієнтам, котрих госпіталізують із метою проведення лише незначних медичних процедур або інфузійної хіміотерапії, а також пацієнтам, яким виконують трансплантацію стовбурових клітин/кісткового мозку.

Клінічне питання 2. Чи мають амбулаторні пацієнти з раком отримувати антикоагулянти з метою профілактики ВТЕ під час системної хіміотерапії?

Рекомендація 2.1. Фармакологічну тромбoproфілактику не слід рутинно призначати усім амбулаторним пацієнтам з онкологічною патологією.

Рекомендація 2.2. Амбулаторним онкохворим із групи високого ризику (оцінка за шкалою ризику Хорана перед початком нового режиму системної хіміотерапії 2 бали або вище) може бути запропонована тромбoproфілактика апіксабаном, ривароксабаном або низькомолекулярним гепарином (НМГ) за відсутності значущих факторів ризику розвитку кровотечі та взаємодії лікарських засобів. Пропонуючи таку терапію, з пацієнтом слід обговорити її відносні переваги та потенційні ризики, вартість ліків і тривалість їх застосування.

Рекомендація 2.3. Пацієнтам із множинною мієломою, які отримують лікування за схемами на основі талідоміду або леналідоміду разом з хіміотерапією та/або дексаметазоном, слід пропонувати фармакологічну тромбoproфілактику: пацієнтам з меншим ризиком – аспирин або НМГ, пацієнтам із вищим ризиком – НМГ.

Клінічне питання 3. Чи мають пацієнти з онкологічною патологією, яким планується провести оперативне втручання, отримувати періопераційну профілактику ВТЕ?

Рекомендація 3.1. Усіх пацієнтів зі злоскісними новоутвореннями, яким проводиться серйозне оперативне втручання, повинна бути призначена фармакологічна тромбoproфілактика нефракційованим гепарином (НФГ) або НМГ, якщо вона не протипоказана через активну кровотечу, високий ризик її виникнення чи інші фактори.

Рекомендація 3.2. Профілактику слід починати до операції.

Рекомендація 3.3. Механічні методи тромбoproфілактики можуть бути використані додатково до фармакологічної тромбoproфілактики, але їх не слід застосовувати з метою профілактики ВТЕ як монотерапію, за винятком випадків, коли фармакологічні методи протипоказані через активну кровотечу або високий ризик її виникнення.

Рекомендація 3.4. Комбінований режим фармакологічної та механічної тромбoproфілактики може покращити її ефективність, особливо у пацієнтів з найвищим ризиком.

Рекомендація 3.5. Фармакологічна профілактика у пацієнтів, які перенесли серйозне оперативне втручання з приводу раку, повинна тривати щонайменше 7-10 днів. Розширена профілактика шляхом призначення НМГ на термін до 4 тижнів у післяопераційний період рекомендується пацієнтам після великих відкритих або лапароскопічних операцій із видалення злоскісної пухлини з черевної порожнини чи малого таза, які мають ознаки високого ризику, такі як обмежена рухливість, ожиріння, ВТЕ в анамнезі або додаткові фактори ризику. При хірургічному лікуванні в умовах низького ризику ВТЕ рішення щодо тривалості тромбoproфілактики має прийматися на індивідуальній основі в кожному конкретному випадку.

Клінічне питання 4. Який метод лікування онкохворих з діагностованою ВТЕ є найкращим для запобігання її рецидивам?

Рекомендація 4.1. Початкова антикоагулянтна терапія може включати призначення НМГ, НФГ, фондапаринуксу або ривароксabanу. У разі старту лікування з парентеральних антикоагулянтів призначення НМГ має перевагу над НФГ для проведення початкової антикоагуляції протягом 5-10 днів у пацієнтів з раком і вперше діагностованою ВТЕ, які не мають тяжкого порушення функції нирок (визначеного як кліренс креатиніну нижче ніж 30 мл/хв).

Рекомендація 4.2. Для довготривалої антикоагуляції перевагу мають НМГ, едоксaban або ривароксaban, що призначаються протягом як мінімум 6 міс через їх вищу порівняно з антагоністами вітаміну К

(ABK) ефективність. ABK поступаються вказаним препаратам за ефективністю, але їх можна використовувати, якщо НМГ або прями пероральні антикоагулянти (ППАК) недоступні. На тлі прийому ППАК відзначається збільшення ризику масивної кровотечі, особливо при злоскісних новоутвореннях шлунково-кишкового тракту та сечостатевої системи. Обережність при застосуванні ППАК також необхідна в інших ситуаціях із високим ризиком розвитку кровотечі зі слизових оболонок. Перед використанням ППАК слід перевірити інформацію про їх потенційну взаємодію з іншими лікарськими засобами.

Рекомендація 4.3. Антикоагулянтну терапію НМГ, ППАК або ABK протягом перших 6 міс слід пропонувати окремим категоріям пацієнтів з активним раком (таким як пацієнти з метастатичним захворюванням або хворі, котрі отримують хіміотерапію). При продовженні антикоагулянтної терапії більше ніж на 6 міс слід періодично оцінювати співвідношення її користі та ризику.

Рекомендація 4.4. На підставі думки експертів, в умовах відсутності даних рандомізованих досліджень, невизначеної короткострокової користі та збільшення кількості доказів щодо довгострокової шкоди від встановлення кава-фільтрів, їх введення у порожнисту вену не слід пропонувати пацієнтам із щойно діагностованим або хронічним тромбозом (діагноз ВТЕ більше 4 тижнів тому), а також пацієнтам з тимчасовими протипоказаннями до антикоагулянтної терапії (наприклад, хірургічне втручання). Використання кава-фільтрів з метою первинної профілактики або профілактики ТЕЛА чи ТГВ недоцільне через занепокоєння щодо їх шкоди у довготривалій перспективі. Встановлення кава-фільтру може бути запропоноване пацієнтам з абсолютними протипоказаннями до антикоагулянтної терапії в умовах лікування гострого стану (діагноз ВТЕ протягом останніх 4 тижнів), якщо тромбоз розглядався як небезпечний для життя.

Рекомендація 4.5. Встановлення кава-фільтру може бути запропоновано як доповнення до антикоагулянтної терапії тим пацієнтам, у яких відзначається прогресування тромбозу (рецидивуюча ВТЕ або поширення наявного тромбозу) незважаючи на оптимальну антикоагулянтну терапію. Ця рекомендація базується на висновку групи експертів, який враховує відсутність покращення виживаності, обмежену короткострокову перевагу, проте зростаючий масив доказів щодо збільшення довгострокового ризику ВТЕ.

Рекомендація 4.6. Пацієнтам із первинними або метастатичними злоскісними новоутвореннями центральної нервової системи та діагностованою ВТЕ слід пропонувати таку ж антикоагулянтну терапію, як і іншим хворим на рак, хоча залишається невизначеність щодо вибору препаратів і відбору пацієнтів, які найімовірніше отримають від неї користь.

Рекомендація 4.7. Випадково виявлені ТЕЛА та ТГВ слід лікувати так само, як і симптомні ВТЕ, враховуючи їх аналогічні клінічні наслідки порівняно з такими в онкохворих із симптомними епізодами.

Рекомендація 4.8. Лікування ізольованої субсегментарної ТЕЛА або тромбозів вісцеральних вен, діагностованих випадково, слід пропонувати на індивідуальній основі в кожному конкретному випадку, враховуючи потенційні переваги та ризики антикоагулянтної терапії.

Клінічне питання 5. Чи мають пацієнти з онкологічною патологією отримувати антикоагулянти за відсутності встановленої ВТЕ для покращення виживаності?

Рекомендація 5. Не рекомендується застосовувати антикоагулянти для покращення виживаності хворих на рак, у яких немає ВТЕ.

Клінічне питання 6. Що відомо про прогнозування ризику та підвищення обізнаності про ВТЕ серед онкохворих?

Рекомендація 6.1. Існує істотна варіабельність ризику розвитку ВТЕ в окремих пацієнтів з онкологічними захворюваннями та при окремих формах злоскісних новоутворень. Ризик ВТЕ у хворих на рак слід оцінювати початково, а потім періодично, особливо на старті системної протипухлинної терапії або під час госпіталізації. Окремі фактори ризику, включаючи біомаркери або локалізацію злоскісної пухлини, не дозволяють надійно ідентифікувати хворих на рак із високим ризиком ВТЕ. В амбулаторних умовах у пацієнтів із солідними пухлинами, які отримують системну терапію, оцінка ризику може проводитися на основі перевіреного інструменту – шкали Хорана (таблиця).

Таблиця. Модель для прогнозування ризику асоційованої з хіміотерапією ВТЕ в амбулаторних умовах (адаптовано за A.A. Khorana et al., 2008)

Характеристики пацієнта	Бали
Локалізація злоскісного новоутворення	
Рак шлунка, підшлункової залози (дуже високий ризик)	2
Лімфома, рак легені, органів жіночої статеві системи, сечового міхура, яєчка, нирки (високий ризик)	1
Кількість тромбоцитів перед хіміотерапією $\geq 350\,000/\text{мл}$	1
Рівень гемоглобіну $< 10\text{ г/дл}$ або використання факторів росту еритроцитів	1
Кількість лейкоцитів перед хіміотерапією $> 11\,000/\text{мл}$	1
Індекс маси тіла $\geq 35\text{ кг/м}^2$	1
Інтерпретація	
Обчисліть загальний бал, додаючи бали за кожен критерій у моделі. Високий ризик ≥ 3 бали. Проміжний ризик – 1-2 бали. Низький ризик – 0 балів	

Рекомендація 6.2. Онкологи мають надавати пацієнтам інформацію про ВТЕ, особливо в ситуаціях підвищеного ризику їх виникнення (оперативні втручання, госпіталізація та проведення системної протипухлинної терапії).

Таким чином, оновлена настанова ASCO вкотре підтверджує, що більшість онкохворих, госпіталізованих із приводу того чи іншого гострого стану, потребують проведення тромбoproфілактики протягом перебування у стаціонарі. Що ж стосується амбулаторних пацієнтів з онкологічною патологією, то наразі рутинна тромбoproфілактика всім не рекомендується, однак згідно з оновленнями, особам з високим ризиком ВТЕ може бути запропоноване призначення НМГ, апіксабану або ривароксabanу. Пацієнтам, яким планується виконання великих онкологічних операцій, тромбoproфілактику слід розпочинати перед хірургічним втручанням та продовжувати її протягом щонайменше 7-10 днів. Оновлена версія настанови також надає чітку рекомендацію щодо можливості продовженої тромбoproфілактики у післяопераційний період – шляхом призначення НМГ на термін до 4 тижнів. У всіх пацієнтів з онкологічною патологією варто періодично оцінювати поточний ризик розвитку ВТЕ, а також інформувати їх про симптоми цього серйозного ускладнення.

Підготувала **Інга Боброва**





ТАГРІССО
осимертиніб

ТАГРІССО У ПЕРШІЙ ЛІНІЇ ТЕРАПІЇ¹ ПРИ ПОШИРЕНОМУ НДРЛ З МУТАЦІЄЮ В ГЕНІ EGFR

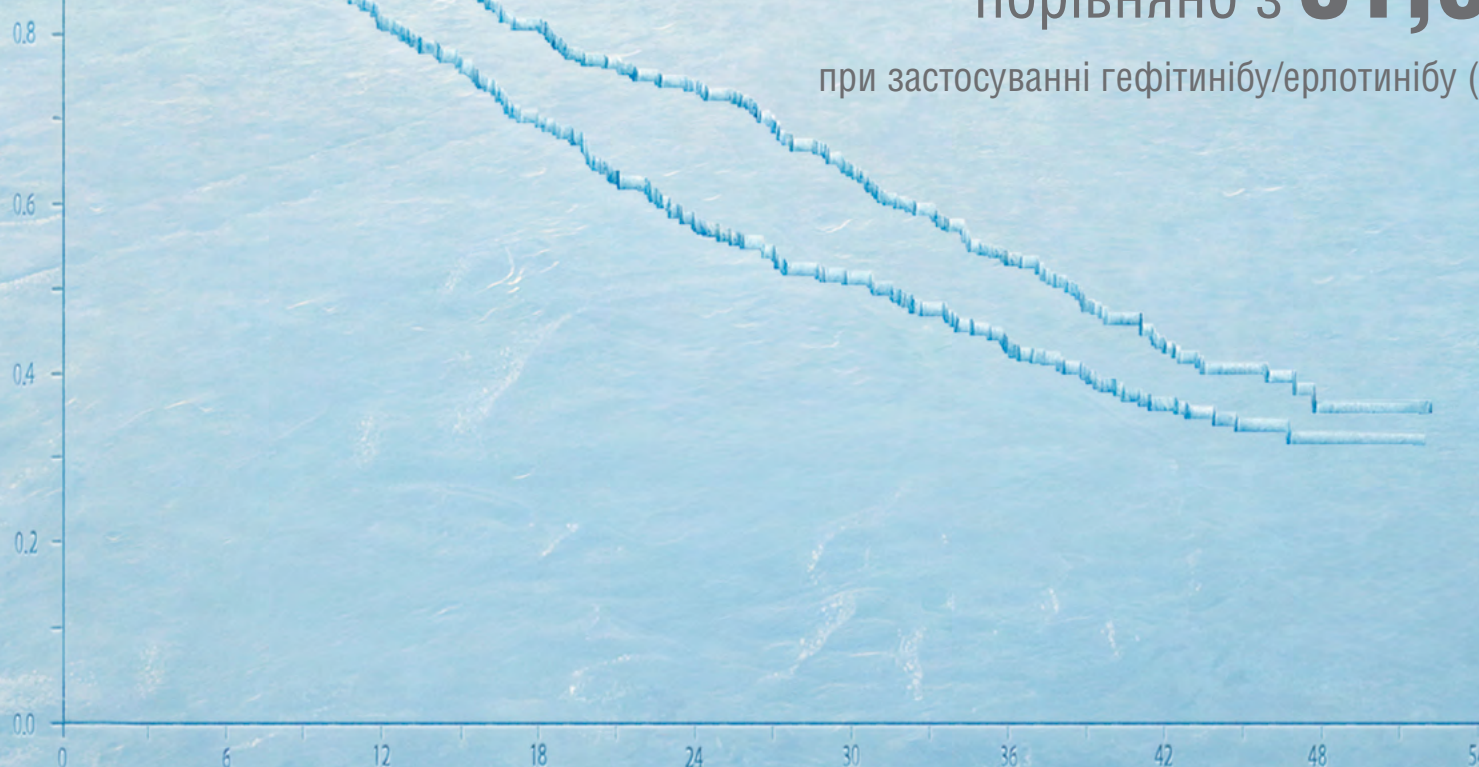
БЕЗПРЕЦЕДЕНТНІ РЕЗУЛЬТАТИ ПО ВБП І ЗАГАЛЬНІЙ ВИЖИВАНOSTІ

медіана ЗВ **38,6** місяців

порівняно з **31,8** місяців

при застосуванні гефітінібу/ерлотинібу ($p=0,04621$)^{1,2,3}

Імовірність загальної виживаності



Місяці

НДРЛ – недрібноклітинний рак легень. EGFRm – позитивний статус мутації гена рецептора епідермального фактора росту. TKI – tyrosine kinase inhibitors (інгібітори тирозинкінази). EGFR – рецептор епідермального фактора росту

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Tagrisso (осимертиніб). Реєстраційне свідоцтво № UA/16232/01/01, № UA/16232/01/02, наказ МОЗ України № 921 від 09.08.2017 р. із змінами згідно з Наказом МОЗ України № 1809 від 04.10.2018. 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)

Склад: діюча речовина: osimertinib; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить: 40 мг або 80 мг осимертинібу. **Фармакотерапевтична група:** Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Код АТХ: L01XE35. **Фармакологічні властивості.** Осимертиніб належить до інгібіторів тирозинкінази (ІТК). Препарат є необоротним інгібітором рецепторів епідермального фактора росту (EGFR), що містять сенсibiliзуючі мутації (EGFRm) та мутацію ІТК-резистентності T790M. **Показання.** Tagrisso як монотерапію застосовують дорослим пацієнтам: як терапію першої лінії місцевопоширеного або метастатичного недрібноклітинного раку легень (НДКРЛ) з активуючими мутаціями рецептора епідермального фактора росту (EGFR); для лікування місцевопоширеного або метастатичного НДКРЛ з позитивним статусом мутації T790M EGFR. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Не слід застосовувати разом з препаратом Tagrisso звіробій. Tagrisso не слід застосовувати під час вагітності. Годування груддю слід припинити під час лікування Tagrisso. Дивись повну інструкцію для медичного застосування. **Побічні реакції.** Більшість побічних реакцій відповідали критеріям 1 або 2 ступеня тяжкості. Найбільш частими побічними реакціями (ПР) були діарея (49%) та висип (47%). Побічні реакції 3 та 4 ступеня тяжкості в обох дослідженнях становили 9,7% та 0,9% відповідно. У пацієнтів, які приймали препарат Tagrisso у дозі 80 мг на добу, зменшення дози внаслідок ПР мало місце у 2,1% пацієнтів. Випадки відміни препарату внаслідок побічної реакції становили 4,3%. Окремими ПР, які вимагають уваги, в дослідженнях були інтерстиціальна хвороба легень (частота виникнення 1,8% серед пацієнтів азійської раси (але не японців), та 2,9% серед пацієнтів неазійського походження); подовження інтервалу QT (в 0,9% пацієнтів було виявлено інтервал QTc, довший 500 мс, а в 3,6% пацієнтів відзначалося збільшення порівняно з вихідним значенням інтервалу QTc більше як на 60 мс. Детальний опис побічних реакцій наведено у повній інструкції для медичного застосування препарату. **Спосіб застосування та дози.** Дивись повну інструкцію для медичного застосування. Рекомендована доза препарату Tagrisso становить 80 мг (1 таблетка) один раз на добу (в один і той самий час доби, незалежно від вживання їжі) до настання прогресування захворювання або до розвитку неприйнятної токсичності. В залежності від індивідуальної переносимості може виникнути потреба у зменшенні дози препарату Tagrisso або у перериванні його прийому. Детальні настанови з корекції дози препарату наведено у повній інструкції для медичного застосування. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Потужні індуктори системи цитохрому CYP3A4 можуть спричинити зменшення дії осимертинібу. Для отримання більш детальної інформації перед призначенням слід ознайомитись з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. **Умови відпуску.** За рецептом. **Упаковка.** По 10 таблеток у білестері; по 3 білестери у картонній коробці. **Реєстраційні посвідчення** №UA/16232/01/01, UA/16232/01/02 від 09.08.2017 р. до 09.08.2022.

Дана інформація призначена виключно для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Якщо у Вас, у Вашого пацієнта, родича був випадок виникнення побічної реакції чи випадок відсутності ефекту на будь-який з продуктів компанії АстраЗенека, будь ласка, повідомте про це в ТОВ «АстраЗенека Україна» за телефоном: +38 (044)391 52 82 (запросити відповідального за фармаконагляд) або ел. поштою: PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com. А також Ви можете повідомити нам дану інформацію, пройшовши за посиланням:

<https://aereporting.astrazeneca.com/>; для цього натисніть на зображення прапора України та дотримуйтесь інструкції.

Текст складено згідно з Інструкцією для медичного застосування, затвердженою Наказом МОЗ України № 921 від 09.08.2017 р. із змінами згідно з Наказом МОЗ України №1809 від 04.10.2018. Дата останнього перегляду 04.10.2018.

Tagrisso – торгова марка, власність компанії АстраЗенека.

© AstraZeneca 2017–2020

За повною інформацією звертайтеся до ТОВ «АстраЗенека Україна»

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

AstraZeneca

UA-1985 Approved August 2020

Осимертиніб у лікуванні хворих на недрібноклітинний рак легені з метастазами у головному мозку

Вибір оптимальної тактики лікування пацієнтів з недрібноклітинним раком легені (НДРЛ) – питання складне, особливо зважаючи на значну частку поширених і метастатичних форм захворювання. Вітчизняний клінічний досвід застосування таргетної терапії у пацієнтів із цією патологією був представлений такими фахівцями, як Ольга Володимирівна Пономарьова, Олег Ігорович Кобзев та Тетяна Володимирівна Рослякова, у рамках спеціалізованих вебінарів, що відбулися 15 травня та 24 червня цього року.

Серед новітніх таргетних препаратів привертає увагу осимертиніб (osimertinib) – незворотний інгібітор тирозинкінази (TKI) рецептора епідермального фактора росту (EGFR), який чинить вплив у тому числі і на T790M резистентну мутацію. Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів (FDA) США та Європейська медична асоціація (EMA) схвалили осимертиніб для першої лінії терапії місцево-поширеного або метастатичного НДРЛ з активуючими мутаціями EGFR чи позитивним статусом мутації T790M EGFR. Наразі відомі численні TKI EGFR III покоління, проте схвалення регуляторних органів поки що отримав лише осимертиніб.



Кандидат медичних наук, доцент кафедри онкології НМАПО ім. П.Л. Шупика, завідувачка відділення хіміотерапії № 1 КНП «Київський міський клінічний онкологічний центр» Ольга Володимирівна Пономарьова представила розбір клінічних досліджень, які були присвячені осимертинібу.

– НДРЛ часто метастазує в центральну нервову систему (ЦНС). За даними M. Riihimäki та співавт. (2014), НДРЛ метастазує у ЦНС у 39-47% випадків, у кістки – у 34-39%, у печінку – у 35%, у надниркові залози – у 8%, додаткові вогнища у легенях діагностують у 18-22% хворих. На метастазування та виживаність впливають стать хворого, гістологічний підтип, вік на момент встановлення діагнозу та локалізація первинного ураження.

Метастази у ЦНС включають метастази у головному мозку та лептоменінгеальні метастази і частіше зустрічаються при НДРЛ з мутацією EGFR. Метастази у головному мозку при первинній діагностиці частіше виявляють у пацієнтів з мутацією EGFR, ніж при його дикому типі (19-24 проти 11-13% відповідно). Під час подальшого спостереження метастази у головному мозку спостерігали щонайменше у 44% пацієнтів з НДРЛ і мутацією EGFR та 22% – з диким типом EGFR. Аналогічна тенденція відмічена і щодо лептоменінгеальних метастазів (9,4 проти 1,7% відповідно). Останні виникають внаслідок поширення пухлинних клітин у лептоменінгеальний і субаракноїдальний простір. Вони розвиваються на пізніх стадіях з більшим об'ємом пухлинної маси та при швидкому прогресуванні процесу. Лептоменінгеальні метастази пізно діагностуються та характеризуються поганим прогнозом за відсутності протипухлинного лікування.

Хворі на НДРЛ з метастатичним ураженням ЦНС донедавна мали край поганий прогноз. Ситуація покращилася із впровадженням новітніх перспективних протипухлинних препаратів. Вважається, що ЦНС є недосяжною зоною для більшості традиційних хіміотерапевтичних препаратів, оскільки неушкоджений гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) обмежує їх проникнення та дію. Медіана виживаності у пацієнтів з НДРЛ відрізняється залежно від часу діагностики метастатичного процесу у ЦНС. Так, якщо вторинне ураження було встановлено під час первинної діагностики, то цей показник становить 4,8 міс, якщо після встановлення діагнозу – то зростає до 9,8 міс. У пацієнтів, які отримали лікування, медіана загальної виживаності коливається в межах

6,2-12,1 міс. Лептоменінгеальні метастази за відсутності лікування призводять до летального наслідку через 4-6 тижнів. Проте у пацієнтів, які отримали протипухлинну терапію з досягненням об'єктивної відповіді, медіана виживаності становить від 4 до 9 міс.

Відповідно до публікації A.F. Eichler та співавт. (2007), метастатичне ураження може локалізуватись у різних відділах головного мозку. Близько 80% випадків припадає на вторинне ураження півкуль великого мозку. У 15% випадків метастази діагностують у мозочку, у 5% – у стовбурі мозку. Відомо, що розташування метастатичних вогнищ у головному мозку істотно впливає на якість життя пацієнтів.

Проведено дослідження (S. Peters et al., 2016) впливу олігометастатичного ураження на якість життя пацієнтів, в якому було продемонстровано найбільш виражений негативний вплив саме при ураженні ЦНС.

Метастазування НДРЛ у ЦНС відбувається шляхом гематогенного поширення клітин з первинної пухлини. Метастатичне вогнище росте завдяки пухлинному мікрооточенню, внаслідок зв'язування пухлинних клітин з ендотеліальними клітинами, екстравазацією, каскадом нейрозапальних реакцій і неоваскуляризації, що сприяє росту метастазів (H.N. Popper et al., 2016; S.A. Achal et al., 2019).

Існують особливості транспорту через ГЕБ, що впливають на ефективність протипухлинної терапії. ГЕБ – високоселективна напівпроникна мембрана, яка відділяє циркулюючу кров від мозку та позаклітинної рідини у ЦНС. ГЕБ складається з ендотеліальних клітин, перичитів, астроцитів, які формують постійні щільні з'єднання, що обмежують проникнення макромолекул у головний мозок. Проникність ГЕБ залежить від кількох факторів:

- ліпофільність речовини та щільність міжклітинних контактів, які зменшують кількість речовин, що можуть вільно проникати через ГЕБ;
- молярна маса речовини та розмір молекули. Молекули з масою понад 500 г/моль не можуть проникати через ГЕБ. Процес клітинної дифузії є динамічним і значно простішим для речовин з молярною масою 200 г/моль. Високомолекулярні сполуки (наприклад, моноклональні антитіла, рекомбінантні білки та інші) стримуються ГЕБ;
- активність транспортної ефлюкс-системи, яка здатна зменшувати концентрацію лікарських речовин у ЦНС.

Здатність різних протипухлинних препаратів проникати у спинномозкову рідину істотно відрізняється (табл. 1). Серед традиційних цитотоксичних агентів лідерські позиції займають темозоломід і топотекан. Співвідношення концентрації осимертинібу в спинномозковій рідині до такої у плазмі крові становить понад 100%, тоді як для гефітинібу та ерлотинібу аналогічний показник дорівнює одиниці. Всі інші препарати погано проникають у спинномозкову рідину та не створюють терапевтичні концентрації у тканинах головного мозку.

На сьогодні відповідно до рекомендацій Європейського товариства медичних онкологів вибір стратегії лікування при НДРЛ з метастатичним ураженням ЦНС залежить від статусу мутації (EGFR або ALK) та кількості вторинних вогнищ у головному мозку (менше чи більше трьох). Доцільність застосування тотального опромінення головного мозку останнім часом активно дискутується. При поширеному

Таблиця 1. Проникнення протипухлинних препаратів у спинномозкову рідину (модифіковано за E. Angeli et al., 2019)

Препарат	Співвідношення концентрації у спинномозковій рідині та плазмі крові,%	Суб'єкт дослідження
Хіміотерапевтичні агенти		
Етопозид	0-3	Людина (діти)
Метотрексат	2,8	
Темозоломід	20	Людина
Доцетаксел	0,1-9	
Пеметрексед	1-3	
Вінкристин	0	
Топотекан	32	Макака-резус
Цисплатин	3	
Карбоплатин	2,6	
Оксаліплатин	1,2	
Доксорубіцин	<5	
Циклофосфамід	17	
Гемцитабін	6,7	
TKI EGFR		
Гефітиніб	1	Миша
Ерлотиніб	1	
Осимертиніб	>100	Миша та мавпа
Моноклональні антитіла		
Трастузумаб	0,5	Пацюк
Ритуксимаб	0,2	Людина

Таблиця 2. Варіанти лікування при НДРЛ з метастазами в ЦНС

Мутації	Кількість метастазів у ЦНС – 1-3, відсутність екстракраніального ураження	Кількість метастазів у ЦНС більше 3, відсутність/наявність екстракраніального ураження
Мутації EGFR або ALK	• TKI + оцінка можливості хірургічного лікування у випадку 1 метастазу • Стереотаксична радіохірургія у випадку 1-3 метастазів	Тільки TKI, відкласти/відмінити тотальне опромінення головного мозку
Немає таргетних мутацій	• Хіміотерапія • Місцеве лікування ЦНС за показаннями	Імунотерапія, відкласти/відмінити тотальне опромінення головного мозку

ураженні головного мозку (зважаючи на поганий прогноз у цій групі) розглядається найкраща супровідна терапія та паліативна допомога. Схематично тактика лікування наведена в таблиці 2.

Неповне проникнення через ГЕБ TKI EGFR першого і другого покоління робить можливим розвиток метастазів у головному мозку (в тому числі з ізольованим прогресуванням у ЦНС). Завдяки наявності ГЕБ лікарські засоби можуть потрапляти у мозок лише в субтерапевтичних дозах, що уможлиблює повторний розвиток захворювання з мутацією EGFR. Нерідко субтерапевтичні дози призводять до стимуляції пухлинного росту.

Продовження на стор. 20.

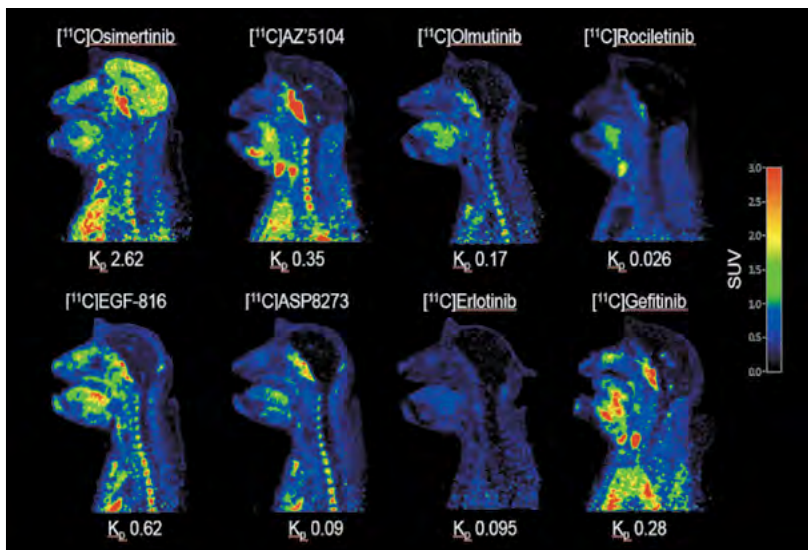


Рис. 1. Поглинання протипухлинних препаратів (у тому числі осимертинібу), мічених ізотопом вуглецю, тканинами головного мозку мавпи (N. Colclough et al., 2016)

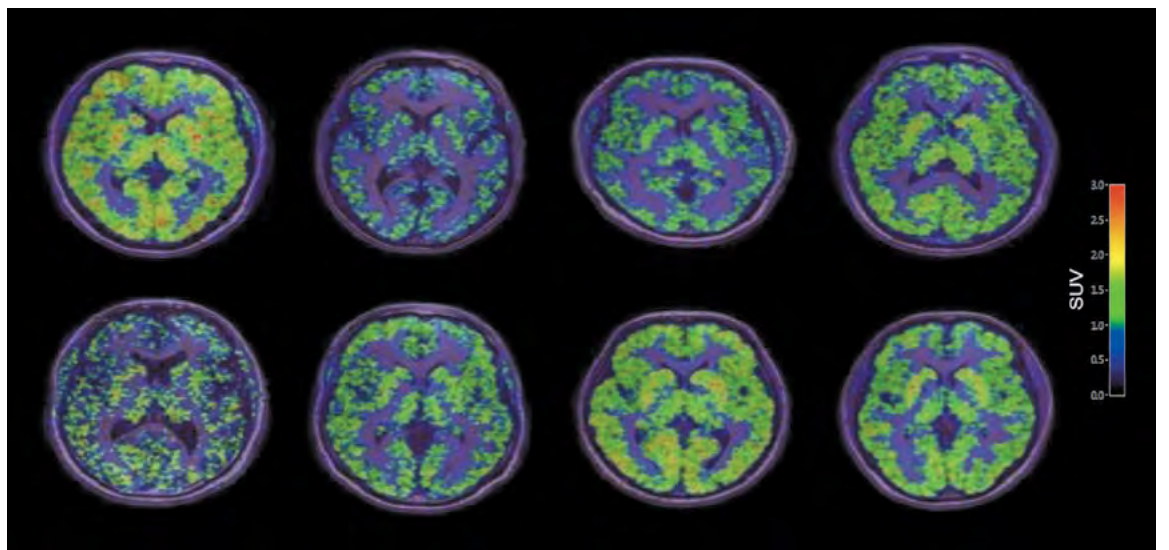


Рис. 2. Поглинання осимертинібу, міченого ізотопом вуглецю, тканинами головного мозку здорових добровольців з неушкодженим ГЕБ (A. Vargone et al., 2019)

Осимертиніб у лікуванні хворих на недрібноклітинний рак легені з метастазами у головному мозку

Продовження. Початок на стор. 19.

Осимертиніб характеризується доброю проникністю через ГЕБ. На основі даних *in vitro* встановлено, що осимертиніб є інгібітором Р-глікопротеїну (Р-рр) та білка резистентності до раку молочної залози (BCRP), а також є субстратом як Р-рр, так і BCRP.

Р-рр та BCRP є транспортними системами виведення лікарських засобів, належать до сімейства білків ABC-транспортів, великої групи трансмембранних білків, які спеціалізуються на переміщенні низькомолекулярних сполук через мембрани. ABC-транспорти розташовані в апікальній мембрані ендотеліальних клітин судин, які формують ГЕБ, де вони можуть активно виштовхувати із клітини різноманітні препарати та їх метаболіти. Підвищена активність білків-транспортів пов'язана з розвитком резистентності до фармакотерапії у клітин пухлини. Тому пригнічення Р-рр та BCRP вважається доцільним для підвищення ефективності терапії.

На клітинних лініях Сасо2, які експресують Р-рр та BCRP, встановлено, що осимертиніб був єдиним препаратом без проявів ефлюксу та не зазнавав активного виведення з клітин. Це вказує на його достатню проникну здатність для подолання механізму ефлюксу у клітинних лініях. Відмічено також, що проникнення інших ТКІ EGFR було заблоковано внаслідок ефлюксу.

В експериментальних дослідженнях було показано найбільшу проникну здатність і тропність осимертинібу до тканини головного мозку порівняно з іншими протипухлинними препаратами, що цілком пояснює його високу клінічну активність (рис. 1). У здорових добровольців без ушкоджень ГЕБ осимертиніб також рівномірно проникає і накопичувався у всіх відділах головного мозку (рис. 2).

У дослідженні FLAURA осимертиніб порівнювали з гефітинібом та ерлотинібом. Відмічено більш прийнятний профіль токсичності осимертинібу. На рисунку 3 відображено криві виживаності, що ілюструють перевагу осимертинібу над ТКІ ранніх поколінь. Частота об'єктивної відповіді, кількість випадків повної відповіді була вища в підгрупі осимертинібу порівняно з ТКІ першого покоління. Частота об'єктивної відповіді метастатичних вогнищ у ЦНС у підгрупі з вимірюваними метастазами була також вища. Повна відповідь спостерігалася тільки в групі осимертинібу та не була характерна для ТКІ першого покоління. Медіана найкращої зміни розміру цільового вогнища в ЦНС від початкового рівня становила -64% у пацієнтів, які отримували осимертиніб, тоді як для препаратів першого покоління складала -45%.

За результатами дослідження FLAURA було зроблено такі висновки. Осимертиніб продемонстрував статистично значуще й істотне з клінічної точки зору покращення виживаності без прогресування у пацієнтів з НДРЛ і мутацією EGFR, з метастатичними вогнищами в ЦНС відносно препаратів порівняння (ТКІ). Медіана виживаності без прогресування у ЦНС не була досягнута у пацієнтів, які отримували осимертиніб, у контрольній групі становила 13,9 міс (відношення ризику 0,48; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,26-0,86; $p=0,014$). Спостерігалася менша кількість подій прогресування в ЦНС та менше нових вогнищ у ЦНС при використанні осимертинібу. Частота об'єктивної відповіді метастатичних вогнищ у ЦНС була вища в осимертинібу: у пацієнтів з вимірюваними та/або не вимірюваними метастазами в ЦНС 66 проти 43%, у підгрупі з вимірюваними метастазами в ЦНС – 91 проти 68%. Привертає увагу той факт, що відповідь на лікування осимертинібом з боку ЦНС була стійкою.

Згідно з аналізом даних по підгрупах у дослідженні AURA3, у пацієнтів з вимірюваними метастазами в ЦНС частота об'єктивної відповіді для осимертинібу становила 70% (95% ДІ 51-85) порівняно з хіміотерапією – 31% (95% ДІ 11-59); ВШ 5,13 (95% ДІ 1,44-20,64), $p=0,015$. Медіана тривалості відповіді складала 8,9 та 5,7 міс відповідно. Частота об'єктивної відповіді метастатичних уражень ЦНС у пацієнтів, які отримали променеву терапію протягом 6 міс після рандомізації, порівняно з попереднім опроміненням становила для осимертинібу 64 та 34% відповідно, для хіміотерапії –

22 та 16% відповідно. Медіана найкращої зміни розміру цільового вогнища в ЦНС від початкового рівня становила -43% для осимертинібу проти -16% для хіміотерапії.

Отримані дані свідчать про ефективність осимертинібу у відношенні метастатичного ураження ЦНС як терапії першої лінії у пацієнтів з НДРЛ і мутацією EGFR, а також другої лінії після прогресування на тлі ТКІ I покоління та наявності мутації резистентності T790M. Також ці дані вказують на зниження ризику прогресування захворювання у ЦНС при використанні осимертинібу відносно препаратів порівняння.



Олег Ігорович Кобзев (завідувач онкохірургічного відділення органів грудної порожнини КНП «Обласний центр онкології», м. Харків) під час вебінару навів клінічний випадок, який демонструє активність осимертинібу (рис. 4-6).

Клінічний випадок 1

Пацієнтка К., 64 роки, з метастатичною формою НДРЛ (ураження легень і метастази у кістках), яка ніколи не курила, на момент встановлення діагнозу мала скарги на загальну слабкість, біль у ділянці крижово-клубового зчленування. Гістологічно встановлено, що пухлина представлена аденокарциномою, EGFR+ ALK- ROS- PDL1 5%.

Лікування: пацієнтка отримала курс анагезуючої дистанційної променевої терапії на ділянку крижово-клубового зчленування (сумарна вогнищева доза 30 Гр), остеомодифікуючі агенти (золедронові кислота 4 мг в/в через кожні 28 днів) та таргетну терапію осимертинібом 80 мг 1 р/д.

Через рік після лікування пацієнтка не має скарг, пов'язаних із основним захворюванням, відмічаються незначні побічні явища (лущення шкіри обличчя 1-2 ступеня тяжкості).



Рис. 4. Комп'ютерна томографія органів грудної порожнини на момент діагностики НДРЛ (базисний розмір таргетного вогнища 15 мм)



Рис. 5. Перше контрольне обстеження через 4 міс (розмір таргетного вогнища зменшився до 6 мм, тобто на 60%)

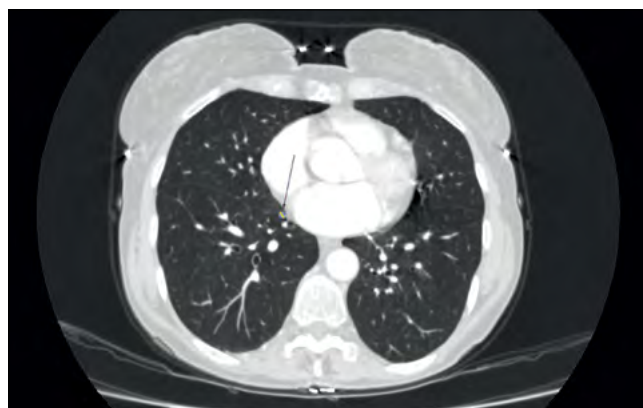


Рис. 6. Друге контрольне обстеження через 7 міс (розмір таргетного вогнища зменшився до 4 мм, що становить -73%)



Тетяна Володимирівна Рослякова (клінічний онколог Клініки Образцова, м. Київ) представила клінічний випадок, радіологічні дані якого яскраво ілюструють ефективність застосування осимертинібу при вторинному ураженні ЦНС у хворі на НДРЛ.

Клінічний випадок 2

Пацієнтка М., 47 років, звернулася зі скаргами на кашель з мокротинням. За даними комп'ютерної томографії та подальшої позитронно-емісійної томографії з комп'ютерною томографією було виявлено пухлину лівої легені з метастатичним ураженням кісток. Під контролем комп'ютерної томографії виконано біопсію пухлини легені, патогістологічний висновок з імуногістохімічним дослідженням – аденокарцинома EGFR+ ALK- ROS- PDL+. Шляхом магнітно-резонансної томографії на момент встановлення діагнозу було ідентифіковано два метастатичних вогнища у головному мозку: 3,2x2,7x3,1 см у лівій тім'яно-потиличний та 1,5x1,2 см у правій лобній ділянці (рис. 7). Ураження головного мозку не супроводжувалося вогнищевою симптоматикою.

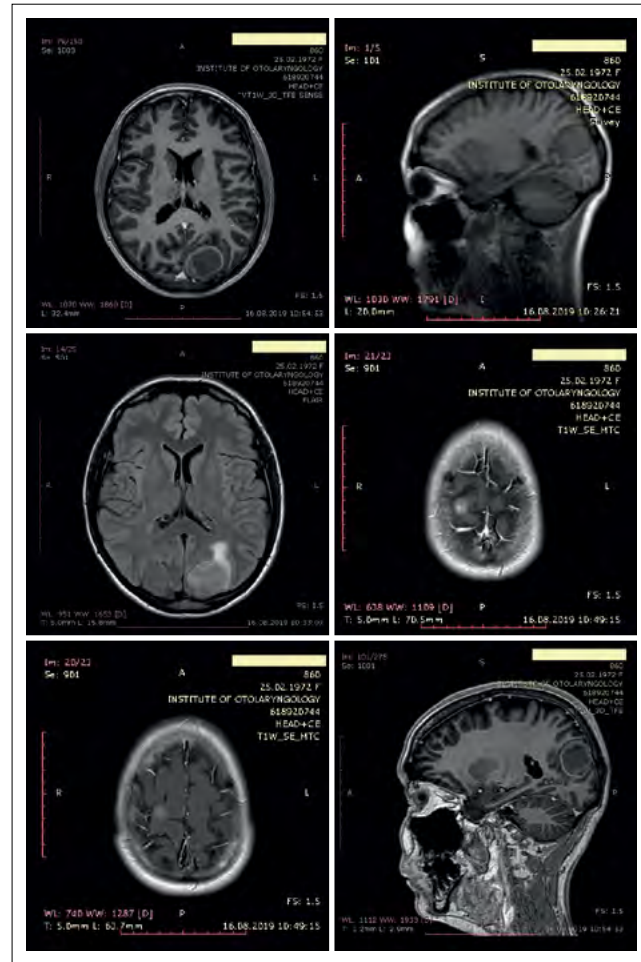


Рис. 7. Метастатичне ураження головного мозку (до лікування)

Лікування: пацієнтка отримала терапію осимертинібом 80 мг, бісфосфонатами, виконано радіохірургічне втручання на вогнища в головному мозку. Через 3 міс пацієнтка помітила часткове випадіння бокових полів зору. За даними магнітно-резонансної томографії відмічено зменшення метастатичного вогнища у лівій тім'яно-потиличний ділянці до 2,7x2,7x3,1 та перифокальну зону набряку 1,1 см (рис. 8). У зв'язку з цим пацієнтці додатково призначено терапію дексаметазоном протягом 1 міс без відміни осимертинібу. Через 6 міс розмір вторинного вогнища зменшився та становив 2,4x1,8x1,8 см, без набряку, а ураження у правій лобній ділянці майже не визначалося (рис. 9).

За даними комп'ютерної томографії зафіксована позитивна динаміка як щодо основного вогнища у легені, так і метастатичних вогнищ у ЦНС та кістках. За період терапії осимертинібом пацієнтка істотних побічних явищ не відмічала.

Висновки

В експериментальних дослідженнях продемонстровано, що осимертиніб може проникати через ГЕБ і накопичуватися у спинномозковій рідині у концентрації, яка значно перевищує таку для ранніх поколінь ТКІ. Дослідження FLAURA та AURA3 показали високу терапевтичну ефективність осимертинібу як у першій лінії терапії у пацієнтів з НДРЛ і метастазами у ЦНС та драйверними мутаціями у гені EGFR, так і у хворих із мутацією резистентності T790M, які раніше отримували ТКІ першого покоління. У дослідженні FLAURA застосування осимертинібу у першій лінії терапії у пацієнтів із вторинним ураженням ЦНС при НДРЛ і мутаціями EGFR істотно подовжувало час до прогресування порівняно з ТКІ першого покоління, а також підвищувало частоту повної та об'єктивної відповіді

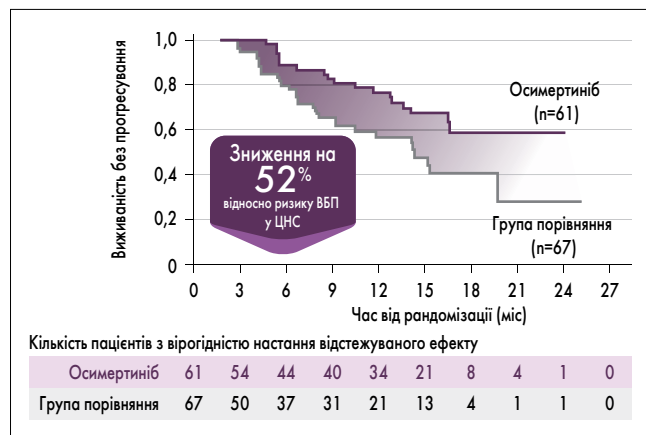


Рис. 3. Виживаність хворих у дослідженні FLAURA

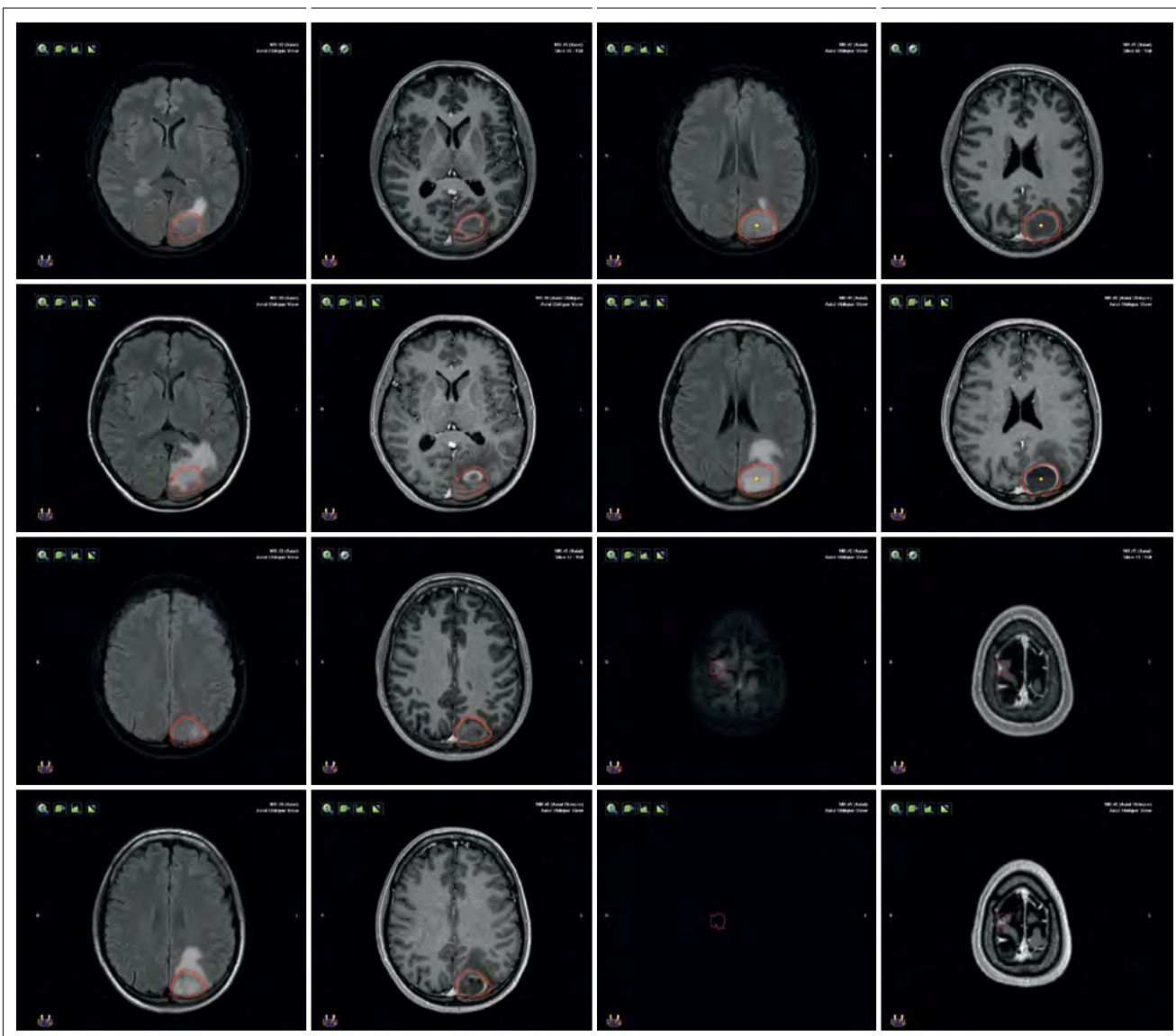


Рис. 8. Метастатичне ураження головного мозку (через 3 міс; верхні знімки – розмітка перед променевою терапією, нижні – після променевої терапії, з вираженою зоною набряку)

на проведену терапію. У дослідженні AURA3 у підгрупі пацієнтів з НДРЛ та мутаціями EGFR і метастатичним ураженням головного мозку осимертиніб дозволив подвоїти медіану виживаності без прогресування порівняно

з хіміотерапією. Можливість застосування осимертинібу при виникненні метастазів у ЦНС у пацієнтів з НДРЛ і мутаціями EGFR є проривом, оскільки розпочинає еру таргетної терапії для цих хворих.

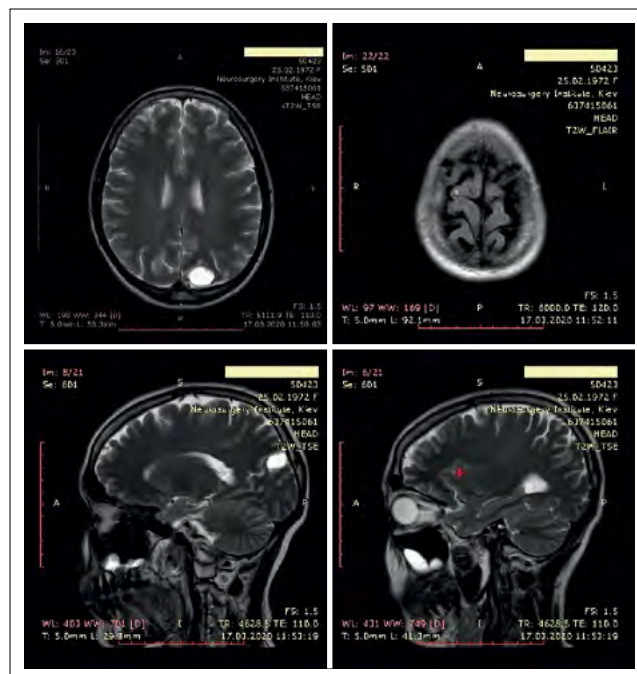


Рис. 9. Метастатичне ураження головного мозку (через 6 міс; зменшення вторинних пухлинних вогнищ без перифокальної зони набряку)

ВІД РЕДАКЦІЇ

Нещодавно в рамках ASCO-2020 R.S. Herbst та співавт. представили результати подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження III фази ADAURA. Призначення осимертинібу як ад'ювантної терапії у пацієнтів з НДРЛ Іб-ІІІА стадії після радикального хірургічного втручання та за наявності EGFR-мутації істотно покращувало медіану безрецидивної виживаності (відношення ризику = 0,17; 95% ДІ 0,12-0,23; $p < 0,0001$), яка в групі осимертинібу не була досягнута, а в контрольній групі становила 20,4 міс. При застосуванні осимертинібу трирічна виживаність без ознак захворювання становила 80% у порівнянні з 28% у групі плацебо.

Підготувала **Олена Поступаленко**

ПЕРЕДПЛАТА НА 2021 РІК!

Здоров'я® України®

Шановні читачі!

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

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

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

Для редакційної передплати на видання необхідно:

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

Наші реквізити:

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

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

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

E-mail: podpiska@health-ua.com

Отримувач платежу: ТОВ «Рекламна агенція «Медичні видання»

Код ЄДРПОУ 41031234 П/р UA 063510050000026009643535200

Банк отримувача: АТ «УкрСиббанк» МФО: 351005

Платник:

П.І.Б.

Поштовий індекс та адреса платника

Вид платежу	Період	Сума
Передплата на «Медична газета «Здоров'я України».	12 місяців	525,00
Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»	(2021 р.)	
(передплатний індекс – 37634)		

Підпис платника _____ Дата «___» ____ 20__ р.

Отримувач платежу: ТОВ «Рекламна агенція «Медичні видання»

Код ЄДРПОУ 41031234 П/р UA 063510050000026009643535200

Банк отримувача: АТ «УкрСиббанк» МФО: 351005

Платник:

П.І.Б.

Поштовий індекс та адреса платника

Вид платежу	Період	Сума
Передплата на «Медична газета «Здоров'я України».	12 місяців	525,00
Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»	(2021 р.)	
(передплатний індекс – 37634)		

Підпис платника _____ Дата «___» ____ 20__ р.

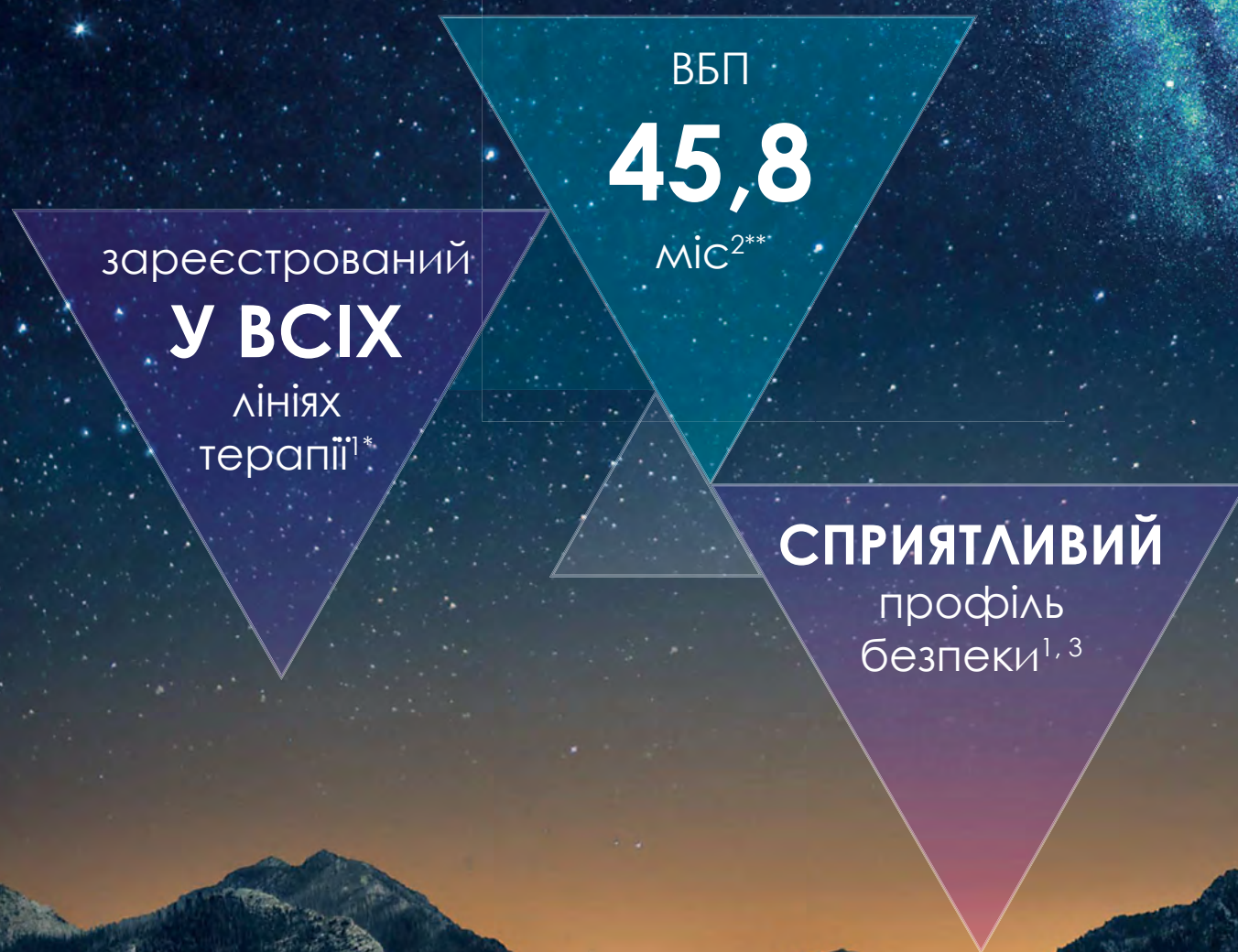
ПОВІДОМЛЕННЯ

Касир

КВИТАНЦІЯ

Касир

НОВИЙ ВИМІР ЕФЕКТИВНОСТІ У ТЕРАПІЇ МНОЖИННОЇ МІЕЛОМИ



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

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

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

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

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

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

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

Спосіб застосування та дози.

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

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

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

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

Категорія відпуску. За рецептом.

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

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

EHA25
VIRTUALМожливості імунотерапії
при множинній мієломі: що нового?

За матеріалами 25-го щорічного конгресу ЕНА

11-21 червня відбувся 25-й щорічний конгрес Європейської асоціації гематологів (ЕНА), який об'єднує усіх вчених і лікарів, котрі прагнуть бути в курсі останніх досягнень та інновацій у сучасній гематології. Цього року через спричинені пандемією COVID-19 безпрецедентні обмеження конгрес вперше пройшов у віртуальному форматі. Проте це не позначилося на рівні інтересу до цього масштабного заходу – протягом 10 днів роботи його учасниками стали більш ніж 11 000 лікарів з Європи й інших регіонів світу. Вже традиційно однією з провідних тем форуму були проблемні питання онкогематології. Зокрема, цього року багато доповідей і наукових робіт було присвячено прогресу у веденні пацієнтів з множинною мієломою (ММ) – злоякісною пухлиною, морфологічним субстратом якої є плазматичні клітини, що накопичуються у кістковому мозку і продукують моноклональний імунoglobulin.

Хоча ММ і досі залишається невиліковною, останнім часом результати лікування хворих значно покращилися, передусім завдяки появі у розпорядженні лікарів принципово нових біологічних препаратів. Схвалені протягом останніх років для застосування у пацієнтів з рецидивуючою/рефрактерною множинною мієломою (РРММ) інноваційні біологічні протипухлинні засоби, включаючи інгібітори протеасом та імунomodulatory препарати, зараз уже є стандартом лікування при цій онкогематологічній патології. Серед найсучасніших імунomodulatory засобів, ефективних при ММ, істотну увагу вчених і практикуючих онкогематологів сьогодні привертає даратумумаб – людське моноклональне антитіло IgG, що безпосередньо зв'язується з білком CD38, який на високому рівні експресується на поверхні пухлинних клітин при ММ. Отже, даратумумаб характеризується таргетною протипухлинною активністю, асоційованою з імунomodulatory механізмом дії. У комбінації зі стандартними режимами лікування, котрі включають бортезоміб і дексаметазон (режим VD, дослідження CASTOR) або леналідомід та дексаметазон (режим RD; дослідження POLLUX), даратумумаб достовірно збільшував виживаність без прогресування (ВБП) та покращував відповідь на лікування у пацієнтів з РРММ. Це стало підставою для схвалення препарату у Європі для застосування у пацієнтів з ММ, які потребують проведення ≥ 1 лінії терапії. Наразі активні дослідження даратумумабу тривають, і на цьогорічному конгресі ЕНА були оприлюднені дані одразу декількох із них.

Режими терапії з включенням даратумумабу у пацієнтів з РРММ: звіт GIMEMA Lazio Group

У рамках 25-го конгресу ЕНА вчені з італійської дослідницької групи з вивчення ММ GIMEMA Lazio Group представили власні дані щодо 118 пацієнтів з РРММ (56 чоловіків та 62 жінки; медіана віку – 66,9 року), які отримували лікування даратумумабом у комбінації з бортезомібом або леналідомідом, що застосовувалися разом з дексаметазоном. Згідно з оцінкою за Міжнародною системою стадіювання (International Staging System – ISS), 43 (39,45%) пацієнти мали І стадію захворювання, 40 (36,7%) – II стадію, 26 (23,85%) – III стадію; у 9 (7,63%) пацієнтів стадія захворювання не піддавалася точній оцінці. На момент включення у дослідження 24 (21,05%) пацієнти отримали 1 попередню лінію терапії, 53 (46,49%) – 2 лінії, 25 (21,93%) – 3 лінії; 9 (7,89%) – 4 лінії; 2 (1,75%) – 5 ліній і лише 1 (0,88%) пацієнт – вже 6 попередніх ліній терапії.

Як засвідчив аналіз отриманих результатів, 65 (55%) пацієнтів успішно завершили принаймні один цикл терапії, і у них можна було оцінити гематологічну відповідь. Загальна частота відповіді на лікування складала 81,97%; зокрема, у 4 (6,56%) пацієнтів було отримано строгу повну відповідь, у 20 (32,79%) – повну відповідь, у 5 (8,2%) – практично повну відповідь, у 13 (21,31%) – дуже добру часткову відповідь (ДДЧВ) та у 8 (13,11%) пацієнтів – часткову відповідь. Після періоду подальшого спостереження, медіана тривалості якого складала 8,8 міс (діапазон 0,23-22,3), 50 (42,37%) пацієнтів залишалися живими у стані досягнутої ремісії, у 8 (13,11%) відзначалося прогресування захворювання, а 1 (1,64%) пацієнт помер. Загальна виживаність (ЗВ) і ВБП становили 86,3 (95% довірчий інтервал – ДІ – 79,2-94,0) та 70,8% (95% ДІ 61,2-82,0) відповідно.

Найчастіші пов'язані з лікуванням гематологічні небажані явища 3 або 4 ступеня включали нейтропенію, анемію та тромбоцитопенію. Небажані інфузійні реакції 3 або 4 ступеня вираженості не спостерігалися. Загалом даратумумаб у комбінації з бортезомібом або леналідомідом (+ дексаметазон) добре переносився та характеризувався прийнятним профілем безпеки.

Таким чином, отримані дані свідчать про доцільність включення даратумумабу у стандартні режими лікування пацієнтів з РРММ. Попередні результати вказують на те, що застосування даратумумабу в комбінації з леналідомідом або бортезомібом (+ дексаметазон) є високоефективним режимом лікування, добре переноситься та може розглядатися як варіант терапії у пацієнтів з РРММ після першого рецидиву.

F. Fazio, G. Sfera, F. Vozella et al. EHA Library. Fazio F. 06/12/20; 297948; PB2032.

Порівняння режимів D-VD та VD у китайських пацієнтів з РРММ: дослідження III фази MMY3009 (LEPUS)

Нещодавно у дослідженні III фази CASTOR було показано, що у пацієнтів з РРММ використання режиму D-VD (даратумумаб/бортезоміб/дексаметазон) забезпечувало достовірне збільшення ВБП, індукувало більш глибoku та стійку відповідь на лікування та покращувало показники відсутності ознак мінімального резидуального захворювання порівняно з застосуванням режиму VD (бортезоміб/дексаметазон) (Weisel et al., ASH 2019, abstract 3192). Дослідники з Китаю цього року представили на конгресі ЕНА результати проміжного аналізу даних дослідження III фази LEPUS (MMY3009), який мав на меті порівняти ефективність і безпеку режимів D-VD та VD в популяції китайських пацієнтів з РРММ.

Загалом до дослідження було включено 211 пацієнтів, які отримали ≥ 1 попередню лінію терапії та були рандомізовані для отримання одного з двох досліджуваних режимів (D-VD – 141 пацієнт; VD – 70 пацієнтів). Після періоду подальшого

спостереження, медіана (діапазон) тривалості якого становила 8,2 (0-20,5) міс, застосування режиму D-VD сприяло достовірному зниженню ризику прогресування захворювання або смерті (на 72%) порівняно з режимом VD (медіана ВБП не досягнута порівняно з 6,3 міс; ВР 0,28; 95% ДІ 0,17-0,47; $P < 0,00001$; рис.).

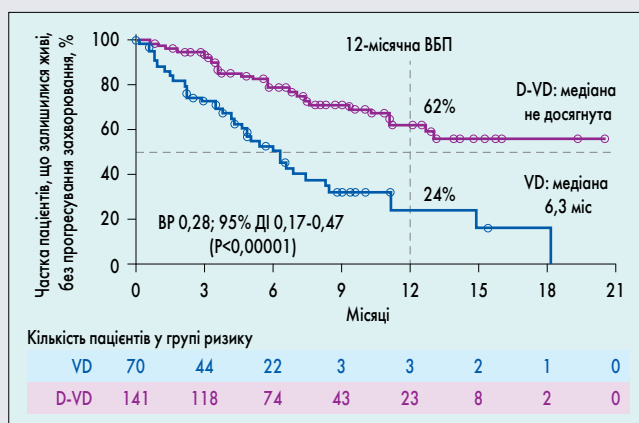


Рис. ВБП у всіх пацієнтів, які були рандомізовані згідно з призначеним лікуванням

Перевага режиму D-VD над режимом VD у контексті ВБП зберігалася у попередньо визначених підгрупах, включаючи пацієнтів, які отримували попереднє лікування бортезомібом (ВР 0,31; 95% ДІ 0,19-0,51), та пацієнтів з цитогенетичними показниками високого ризику (ВР 0,36; 95% ДІ 0,18-0,75). Медіана часу до прогресування захворювання достовірно збільшувалася на тлі застосування режиму D-VD порівняно з режимом VD (не досягнута порівняно з 6,5 міс; ВР 0,26; 95% ДІ 0,15-0,46; $P < 0,00001$).

У пацієнтів, які мали доступні для оцінювання дані (D-VD, $n=137$; VD, $n=63$), додавання даратумумабу до режиму VD достовірно збільшувало загальну частоту відповіді (83 порівняно з 65%; $P=0,00527$) та частоту досягнення ДДЧВ або навіть кращої відповіді (65 порівняно з 33%; $P=0,00002$), а також частоту повної або ще кращої відповіді (33 порівняно з 11%; $P=0,00079$). Медіана часу до першої відповіді була коротшою при застосуванні режиму D-VD порівняно з VD (0,79 порівняно з 1,05 міс), а медіана тривалості відповіді при застосуванні режиму D-VD взагалі не була досягнута, тоді як при використанні режиму VD вона становила 6,9 міс. Загалом було констатовано 31 випадок смерті: 13 (9%) у групі D-VD та 18 (26%) у групі VD (ВР 3В 0,34; 95% ДІ 0,16-0,68; $P=0,00162$); подальше спостереження за пацієнтами триває.

Таким чином, у дослідженні LEPUS застосування режиму D-VD покращувало ефективність лікування пацієнтів з РРММ, включаючи достовірне збільшення ВБП. Ці дані підтримують доцільність додавання даратумумабу до режиму стандартного лікування (VD) пацієнтів з РРММ.

X. Huang, J. Lu, W. Fu et al. EHA Library. Huang X. 06/12/20; 294905; EP988.

Ефект даратумумабу при лікуванні ММ залежно від цитогенетичного ризику

Включення даратумумабу до стандартного режиму терапії при ММ сприяє підвищенню частоти досягнення відповіді на лікування та збільшенню ВБП. Однак залишається незрозумілим, чи спостерігається це покращення й у підгрупі пацієнтів з цитогенетичними показниками високого ризику, особливо при вперше діагностованій ММ. Під час конгресу були представлені дані систематичного огляду результатів рандомізованих клінічних досліджень III фази, у яких порівнювали

результати лікування пацієнтів з ММ при застосуванні стандартних режимів та аналогічних режимів у комбінації з даратумумабом при вперше діагностованій ММ чи РРММ залежно від цитогенетичного ризику (високий ризик порівняно зі стандартним ризиком). Цитогенетичні показники високого ризику визначалися як наявність мутацій $t(4;14)$, $t(14;16)$ або $del(17p)$. Як первинна кінцева точка розглядалася ВБП.

Після проведення скринінгу до аналізу було включено 6 рандомізованих клінічних досліджень III фази: 3 дослідження за участю пацієнтів з вперше діагностованою ММ (Alcyone, Maia та Cassiopeia: 2528 пацієнтів, 358 – із цитогенетичними показниками високого ризику) та 3 дослідження за участю пацієнтів з РРММ (Castor, Pollux та Candor: 1533 пацієнтів, 222 – із цитогенетичними показниками високого ризику). Включення даратумумабу до стандартного режиму лікування пацієнтів з вперше діагностованою ММ у підгрупі хворих із цитогенетичними показниками високого ризику сприяло покращенню ВБП (об'єднаний відносний ризик – ВР – 0,666; 95% ДІ 0,468-0,949; $p=0,025$), аналогічного такому у пацієнтів з РРММ (об'єднаний ВР 0,451; 95% ДІ 0,303-0,670; $p < 0,001$). Аналогічні результати спостерігалися при цитогенетичних показниках стандартного ризику при вперше діагностованій ММ (об'єднаний ВР 0,445; 95% ДІ 0,369-0,538; $p < 0,001$) та при РРММ (об'єднаний ВР 0,378; 95% ДІ 0,253-0,564; $p < 0,001$).

Таким чином, режими терапії на основі даратумумабу є варіантами вибору для пацієнтів з вперше діагностованою ММ і РРММ як при цитогенетичних показниках стандартного ризику, так і високого ризику.

S. Giri, A. Grimshaw, M. Dimopoulos et al. EHA Library. Costa L. 06/12/20; 294869; EP952.

Ефективність і безпека даратумумабу у лікуванні РРММ: досвід Саудівської Аравії

Багато досліджень вже продемонстрували ефективність і прийнятний профіль безпеки у лікуванні РРММ даратумумабу – біологічного препарату на основі людських моноклональних антитіл IgG, які зв'язуються з CD38. Під час цьогорічного конгресу ЕНА дослідники з Саудівської Аравії представили аналіз перших даних щодо застосування даратумумабу в умовах клінічної практики у 3 великих онкологічних центрах країни. Первинним критерієм оцінки ефективності лікування у цьому аналізі була ВБП, а як вторинні кінцеві точки розглядалися ЗВ, загальна частота відповіді та частота серйозних небажаних явищ (НЯ). Для оцінки вказаних показників був виконаний ретроспективний аналіз медичних карт 32 пацієнтів (медіана віку – 57 років, чоловіки – 68,8%) з РРММ, яким було встановлено цей діагноз за визначенням Міжнародної робочої групи з вивчення ММ (IMWG) і які отримували даратумумаб з січня 2016 по грудень 2019 р. З усіх пацієнтів 87,5% осіб мали стандартний профіль ризику на момент встановлення діагнозу, а 65,6% хворих була проведена аутологічна трансплантація стовбурових клітин. Медіана кількості попередніх ліній терапії дорівнювала 2, при цьому у 68,8% випадків була констатована рефрактерність до останньої лінії. Даратумумаб застосовували у складі режимів DVD, DPD, DRD*, а також як монотерапію (50; 37,5; 9,4 та 3,1% відповідно). Медіана тривалості терапії даратумумабом складала 5 міс, при цьому найчастішою причиною припинення його застосування було прогресування захворювання (68,7% пацієнтів). Частота об'єктивної відповіді становила 59,4%. ДДЧВ або навіть краща відповідь були зафіксовані у 40,7% хворих, а часткова відповідь – у 18,8% пацієнтів. Після завершення періоду подальшого спостереження, медіана тривалості якого складала 7,5 міс, оцінений показник ВБП через 12 міс становив 50,2%, а ЗВ – 63% (з медіаною ВБП 12 міс). Про інфузійні реакції повідомлялося у 46,9% пацієнтів; у переважній більшості випадків вони мали 1 або 2 ступінь вираженості (3 ступінь – у 9,4% пацієнтів). Найчастішими НЯ 3 або 4 ступеня були анемія, тромбоцитопенія та нейтропенія. Про інші серйозні НЯ у цій когорті пацієнтів не повідомлялося.

Таким чином, представлені дані підтвердили, що в умовах клінічної практики призначення даратумумабу є дійсно ефективним варіантом лікування РРММ, який має прийнятний профіль безпеки.

M. Althomali, E. Mutahar, H. Al Hashmi et al. EHA Library. Althomali M. 06/12/20; 298002; PB2086.

Підготувала Інна Боброва

* DVD – даратумумаб/бортезоміб/дексаметазон; DPD – даратумумаб/леналідомід/дексаметазон; DRD – даратумумаб/леналідомід/дексаметазон.

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

НАЙВАЖЛИВІШЕ — ЦЕ СИЛА

НОВІ ДАНІ

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

НОВЕ ПОКАЗАННЯ

ПРЕМЕНОПАУЗА

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

НОВЕ ПОКАЗАННЯ

ПОСТМЕНОПАУЗА

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

ПОСТМЕНОПАУЗА

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

KISQALI (KISQALI)

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

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

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

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

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

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

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

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

Зображення не є зображенням реального пацієнта.

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

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

Рибоцикліб у світлі клінічних досліджень MONALEESA

Рибоцикліб – селективний інгібітор цикліназалежних кіназ 4 та 6 (CDK4/6), який запобігає фосфорилюванню білка ретинобластоми (pRb) і таким чином обмежує прогресування клітинного циклу через його зупинку в фазі G1. Відомо, що при раку молочної залози (PM3) часто ушкоджується сигнальний шлях циклін-D-CDK4/6-p16-Rb (C.E. Caldon et al., 2006), через що він розглядається як потенційна терапевтична мішень.

MONALEESA (Mammary Oncology Assessment of LEE011's Efficacy and Safety) – програма клінічних досліджень, присвячених вивченню ефективності та безпеки рибоциклібу. Дизайн серії досліджень MONALEESA представлений у таблиці 1.

Першим було дослідження MONALEESA-2, результати якого дозволили затвердити рибоцикліб у комбінації з летрозолом як першу лінію терапії для пацієнток у постменопаузі з поширеним PM3. Результати досліджень MONALEESA-3 та MONALEESA-7 опубліковані пізніше і стали підґрунтям для затвердження рибоциклібу у першій або другій лінії терапії при поширеному HR+Her2-PM3 у комбінації з фулвестрантом у хворих у постменопаузі й у комбінації з інгібіторами ароматази (IA) та аналогами гонадотропін-рилізінг-гормону – у пременопаузі чи перименопаузі.

Результати всіх трьох досліджень показали ефективність рибоциклібу в лікуванні хворих з HR+Her2- поширеним PM3. У дослідженні MONALEESA-2 терапія рибоциклібом дозволила подовжити медіану ВБП з 16 до 25,3 міс (відносний ризик – BP – 0,568; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,457-0,704; $p < 0,001$; рис. 1). За результатами дослідження MONALEESA-3 (D.J. Slamon et al., 2018), медіана ВБП зростала з 12,8 до 20,5 міс (BP 0,593; 95% ДІ 0,480-0,732; $p < 0,001$; рис. 2).

За результатами дослідження MONALEESA-7, медіана ВБП у групі плацебо становила 13 міс, тоді як при застосуванні рибоциклібу зростала до 23,8 міс (BP 0,55; 95% ДІ 0,44-0,69; $p < 0,001$), цей ефект зберігався як у пацієнток, які отримували тамоксифен (11,0 проти 22,1 міс; BP 0,59; 95% ДІ 0,39-0,88), так і серед тих, хто отримував IA (13,8 проти 27,5 міс; BP 0,57; 95% ДІ 0,44-0,74). Дані щодо ВБП, переглянуті незалежними експертами, представлені на рисунку 3 (D. Tripathy et al., 2018).

Зведені результати підгрупового аналізу досліджень MONALEESA наведено в таблиці 2. Виявлено, що рибоцикліб чинив достовірно доведений позитивний вплив на виживаність незалежно від віку пацієнтки, наявності вторинного ураження легень чи печінки, попередньої ендокринної чи хіміотерапії, кількості метастатичних вогнищ.

Рибоцикліб – єдиний представник інгібіторів CDK4/6, застосування якого дозволило збільшити не тільки ВБП, а й у двох клінічних дослідженнях забезпечити доведене статистично значуще подовження загальної виживаності. За результатами аналізу дослідження MONALEESA-7, виконаного Seock-Ah Im та співавт. (2019), 42-місячна загальна виживаність становила 70,2% у групі рибоциклібу

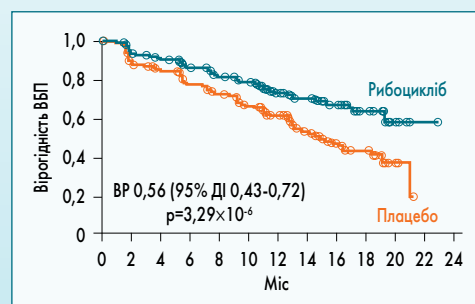


Рис. 1. ВБП за результатами дослідження MONALEESA-2

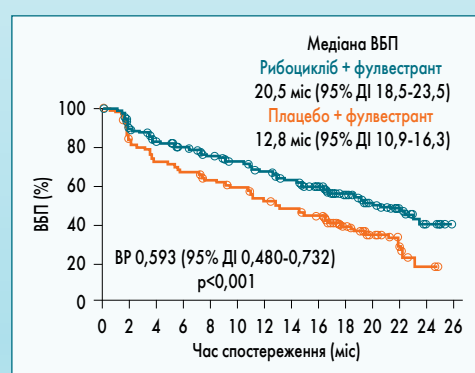


Рис. 2. ВБП за результатами дослідження MONALEESA-3

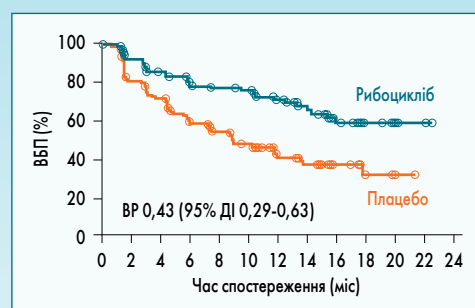


Рис. 3. Дані незалежного централізованого перегляду щодо ВБП (MONALEESA-7)

проти 46% у групі плацебо (BP 0,71; 95% ДІ 0,54-0,95; $p = 0,00973$; рис. 4). При цьому в групі рибоциклібу медіана загальної виживаності не була досягнута, в той час як у групі плацебо становила 40,9 міс.

Аналогічний результат щодо загальної виживаності був отриманий і при аналізі даних MONALEESA-3 (D.J. Slamon et al., 2020). Загальна виживаність через 42 міс спостереження становила 57,8% у пацієнток, які отримували рибоцикліб, та 45,9% у групі плацебо (BP 0,72; 95% ДІ 0,57-0,92; $p = 0,00455$; рис. 5). При цьому медіана загальної виживаності не була досягнута в основній групі і становила 40 міс у контрольній.

Таблиця 1. Дизайн рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих клінічних досліджень III фази MONALEESA			
Когорта	MONALEESA-2 (NCT01958021)	MONALEESA-3 (NCT02422615)	MONALEESA-7 (NCT02278120)
	HR+ Her2- поширений PM3		
	Постменопауза		Пременопауза/перименопауза
Попередня ендокринна терапія	Hi	≤1 лінії	Hi
Попередня хіміотерапія	Hi	Hi	≤1 лінії
n, осіб	668	726	672
Досліджуваний препарат	Рибоцикліб 600 мг/добу щоденно протягом 21 дня у 28-денному циклі (7 днів перерва)		
Супутня ендокринна терапія	Летрозол 2,5 мг/добу	Фулвестрант 500 мг/добу у 1-й і 15-й день першого 28-денного циклу, надалі – тільки у 1-й день 28-денного циклу	Тамоксифен 20 мг/добу або нестероїдні ІА (летрозол 2,5 мг/добу або анастрозол 1 мг/добу) + гозерелін 3,6 мг підшкірно у 1-й день 28-денного циклу лікування
Первинна кінцева точка	Виживаність без прогресування (ВБП)		
Вторинні кінцеві точки	Загальна виживаність Загальна частка відповіді на терапію Показник клінічної ефективності Безпека Результати лікування, повідомлені пацієнтами		

Таблиця 2. Ефективність рибоциклібу за результатами серії клінічних досліджень MONALEESA

BP (95% ДІ)		MONALEESA-2 (NCT01958021)	MONALEESA-3 (NCT02422615)	MONALEESA-7 (NCT02278120)
Вік	<65 років	0,518 (0,392-0,684)	0,607 (0,454-0,810)	0,44 (0,29-0,67)
	≥65 років	0,658 (0,466-0,928)	0,597 (0,436-0,818)	0,59 (0,45-0,78)
Метастатичне ураження легень чи печінки	Hi	0,597 (0,426-0,837)	0,563 (0,415-0,764)	0,64 (0,45-0,91)
	Так	0,561 (0,424-0,743)	0,645 (0,483-0,861)	0,50 (0,38-0,68)
Метастатичне ураження тільки кісток	Hi	0,551 (0,432-0,702)	0,658 (0,519-0,833)	0,53 (0,42-0,69)
	Так	0,642 (0,393-1,048)	0,379 (0,234-0,613)	0,70 (0,41-1,19)
Попередня ендокринна терапія	IA	0,375 (0,235-0,599)	0,670 (0,507-0,886)	0,57 (0,44-0,74)
	Тамоксифен	0,617 (0,426-0,894)	0,620 (0,443-0,866)	0,59 (0,39-0,88)
	Не проводилась	0,651 (0,468-0,904)	0,577 (0,415-0,802)	0,52 (0,38-0,70)
	≥1 лінії	–	0,565 (0,428-0,744)	–
	Тамоксифен не використовувався	–	0,562 (0,428-0,738)	–
Попередня хіміотерапія	IA не використовувалися	–	0,481 (0,345-0,669)	–
	Hi	0,640 (0,470-0,871)	–	0,41 (0,28-0,60)
Кількість метастатичних уражень	Так	0,501 (0,368-0,681)	–	0,68 (0,48-0,96)
	<3	–	0,586 (0,447-0,768)	0,60 (0,44-0,81)
	≥3	–	0,621 (0,441-0,874)	0,50 (0,35-0,72)

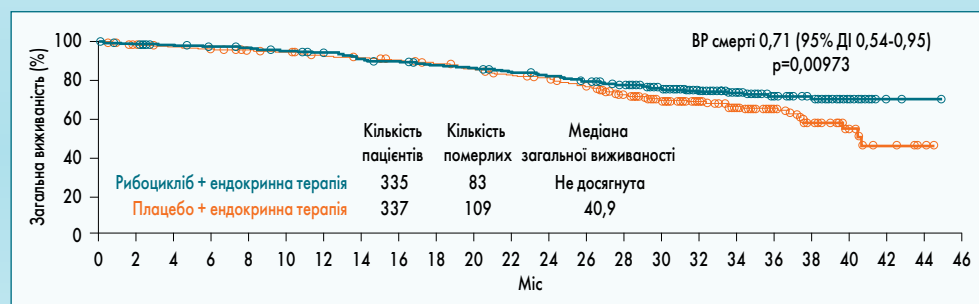


Рис. 4. Загальна виживаність за даними дослідження MONALEESA-7

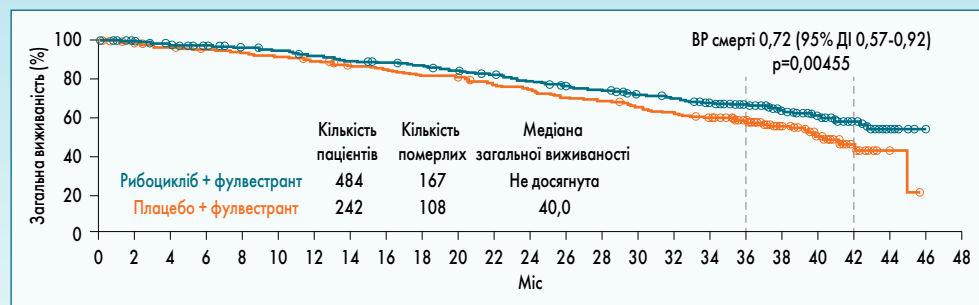


Рис. 5. Загальна виживаність за даними дослідження MONALEESA-3

Частота й вираженість побічних явищ при застосуванні рибоциклібу була зів'язана у всіх трьох дослідженнях MONALEESA. Найбільш поширеними побічними явищами, що спостерігались у понад 25% випадків, були нейтропенія, лейкопенія, нудота. Діагностувались також загальна слабкість, діарея, алопеція, блювання, біль у суглобах, запори, головний біль і припливи. Нейтропенія (всіх ступенів тяжкості) була діагностована у 74% випадків, частота фебрильної нейтропенії складала лише 1,4%, і менше 1% хворих припиняли застосовувати рибоцикліб у зв'язку з нейтропенією. Підвищення рівнів трансаміназ 3-4 ступеня тяжкості було діагностовано менш ніж у 10% випадків, після відміни рибоциклібу відбувалась нормалізація показників у всіх випадках. Дані щодо гепатотоксичності рибоциклібу аналогічні таким для інших представників інгібіторів CDK4/6. Подовження інтервалу QT понад 500 мс відмічалось у 1,3% пацієнтів, які отримували рибоцикліб, випадки пірветної тахікардії не діагностувались, проте під час терапії рибоциклібом все ж таки рекомендовано проводити моніторинг електрокардіографічних показників.

Дослідники проводили моніторинг якості життя за опитувальником EORTC QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core 30 Questionnaire). За даними W. Janni та співавт. (2018), в учасників дослідження MONALEESA-2, які отримували рибоцикліб, відзначено більш ефективний контроль болю (26 проти 15%). Загалом відмічено

добру переносимість препарату, задовільну якість життя у пацієнток, які отримують лікування, у тому числі і за наявності вісцеральних метастазів.

Зважаючи на отримані позитивні результати серії клінічних досліджень MONALEESA, рибоцикліб включено до рекомендацій Національної онкологічної мережі США (NCCN) та Європейського товариства медичної онкології (ESMO) щодо лікування HR+Her2- поширеного PM3 (як у першій лінії терапії, так і наступних) для жінок у постменопаузі або пременопаузі (з додатковою оваріальною абляцією чи супресією). Відповідно до 5th ESO-ESMO International consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC5; 2020), призначення інгібіторів CDK4/6 має не лише покращити показники виживаності при поширеному PM3, а й підтримати чи навіть покращити якість життя пацієнток.

Рибоцикліб – інгібітор CDK4/6, який показав свою ефективність у лікуванні пацієнток з HR+Her2- поширеним PM3 незалежно від менопаузального статусу. Препарат дозволяє не тільки збільшити виживаність без прогресування, а й істотно подовжує загальну виживаність. Відмічено задовільну переносимість препарату пацієнтками та ефективність у лікуванні вісцерального метастатичного ураження. Рибоцикліб входить до чинних настанов провідних онкологічних спільнот щодо лікування PM3.

Підготувала **Олена Поступаленко**

Перспективи використання ксиліту як засобу для селективного пригнічення проліферації ракових клітин

Пошук продуктів або добавок із протираковими властивостями є перспективним напрямом в онкології, оскільки їх споживання може допомогти запобігти розвитку онкопатології і сприяти опірності організму навіть за наявності злоякісної пухлини. Біологічно активні сполуки рослинного походження все частіше визнаються дієвими компонентами лікування раку. Підбір дієти для онкологічних пацієнтів досі залишається невирішеною проблемою. Тому не випадковий інтерес до вивчення цукрозамінника ксиліту, що є безпечним компонентом харчових продуктів і при цьому виявляє здатність пригнічувати проліферацію ракових клітин. Пропонуємо огляд досліджень, присвячених оцінці онкосупресорних властивостей ксиліту.

N. Tomonobu та співавт. (2020) відзначають, що пошуки нових ефективних протипухлинних препаратів серед традиційних для Азії лікарських засобів привернули увагу до паразитичного гриба *Cordyceps militaris*, відомого своїми протипухлинними властивостями, що зумовлені вмістом природного нуклеозидного антибіотику кордицепіну [29–31]. В екстракті *C. militaris* було також виявлено високий вміст ксиліту, який несподівано для дослідників проявляв протиракову активність [30]. Була висунута гіпотеза про те, що ксиліт може стати корисним компонентом профілактики онкопатології, а також зниження агресивності злоякісної пухлини. Оскільки вартість ксиліту невисока (на відміну від кордицепіну), він легкодоступний і повсюдно використовується в харчових продуктах, що свідчить про високий рівень його безпеки. Однак ще належить з'ясувати конкретний механізм, за допомогою якого ксиліт викликає загибель ракових клітин.

N. Tomonobu та співавт. (2020) оцінили залежність індукції апоптозу клітин меланоми від дози ксиліту, починаючи з 2 мг/мл як найнижчої концентрації. Було підтверджено, що 24-годинна обробка ксилітом викликала дозозалежний апоптоз клітин MeWo (клітинна культура меланоми людини). Доза 50 мг/мл забезпечувала найвищий ефект.

Враховуючи те, що глюкоза в концентрації 50 мг/мл не могла викликати апоптоз у клітинах MeWo через вищий осмотичний тиск (329 мОсм/л) порівняно з фізіологічним (285±5 мОсм/л), N. Tomonobu та співавт. вирішили використувати концентрацію ксиліту 25 мг/мл як найвищу в серії експериментів *in vitro*. Для отримання додаткової інформації про клітинні події, що лежать в основі ксиліт-індукованого апоптозу, був досліджений окисний статус клітини.

Як і очікувалося, апоптоз, викликаний ксилітом у концентрації 25 мг/мл, супроводжувався помітним підвищенням вмісту активних форм кисню (АФК). Паралельно було виявлено значне зниження рівня відновленого глутатіону і лише невелике зниження вмісту АТФ. Примітно, що ксиліт-опосередкована апоптотична загибель клітин була значно ослаблена попередньою обробкою інгібітором АФК N-ацетил-L-цистеїном; це дозволяє припустити, що АФК активно залучені до ксиліт-опосередкованого апоптотичного процесу ракових клітин.

За допомогою кількісної полімеразної ланцюгової реакції у режимі реального часу встановлено, що ксиліт порівняно з кордицепіном набагато сильніше стимулює ген *CHAC1*, який може брати участь у регуляції апоптозу.

Роль гена *CHAC1* у ксиліт-опосередкованій загибелі ракових клітин

У роботі N. Tomonobu та співавт. (2020) вперше було показано, що індукція ферменту CHAC1 (ChaC – глутатіон-специфічна γ -глутамілциклотрансфераза 1) викликає деградацію глутатіону і є основною причиною ініційованої ксилітом апоптотичної загибелі ракових клітин.

Щоб перевірити, чи обмежений ксиліт-опосередкований апоптоз злоякісними клітинами MeWo (і чи не впливає ксиліт на нормальні клітини), N. Tomonobu та співавт. досліджували вплив ксиліту на інші типи ракових клітин людини і нормальні людські фібробласти. Було виявлено, що клітини раку підшлункової залози людини (PANC-1) демонстрували апоптотичний фенотип, подібний до такого у клітин MeWo після обробки ксилітом, тоді як фібробласти (OUMS-24) не мали будь-якого помітного апоптотичного фенотипу. Селективний апоптоз ракових клітин був додатково підтверджений аналогічними незалежними експериментами на інших лініях клітин раку підшлункової залози (AsPC-1 і MIA PaCa-2). Крім того, в лініях ракових клітин постійно продукувалися АФК на значному рівні, проте в нормальних клітинах OUMS-24 цієї індукції не відбувалося, і серед них не було також виявлено індукції апоптотичних клітин. Частота опосередкованих ксилітом апоптотичних подій узгоджувалася з частотою індукції CHAC1 у всіх досліджених типах клітин (OUMS-24, MeWo і PANC-1).

Потім шляхом пригнічення експресії гена *CHAC1* оцінювали його значущість для апоптотичної загибелі клітин. Результати показали, що зниження активності гена *CHAC1*

призводило до значного ослаблення зумовленої ксилітом апоптотичної загибелі клітин, пригнічення ксиліт-опосередкованої продукції АФК і відновлення рівня глутатіону. Таким чином, з урахуванням того, що CHAC1 є основним ферментом, який руйнує глутатіон, ксиліт-опосередковане збільшення рівня АФК видається раціональним (Crawford et al., 2015).

Ксиліт індукує стрес ендоплазматичного ретикулуму

Повідомлялося, що індукція CHAC1 транскрипційно регулюється за допомогою активуючого фактора транскрипції 4 (АТФ4) через стресовий вплив на ендоплазматичний ретикулум (ЕПР), і тому була досліджена потенційна здатність ксиліту викликати стрес ЕПР [33–35]. Індукція основного ЕПР-шаперона – білка, який зв'язує імуноглобулін (BiP), є надійним індексним маркером для спостереження клітинних подій після стресу ЕПР. За відсутності стресу ЕПР у клітинах BiP зв'язує і пригнічує три репрезентативних стрес-сенсори ЕПР: інозитолзалежний білок 1 α (IRE1 α), який активує фактор транскрипції 6 і PKR-подібну протеїнкіназу ЕПР. В умовах ЕПР-стресу BiP рекрутується неправильно згорнутими білками і згодом звільняється від трьох сенсорів [16]. У результаті вільні сенсори зазнають автоактивації та індукують власні сигнальні каскади, причетні до множинних клітинних подій стресу ЕПР. N. Tomonobu та співавт. спробували визначити, чи реагують клітини на стрес ЕПР, оцінюючи рівні індукції BiP після обробки клітин ксилітом.

Було виявлено, що ксиліт, але не глюкоза, значущо індукував білок BiP паралельно з індукцією CHAC1 залежно від дози. Крім того, при використанні АТФ4-специфічного зонда для оцінки стану активації АТФ4 після обробки ксилітом було показано, що саме АТФ4, але не ядерний фактор кВ значною мірою активується у відповідь на вплив

ксиліту, причому цей процес подібний до індукції білків BiP і CHAC1.

Таким чином, індукція CHAC1 є необхідним стресорним фактором для ЕПР, тригером якого в ракових клітинах є ксиліт і який пов'язаний із вторинною індукцією оксидативного стресу в оброблених клітинах, що зрештою призводить до апоптотичної загибелі клітин.

Ксиліт зменшує ріст меланоми *in vivo* через стрес ЕПР

Оскільки відомо, що ксиліт сприяє селективній загибелі ракових клітин *in vitro*, N. Tomonobu та співавт. досліджували, чи діє ксиліт подібним чином *in vivo*. В експериментальних умовах виявилось, що при пероральному введенні ксиліт не впливав на об'єм і масу пухлини, яка походить із клітин MeWo, тоді як внутрішньовенна ін'єкція послаблювала швидкість росту пухлини (спостерігалось зменшення її об'єму та маси – рис.). Мишам вводили ксиліт у дозі 2,0 г/кг, оскільки вона аналогічна ефективній і максимальній дозі *in vitro* – 25 мг/мл.

При дослідженні індукції стресу ЕПР і подальшого статусу CHAC1 *in vivo* виявлялося значне накопичення BiP, а також CHAC1 у пухлинах саме при внутрішньовенному, але не пероральному введенні ксиліту.

Вирішальну роль у пригніченні пухлини, викликаному обробкою ксилітом, в умовах як *in vivo*, так і *in vitro*, ймовірно, відіграє стрес ЕПР. Це було підтверджено використанням основного інгібітора ЕПР-стресу – тауроурсолеоксисолевої кислоти (TUDCA), яка ефективно «скасовувала» ксиліт-опосередковане пригнічення пухлини: на 15-й день маса пухлин, оброблених ксилітом, досягала майже тих же рівнів, що і в контрольних групах (обробка фосфатно-буферним сольовим розчином).

Ці результати показують, що в разі внутрішньовенного введення ксиліту притаманна функція пригнічення пухлини, і ця функція залежить від наявності певного рівня стресу ЕПР.

Ксиліт сенситивізує клітини меланоми до хіміотерапевтичних препаратів

Оксидативний стрес, викликаний ксиліт-опосередкованим відновленням глутатіону, може посилювати дію хіміотерапевтичних препаратів. Раніше було показано, що ксиліт помітно підсилює опосередкований кордицепіном

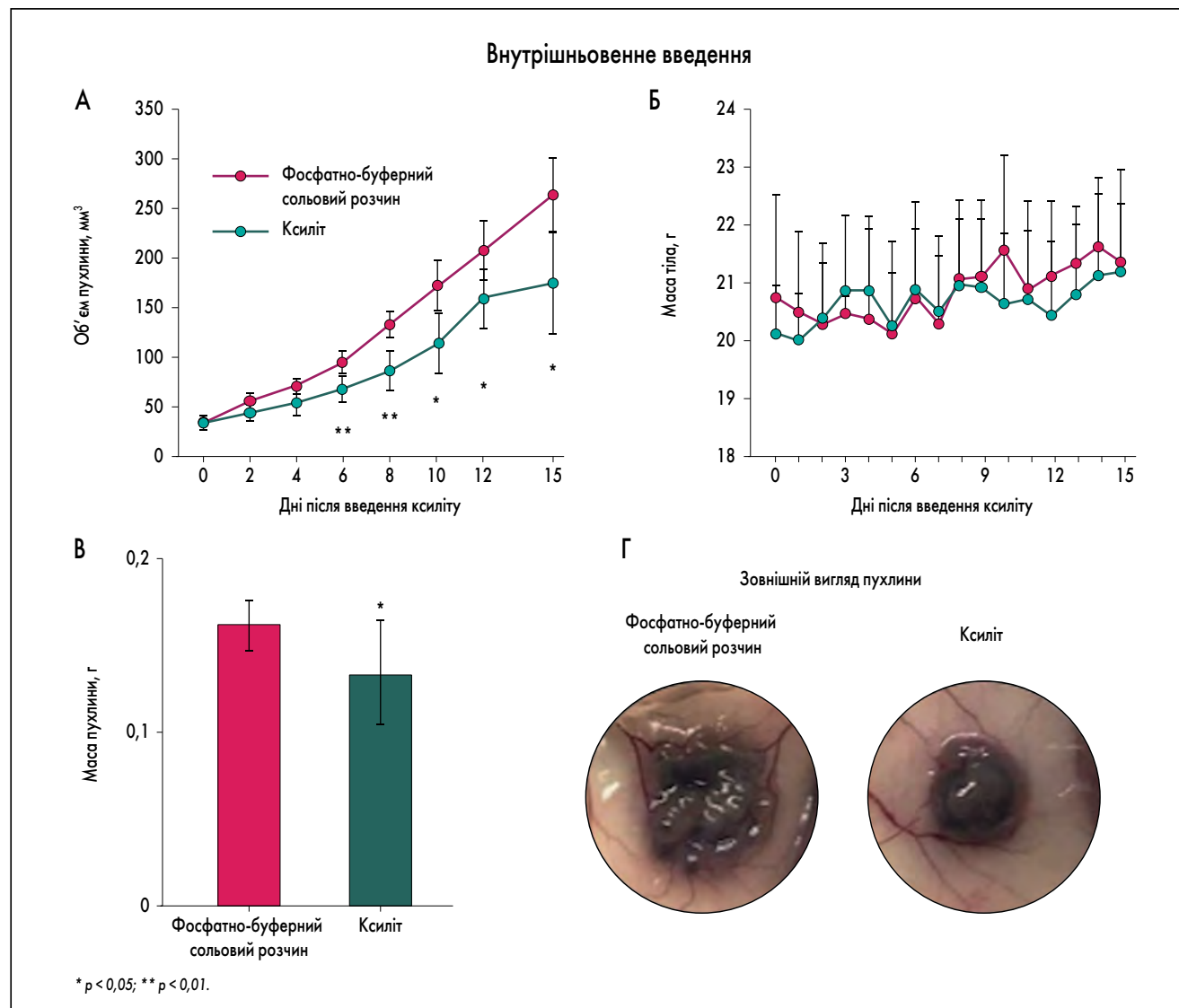


Рис. Протипухлинна дія ксиліту *in vivo*

Адаптовано за Tomonobu N. Xylitol acts as an anticancer monosaccharide to induce selective cancer death via regulation of the glutathione level. Chem Biol Interact. 2020 Jun 1; 324: 109085.

апоптоз ракових клітин [30]. У даному дослідженні продовжили вивчати цю дію. Як і очікувалося, ксиліт ефективно сенсibiliзував клітини меланоми до протиракової сполуки 5-флуороурацилу (5-FU) як *in vitro*, так і *in vivo*. Спостерігався також ефект сенсibiliзації ксилітом *in vitro* для іншої сполуки, дакарбазину, клінічно схваленого для лікування меланоми. Таким чином, результати показали, що ксиліт підсилює дію хіміотерапевтичних препаратів.

Обговорення й висновки

Результати дослідження показали, що ксиліт має помітну здатність пригнічувати ріст ракових клітин як при культивуванні *in vitro*, так і на мишачій моделі меланоми *in vivo*. Пероральне введення ксиліту тваринам не сприяло онкосупресорній дії (ймовірно, через кислотно-опосередковану модифікацію/деградацію ксиліту або його недостатнє надходження у кров з травного каналу), тоді як його внутрішньовенне введення запобігало росту пухлини. Ксиліт-опосередкований апоптоз ракових клітин був викликаний активацією CHAC1 (чому також сприяв викликаний ксилітом стрес ЕПР) і оксидативним стресом, оскільки CHAC1 ферментативно розщеплював внутрішньоклітинний глутатіон.

Ці процеси спостерігалися в основному для клітин MeWo; деякі ключові результати були підтверджені для інших типів ракових клітин (наприклад, PANC-1, A549 і MIA PaCa-2). Таким чином, запропонований апоптотичний шлях, опосередкований ксилітом, не обмежений тільки однією клітинною лінією, проте, судячи з усього, не діє в нормальних фібробластах OUMS-24 людини. Це дає підстави вважати, що ксиліт може бути ефективним і корисним щоденним харчовим компонентом для селективного запобігання розвитку раку.

Пригнічення експресії CHAC1 викликало помірне зниження зумовленої ксилітом продукції АФК у клітинах MeWo. Цей результат може вказувати на те, що активація CHAC1 стресом ЕПР не є єдиним джерелом АФК у клітинах, оброблених ксилітом. Аналогічно, активація CHAC1 може бути не єдиною подією, відповідальною за протиракові властивості ксиліту, як показано в дослідженнях *in vivo*.

Сьогодні не відомо, як ксиліт викликає ЕПР-стрес у ракових клітинах. Дати підказку може вивчення внутрішньоклітинних метаболітів ксиліту. Повідомлялося, що один із них, ксилулоза-5-Р, здатний пригнічувати систему гліколізу в клітинах ссавців [36]. Таким чином, рівень АТФ, що виробляється при гліколізі і необхідний для згортання білка, може бути значно знижений шляхом обробки ксилітом. Однак результати дослідження показали, що дія ксиліту не викликала споживання АТФ на значно вищому рівні в оброблених ним клітинах. У додаткових дослідженнях на апоптотичну загибель клітин при дії ксиліту не впливало гіпоксичне середовище, яке змщує синтез АТФ у мітохондріях у бік його продукції на основі гліколізу.

Було висунуто припущення, що ксиліт може перешкоджати нормальному глікозилюванню білка в ЕПР. Оскільки ксиліт має рослинне походження, він може конкурувати з глюкозою або іншим моносахаридом, який використовується для реакцій глікозилювання білків у ЕПР. Раніше було показано, що профіль глікозилювання змінюється при обробці ксилітом і це може супроводжуватися помітним збільшенням неправильно згорнутих білків, які пов'язані зі стресом ЕПР. Цю ідею може підтвердити відкриття того факту, що основний індуктор ЕПР-стресу, тунікаміцин, опосередковував неповне глікозилювання білків, яке може бути причиною їх неправильного згортання [37].

Ще одне питання полягає в тому, чим зумовлена селективність щодо ракових клітин при стресі, пов'язаному з ксилітом.

Н. Тополова та співавт. вважають, що не слід ігнорувати можливе пояснення різних реакцій на ксиліт у нормальних і пухлинних клітинах, наприклад, відмінності у внутрішньоклітинній «поведінці» ксиліту та його метаболітів, оскільки низка ферментів, задіяних у перетворенні ксиліту, неминуче наявна при різних профілях експресії й активності в різних типах клітин. Молекули, які мають стійкі функції щодо ЕПР-стресу або апоптозу, також можуть робити свій внесок. Узагальнені результати підкреслюють необхідність подальшого всебічного аналізу мембранних транспортерів, метаболітів ксиліту і внутрішньоклітинних білків для розширення розуміння складних механізмів чутливості та стійкості до ксиліту, що своєю чергою може пояснити, чим зумовлена селективність або специфічність клітин щодо ксиліту.

У дослідженні Y.W. Naguib та співавт. (2014) отримано дані, які показують, що протипухлинний ефект ксиліту є помірним, але ксиліт має певну здатність посилювати дію часто застосовуваних протипухлинних препаратів, таких як 5-FU.

Підбиваючи підсумки, автори зазначають, що отримані результати підтверджують думку про онкосупресорну дію ксиліту через оксидативний стрес. Ксиліт викликає ЕПР-стрес, що призводить до індукції CHAC1 і зниження вмісту глутатіону в клітинах. Опосередкований ксилітом оксидативний стрес значною мірою сприяє посиленню протипухлинного ефекту хіміотерапевтичного препарату

ДОВІДКА ЗУ

Препарати для інфузії, виготовлені на основі розчинів ксиліту, схвалені для застосування в Україні та вже використовуються в онкології й інтенсивній терапії [1-4].

Комплексний інфузійний препарат Ксилат® – багатокомпонентний поліфункціональний збалансований розчин. Склад: 100 мл розчину містить 5,0 г ксилітолу, 0,26 г натрію ацетату, 0,6 г натрію хлориду, 0,01 г кальцію хлориду, 0,03 г калію хлориду, 0,01 г магнію хлориду. При внутрішньовенному введенні Ксилат® швидко включається в загальний метаболізм, 80% засвоюється у печінці і накопичується у вигляді глікогену, стимулює окиснення жирних кислот некетогенним шляхом, сприяє утилізації кетонів тил у циклі Кребса. Препарат не спричиняє зниження в печінці рівня нуклеотидів (АТФ, АДФ, АМФ), безпечний для введення хворим із дефіцитом ферменту фруктозо-1,6-дифосфатази або непереносимістю фруктози. Завдяки складу Ксилат® чинить енергетичну, антикетогенну, анаболічну, антиоксидантну, дезінтоксикаційну, гемодинамічну, реологічну, олужнювальну дію.

Препарат широко застосовується в інфузійній терапії для зменшення явищ інтоксикації, поліпшення мікроциркуляції,

корекції кислотно-основного стану, поліпшення гемодинаміки при травматичному, операційному, гемолітичному й опіковому шоку, гострій крововтраті, у процесі передопераційної підготовки і в післяопераційний період, при некомпенсованому цукровому діабеті й кетоацидозі. Обмеженнями в застосуванні розчину Ксилат® є гіперосмолярна кома, анурія, а також клінічні ситуації, коли протипоказане введення великої кількості рідини.

Однією з основних діючих речовин розчину Ксилат® є ксилітол (ксиліт) у концентрації 50 мг/мл, що відкриває потенційно нові можливості застосування препарату у широкого кола онкологічних пацієнтів.

1. Ксилат® розчин – інструкція. <https://compendium.com.ua/info/168255/ksilat-sup-sup/>.
2. Галушко О.А., Шлапак І.П. Новий комплексний інфузійний препарат ксилат і показання до його клінічного застосування (Інформаційний лист). <https://www.uf.ua/ua/endokrynolog/vozmozhnostysylatav-lechenyui-atsetonemiches-kogo-syndroma-u-detey>.
3. Курсов С.В., Никонов В.В. Стрессовая гипергликемия: обсуждение пути ее устранения с помощью применения многоатомных спиртов // Медицина неотложных состояний. – 2019. – № 4 (99). – С. 30-37.
4. Гривкова Л.В. Патолофізіологічне обґрунтування і перспективи використання ксиліту в нутритивній підтримці онкологічних пацієнтів // Практична онкологія. – 2019. – Т. 2, № 4.

5-FU як *in vitro*, так і *in vivo*. Дослідники дійшли висновку, що хіміотерапія в поєднанні з ксилітом може ефективно поліпшувати результати лікування пацієнтів з онкопатологією.

Матеріал підготовлений за підтримки фармацевтичної компанії «Юрія-Фарм».

Список літератури знаходиться в редакції.

3

Ксилат® природна життєва енергія



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

Література:
1. Інструкція для медичного застосування препарату Ксилат®. 2. Царев А.В., Костыря А.П., Черненко В.Г., Панченко Г.В., Усенко Л.В., Передерий М.Н., Шайда О.А. Ксилат® в комплексе интенсивной терапии при критических состояниях. «Мистецтво Лікування» (041), Препарати та технології (інтенсивна терапія). 2007. 3. Partial Substitution of Glucose with Xylitol Suppressed the Glycolysis and Selectively Inhibited the Proliferation of Oral Cancer Cells. – PubMed – NCBI Nutr Cancer. 2017 Aug-Sep 69 (6): 862-872. DOI: 10.1080/01635581.2017.1339097. Epub 2017 Jul 18. РП №UA/1070/01/01 термін дії необмежений з 02.01.2019р.

ЮРІЯ-ФАРМ
www.uf.ua

С.О. Сівкович, д. мед. н., професор, завідувачка відділення цитогенетичної діагностики та лікування онкогематологічних захворювань
ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України», м. Київ

Ефективність імунomodуляторів III покоління у лікуванні пацієнтів з рефрактерною множинною мієломою

Множинна мієлома (ММ) – злоякісне неопластичне захворювання, яке характеризується надмірною проліферацією моноклональних плазматичних клітин у кістковому мозку (КМ) із появою моноклонального парапротеїну у сироватці крові або сечі, зниженням рівня нормальних імунoglobulinів і деструктивними змінами у кістках.



С.О. Сівкович

ММ є другим за частотою діагностування злоякісним гематологічним захворюванням. У 2016 р. у світі було зафіксовано майже 160 000 нових випадків ММ [1]. Частка ММ складає приблизно 10% у структурі гематологічної захворюваності [2]. На відміну від інших злоякісних новоутворень, що метастазують у кістки, остеолітичні ураження при ММ супроводжуються пригніченням чи повним виключенням активності остеобластів [3]. Ураження кісток найкраще діагностується з використанням низькодозової комп'ютерної томографії всього тіла, позитронно-емісійної томографії з комп'ютерною томографією або магнітно-резонансної томографії (МРТ) [4]. Клінічно ММ часто характеризується анемією, гіперкальціємією, нирковою недостатністю та підвищеним ризиком розвитку інфекційних ускладнень.

За останні 20 років підходи до діагностики та лікування ММ зазнали істотних змін. До ХХІ ст. хворі на ММ помирали протягом кількох років після встановлення діагнозу. Донедавна діагноз множинна мієлома повинен був відповідати критеріям CRAB (гіперкальціємія, ниркова недостатність, анемія та ураження кісток). Основна складність верифікації ММ за критеріями CRAB полягала в тому, що цей підхід є клініко-патологічним. Це означає, що для встановлення діагнозу мають бути клінічні прояви тяжкого ураження органів, а саме деструкція

кісткової тканини та ниркова недостатність. За таких умов хворий втрачає шанс раннього початку терапії та запобігання ушкодженню органів. Критерії CRAB були доречними в епоху, коли можливості терапії ММ були дуже обмеженими. Проте з розвитком фармакології та появою сучасних ефективних препаратів, раннє застосування яких дозволяє покращити виживаність хворих, виникла потреба в оновленні діагностичних критеріїв [5].

У 2014 р. Міжнародна робоча група з вивчення мієломи (International Myeloma Working Group, IMWG) оновила діагностичні критерії, які істотно розширили терапевтичні можливості та дозволили лікувати пацієнтів із високим ризиком прогресування захворювання ще до появи вираженої клінічної картини (табл. 1).

Раніше лікування пацієнтів з ММ обмежувалося трансплантацією стовбурових клітин, застосуванням алкілуювальних агентів і кортикостероїдів. Сучасна стратегія лікування ММ доповнилася новими лікарськими засобами, які істотно покращили виживаність таких хворих. До них належать імунomodулювальні агенти, інгібітори протеасом, моноклональні антитіла, інгібітори гістондеацетилази. Так, завдяки впровадженню нових стандартів лікування ММ всього за кілька років медіана загальної виживаності (ЗВ) хворих збільшилася приблизно з 3 до 7 років [6]. По суті, ММ – це

хронічне лімфопроліферативне захворювання, яке можна успішно контролювати протягом певного часу, але жоден з відомих методів терапії, включаючи трансплантацію алогенних гемопоетичних стовбурових клітин, не може забезпечити повного одужання пацієнта [7]. У процесі клональної еволюції пухлина набуває стійкості до дії препаратів, які раніше застосовувалися у конкретного хворого. Під час захворювання формується рефрактерність до лікарських препаратів, наростає кумулятивна токсичність, погіршується соматичний статус пацієнта.

Здебільшого такі пацієнти вже пройшли багато курсів терапії та накопили медикаментозну токсичність. У них обмежені резерви кровотворення КМ і часто спостерігаються тяжкі супутні захворювання. Прогноз у разі одночасної резистентності до бортезомібу та леналідоміду абсолютно несприятливий. Можливості подальшого лікування в подібних випадках практично вичерпані, а медіана ЗВ і виживаності без прогресування (ВБП) не перевищує 9 і 5 міс відповідно [8-9].

Одним з ефективних препаратів для терапії рефрактерної/рецидивуючої ММ (РРММ) є помалідомід. Як і леналідомід, помалідомід проявляє високу активність при РРММ.

Помалідомід – імунomodулювальний препарат III покоління, схвалений Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США в 2013 р. у комбінації з низькими дозами дексаметазону як терапія порятунку для пацієнтів з подвійною рефрактерністю. Відповідно до рекомендацій Національної онкологічної мережі США (версія 4.2020) та оновлених протоколів Європейського товариства медичної онкології (2019), схеми помалідомід + дексаметазон та помалідомід + бортезоміб + дексаметазон є пріоритетними для дорослих пацієнтів з РРММ, у яких відбулося прогресування захворювання на тлі попередніх режимів лікування.

Механізм дії помалідоміду багаторівневий і на молекулярному рівні досі повністю не вивчений. Однак відомо, що помалідомід володіє прямою протипухлинною та імунomodулювальною дією та пригнічує живлення стромальних клітин, які сприяють росту клітин ММ. Зокрема, препарат

пригнічує проліферацію та індукує апоптоз пухлинних гемопоетичних клітин. Крім того, помалідомід інгібує проліферацію клітин, резистентних до леналідоміду [10]. Помалідомід здатний пригнічувати ріст пухлинних клітин як у результаті прямої цитотоксичності, так і опосередковано, через дію на Т-/NK-клітинний імунітет [11]. Помалідомід також інгібує ангиогенез, блокуючи міграцію та адгезію клітин ендотелію, при цьому забезпечення пухлинних клітин поживними речовинами погіршується.

Ефективність помалідоміду підтверджена результатами 2 великих багатоцентрових рандомізованих досліджень ММ-003 і STRATUS, у які були включені 940 пацієнтів з РРММ і рефрактерністю до леналідоміду, у 772 з них відзначалася подвійна рефрактерність – до леналідоміду і бортезомібу.

Багатоцентрове рандомізоване відкрите дослідження III фази ММ-003

Дослідження ММ-003 було проведене в Австралії, Канаді, США, Європі та Росії. Основною вимогою для включення пацієнта у дослідження була наявність РРММ після терапії бортезомібом і леналідомідом. Метою дослідження було порівняти ефективність та безпеку лікування помалідомідом із низькими дозами дексаметазону та дексаметазоном у високих дозах у монорежимі. Пацієнти були рандомізовані на групи у співвідношенні 2:1. У 1-й групі (n=302) застосовували помалідомід (4 мг/добу перорально у 1-21-й день 28-денного циклу) + низькі дози дексаметазону (40 мг/добу перорально у 1-й, 8, 15 та 22-й дні). Учасники 2-ї групи (n=153) отримували високодозовий режим гормональної терапії: дексаметазон по 40 мг/добу перорально у 1-4-й, 9-12-й та 17-20-й дні. Лікування проводилося до прогресування захворювання або розвитку неприйнятної токсичності.

Після медіани спостереження 10 міс отримано такі результати: медіана ВБП у групі помалідомід + низькі дози дексаметазону становила 4,0 міс (95% довірчий інтервал – ДІ – 3,6-4,7), у групі високодозового лікування дексаметазоном – 1,9 міс (95% ДІ 1,9-2,2; рис. 1). При фінальному аналізі медіана ЗВ була істотно більшою у групі

IgM-MGUS	He IgM-MGUS	ММ із млявим перебігом	Активна ММ
- Сироватковий IgM <30 г/л - Лімфоплазматична інфільтрація КМ <10% - Відсутні конституційні симптоми, анемія, лімфаденопатія, гепатоспленомегалія або інші ознаки ураження органів, які можна віднести до основного лімфопроліферативного розладу	- Сироватковий М-моноклональний протеїн <30 г/л - Моноклональні плазматичні клітини в КМ <10% - Невідповідність критеріям CRAB та відсутність амілоїдозу, який можна віднести до порушення проліферації плазматичних клітин	- Необхідна наявність обох критеріїв: - М-протеїн ≥30 г/л (у сироватці крові) або ≥500 мг/добу (у сечі) та/або плазматичні клітини в КМ ≥10-60% - Невідповідність критеріям CRAB та відсутність амілоїдозу	- Плазматичні клітини в КМ ≥10% або підтверджена шляхом біопсії плазмцитомома ≥1 ознака CRAB або біомаркер злоякісного перебігу

CRAB: C (Calcium [elevated]) – гіперкальціємія (>2,65 ммоль/л, або >11,5 мг/дл); R (Renal failure) – ниркова недостатність (рівень креатиніну сироватки крові >177 мкмоль/л, або >2 мг/дл); A (Anemia) – анемія (вміст гемоглобіну <100 г/л або нижчий за нижню межу норми більш ніж на 20 г/л); B (Bone lesions) – літчні ураження кісток, остеопороз.

Біомаркери злоякісного перебігу:

- моноклональні плазматичні клітини в КМ ≥60%;
- співвідношення легких ланцюгів (Light chains) ≥100 (каппа) або ≤0,01 (лямбда);
- зміни на МРТ (>1 літчного вогнища >5 мм у діаметрі).

MGUS – моноклональна гаммапатія невизначеного генезу – безсимптомна передзлоякісна стадія, яка майже завжди передуює ММ.

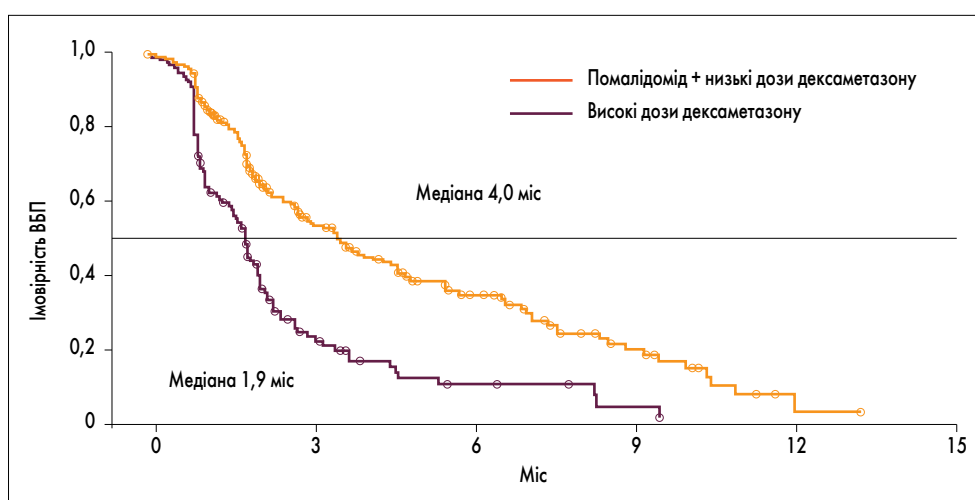


Рис. 1. ВБП у дослідженні ММ-003

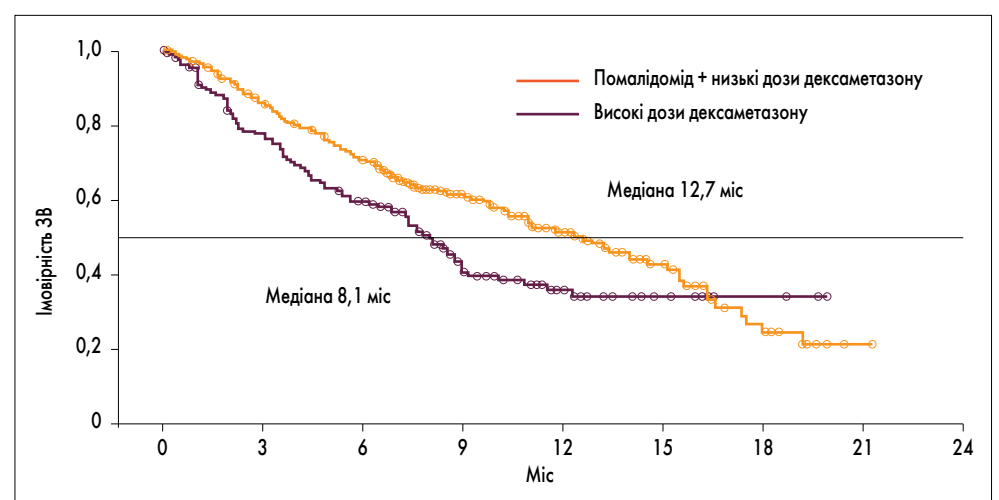


Рис. 2. ЗВ у дослідженні ММ-003

Таблиця 2. Результати дослідження OPTIMISM				
ВБП	PVD	Vd	BP (95% ДІ)	P
Первинна точка – медіана ВБП, міс	11,2	7,1	0,61 (0,49-0,77)	<0,0001
• Гематологічна відповідь, часткова відповідь, %	82,2	50,0	–	–
• Дуже добра часткова відповідь, %	52,7	18,3	–	–
Медіана ВБП у пацієнтів, у яких проведена 1 попередня лінія терапії, міс	20,7	11,6	0,54 (0,36-0,82)	0,0027
• 12 міс, %	68	48	–	–
• 18 міс, %	50	33	–	–
PVD – схема помалідомід + бортезоміб + дексаметазон; Vd – схема бортезоміб + дексаметазон; BP – відносний ризик. Медіана тривалості лікування за схемою PVD 8,8 міс, за Vd – 4,9 міс. Середній час спостереження 15,9 міс.				

помалідомід + дексаметазон порівняно з групою високодозового режиму з дексаметазоном (12,7 міс; 95% ДІ 10,4-15,5 та 8,1 міс; 95% ДІ 6,9-10,8 відповідно; рис. 2). Найпоширенішими гематологічними побічними явищами (ПЯ) 3-4 ступеня у групах помалідомід + низькі дози дексаметазону та високодозового режиму дексаметазону були нейтропенія (у 43 (48%) із 300 хворих та у 24 (16%) зі 150 хворих відповідно), анемія (у 99 (33%) та 55 (37%) відповідно), тромбоцитопенія (у 7 (22%) та 39 (26%)). Серед негематологічних ПЯ 3-4 ступеня були пневмонія (у 38 (13%) та 12 (8%)), біль у кістках (у 21 (7%) та 7 (5%)), втома (у 6 (5%) та 9 (6%)).

Таким чином, пероральний режим помалідомід + низькі дози дексаметазону може розглядатися як ефективний варіант лікування у пацієнтів з РРММ. Терапія була однаково ефективна при стандартному і високому цитогенетичному ризику [13].

Дослідження STRATUS

Метою дослідження STRATUS (MM-010) було оцінити ефективність і безпеку режиму помалідомід + низькі дози дексаметазону у пацієнтів з РРММ і несприятливим прогнозом. Як і в попередньому дослідженні, критеріями включення були наявність хвороби та попереднє лікування бортезомібом і леналідомідом. Помалідомід застосовувався в дозі 4 мг/добу у 1-21-й день 28-денного циклу, дексаметазон – 40 мг/добу (у хворих старше 75 років – 20 мг/добу) у 1-й, 8, 15 та 22-й дні циклу до прогресування захворювання або розвитку неприйнятної токсичності.

Загалом у дослідження було включено 682 пацієнти. Медіана спостереження склала 16,8 міс. Медіана ВБП та ЗВ у пацієнтів досягли 4,6 та 11,9 міс, загальний рівень відповіді – 32,6%, тривалість відповіді – 7,4 міс. Найпоширенішими гематологічними ПЯ 3-4 ступеня були нейтропенія (у 49,7%), анемія (у 33,0%) та тромбоцитопенія (у 24,1%), негематологічними ПЯ – пневмонія (у 10,9%) та втома (у 5,9%). Венозна тромбоемболія та периферична нейропатія 3-4 ступеня були рідкісними ПЯ (по 1,6%).

STRATUS (MM-010) на сьогодні є найбільшим дослідженням, у якому оцінено ефективність та безпеку режиму помалідомід + низькі дози дексаметазону у пацієнтів із РРММ. Отримані дані підтверджують, що режим забезпечує клінічно значущі переваги та, як правило, добре переноситься пацієнтами [14].

Дослідження OPTIMISM

Окремої уваги заслуговує рандомізоване відкрите дослідження OPTIMISM – єдине дослідження III фази, результати якого засвідчили покращення ВБП у пацієнтів з ранньою стадією РРММ, котрі мали рефрактерність до леналідоміду, на 70%. У дослідження були включені 559 пацієнтів зі 133 лікарень і дослідницьких центрів 21 країни. Попередньо пацієнти отримали щонайменше 2 курси терапії леналідомідом, у 71% хворих до нього була рефрактерність. Пацієнти були рандомізовані на 2 групи: 281 хворий отримував потрійну терапію (помалідомід 4 г/добу у 1-14-й день + бортезоміб 1,3 мг/м² у 1-й, 4, 8 і 11-й дні 1-8-го циклу + дексаметазон 20 мг/добу), решта 278 пацієнтів – лікування без помалідоміду

(бортезоміб 1,3 мг/м² + дексаметазон 20 мг/добу). В осіб старше 75 років дексаметазон застосовувався в дозі 10 мг/добу.

У групі помалідоміду медіана ВБП була істотно вищою, ніж у пацієнтів, які його

не отримували (11,2 міс; 95% ДІ 9,66-13,73 та 7,1 міс; 95% ДІ 5,88-8,48 відповідно). У групі помалідоміду також зафіксована вища частота гематологічної відповіді (табл. 2).

Найпоширенішими ПЯ 3/4 ступеня на тлі лікування помалідомідом та без нього були нейтропенія (42 проти 9%), інфекції (31 проти 18%) і тромбоцитопенія (27 проти 29%) [16]. Безпека помалідоміду залишалася керованою відповідно до профілю токсичності.

Пацієнтам з ММ, які отримують лікування помалідомідом, для запобігання виникненню тромботичних ускладнень призначається антикоагулянтна терапія (якщо вона не протипоказана). Пацієнтам з нейтропенією 3-4 ступеня, що розвинулася під час лікування помалідомідом, слід розглянути можливість профілактичного призначення препаратів колонієстимулювального

фактора. Слід мати на увазі, що помалідомід, як і леналідомід, схожий за структурою з талідомідом та має тератогенний ефект. Тому при застосуванні помалідоміду пацієнтка та її партнер повинні суворо дотримуватися програми запобігання вагітності.

Отже, результати проспективних досліджень комбінованих режимів на основі помалідоміду якісно змінили алгоритм прийняття рішення щодо тактики лікування пацієнтів з рефрактерною ММ. Можливість використання імуномодуляторів III покоління як терапії порятунку з контролем профілем безпеки дозволить забезпечити пацієнтів тривалою гематологічною відповіддю при хорошій переносимості препаратів.

Список літератури знаходиться в редакції.



Віста

НОВІ МОЖЛИВОСТІ,
ЩО ВІДКРИВАЮТЬ ПЕРСПЕКТИВИ

Помалідомід-Віста

Помалідомід 4 мг

НОВІ МОЖЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ В ГЕМАТОЛОГІЇ

PVd (помалідомід + бортезоміб + низькі дози дексаметазону)

- Пріоритетна схема лікування рефрактерної, рецидивної множинної мієломи у пацієнтів, які раніше отримали не менше ніж один курс лікування [1]
- **Переваги:** застосування триплету PVd (помалідомід + бортезоміб + низькі дози дексаметазону) істотно подовжує виживаність без прогресування – 11,2 міс – порівняно з Vd (бортезоміб + дексаметазон) – 7,1 міс [2]

Pd (помалідомід + низькі дози дексаметазону)

- Пріоритетна схема лікування рефрактерної, рецидивної множинної мієломи у пацієнтів, які раніше пройшли не менше двох курсів лікування леналідомідом та бортезомібом та у яких відзначається прогресування захворювання на тлі останньої терапії [3-4]
- **Переваги:** при застосуванні схеми Pd (помалідомід + низькі дози дексаметазону) істотно подовжується медіана загального виживання – 12,7 міс – у порівнянні з високими дозами дексаметазону – 8,1 міс [5]

Synthron

ВИРОБНИЦТВО:
Сітон Хіспанія, С.Л.

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

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

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

vista.org.ua
vista-mediclub.com

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

Тайверб®
лапатиніб

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Лапатиніб у лікуванні HER2-позитивного метастатичного раку молочної залози

Рак молочної залози (PM3) є найчастішим онкологічним захворюванням у жінок. Надмірна експресія рецепторів епідермального фактора росту (EGFR), особливо рецептора людського епідермального фактора росту типу 2 (HER2), що часто зустрічається при PM3, є несприятливим прогностичним чинником. Застосування анти-HER2 терапії, яка включає моноклональні антитіла та інгібітори тирозинкінази, істотно покращує прогноз для пацієнтів з HER2-позитивним метастатичним PM3 (J.-C. Xuhong et al., 2019).

Лапатиніб – це інгібітор тирозинкінази, який зворотно та селективно пригнічує позаклітинний домен рецепторів епідермального фактора росту людини обох типів: типу 1 (HER1, або ErbB1) і типу 2 (HER2, або ErbB2). Лікарський засіб застосовується при поширеному або метастатичному PM3 з гіперекспресією HER2 у складі комбінованої терапії у разі прогресування хвороби після попереднього лікування трастузумабом, а також у складі комбінованої терапії інгібіторами ароматази (IA) у жінок у постменопаузі, яким призначена супутня ендокринна терапія (ЕТ). Пропонуємо ознайомитися з даними доказової медицини щодо ефективності лапатинібу як анти-HER2 терапії у пацієнток з HER2-позитивним метастатичним або поширеним PM3.

Рандомізоване дослідження III фази ALTERNATIVE: подвійна блокада рецептора епідермального фактора росту за допомогою комбінації лапатиніб + трастузумаб та інгібітора ароматази у жінок у постменопаузі з HER2-позитивним гормоночутливим метастатичним PM3

Орієнтація терапевтичної схеми на HER2 додатково до ЕТ у пацієнток з HER2-позитивним гормоночутливим метастатичним PM3 демонструє більшу ефективність порівняно із застосуванням лише ЕТ. Крім того, блокада HER2 за допомогою двох препаратів є ефективнішою, ніж застосування одного лікарського засобу. Метою дослідження ALTERNATIVE було вивчення ефективності та безпеки подвійної блокади HER2 з одночасним застосуванням IA у пацієнток з HER2-позитивним гормоночутливим PM3, які раніше отримували гормональну терапію (нео)ад'ювантну/трастузумаб у першій лінії у комбінації з хіміотерапією (ХТ).

У дослідження загалом було включено 355 пацієнток, які були розподілені на 3 групи: лапатиніб + трастузумаб + IA (n=120), трастузумаб + IA (n=117), лапатиніб + IA (n=118). Базові характеристики хворих у групах були збалансованими. Групу виключення склали пацієнтки, котрим була призначена ХТ. Первинною кінцевою точкою дослідження була оцінка виживаності без прогресування (ВБП) у пацієнток, які отримували лапатиніб + трастузумаб + IA або трастузумаб + IA. Вторинними кінцевими точками дослідження були ВБП у різних групах, загальна виживаність (ЗВ), загальний рівень відповіді (ЗРВ) на лікування, рівень клінічної користі (РКК)¹ та безпека.

При аналізі ВБП вищі показники отримано в групі лапатиніб + трастузумаб + IA порівняно з групою трастузумаб + IA (11,0 та 5,7 міс відповідно; відношення ризиків – ВР – 0,62; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,45-0,88; p=0,0064). Також у групі лапатиніб + трастузумаб + IA отримано кращі показники ЗРВ, ЗВ, РКК і безпеки. Медіана ВБП у групах лапатиніб + IA та трастузумаб + IA склала 8,3 та 5,7 міс відповідно (ВР 0,71; 95% ДІ 0,51-0,98; p=0,0361). Поширеними побічними ефектами (≥15%) лікування у групах лапатиніб + трастузумаб + IA, трастузумаб + IA та лапатиніб + IA були: діарея (69; 9 та 51% відповідно), висип на шкірі (36; 2 та 28% відповідно), нудота (22; 9 та 22% відповідно) та пароніхія (30; 0 та 15% відповідно). У більшості випадків мали місце побічні явища 1 та 2 ступеня. У всіх трьох групах повідомлялося про тяжкі побічні явища. У групі лапатиніб + трастузумаб + IA частота побічних ефектів, які потребували припинення терапії, була нижчою.

Таким чином, подвійна блокада HER2 у рамках лікувальної схеми лапатиніб + трастузумаб + IA є ефективнішою, ніж трастузумаб + IA, у пацієнток з HER2-позитивним гормоночутливим PM3.

Stephen R.D. Johnston et al. J. Clin. Oncol. 2018 Mar 10; 36(8): 741-748.

Ефективність анти-HER2 терапії другої лінії у пацієнток з метастатичним PM3 та HER2-позитивним статусом, які раніше отримували трастузумаб: результати клінічного дослідження

Результати кількох досліджень демонструють різні переваги подальшого лікування у пацієнток, у котрих метастатичний PM3 прогресував на тлі застосування трастузумабу в першій лінії терапії. Враховуючи обмеженість даних із клінічної практики, завданням цього клінічного дослідження було оцінити ефективність різних схем терапії (трастузумаб/лапатиніб + ХТ або лише ХТ) у пацієнток, які вже отримували терапію, що містила трастузумаб, та виявити фактори, які впливають на неї.

Загалом у дослідженні взяли участь 342 пацієнтки з HER2-позитивним метастатичним PM3, у яких захворювання прогресувало після проведення стандартної ХТ та початкової анти-HER2 терапії трастузумабом у відділенні онкології молочної залози госпіталю в Китаї з серпня 2010 по грудень 2016 р. З 342 пацієнток 78 отримували лише ХТ, 148 – продовжили лікування трастузумабом і перейшли на іншу схему хіміотерапії, 116 хворих отримували інгібітор тирозинкінази (лапатиніб) і ХТ. Основними показниками, які оцінювалися дослідниками, були ВБП, ЗРВ та РКК. Також був проведений аналіз підгруп для виявлення характеристик пацієнток із найкращою клінічною динамікою.

Медіана спостереження склала 26,2 міс (2,0-56,0 міс). ВБП була значно вищою у групі осіб, які отримували анти-HER2 терапію + ХТ, ніж у групі ХТ без застосування анти-HER2 агентів: медіана ВБП у групі лапатиніб + ХТ становила 6,0 міс (95% ДІ 4,53-7,47), групі трастузумаб + ХТ – 4,5 міс (95% ДІ 3,99-5,01), групі лише ХТ – 3,0 міс (95% ДІ 2,42-3,58). ЗРВ у підгрупах склала 33,6; 25,0 і 12,8% відповідно, РКК – 60,3; 48,6 та 26,9% відповідно. Дослідники провели аналіз ефективності лапатинібу та трастузумабу. У ході багатофакторного аналізу було виявлено, що застосування лапатинібу асоціюється з більшою ВБП із врахуванням інших елементів, які можуть мати значення.

Таким чином, у хворих із метастатичним PM3 після неефективної терапії трастузумабом подальше застосування лікувальної схеми, яка включає інгібітор тирозинкінази у комбінації з ХТ, є ефективним. Тому ця комбінація є терапевтичною опцією у пацієнток з HER2-позитивним метастатичним PM3 у Китаї, котрі отримували трастузумаб як первинну анти-HER2 терапію.

W. Zhao et al. Chin. J. Cancer. Res. 2020; 32(3): 361-369.

Ретроспективне багатоцентрове дослідження ефективності лапатинібу та трастузумабу у пацієнток з HER2-позитивним метастатичним PM3, які раніше отримували трастузумаб, лапатиніб або обидва засоби: дослідження Trastyvere

Метою дослідження Trastyvere було вивчення ефективності та безпеки комбінації лапатиніб + трастузумаб у пацієнток з HER2-позитивним метастатичним PM3 (а також з місцевим поширеним PM3), котрі раніше отримували лапатиніб та/або трастузумаб.

Загалом у дослідженні взяли участь 115 хворих із 14 медичних центрів. Середній вік пацієнток – 59,8 року. Серед усіх учасників дослідження 73 (63,5%) мали гормоночутливий рак, 89 (77,4%) – вісцеральне захворювання. У 89 (77,4%) пацієнток було 3 та більше метастатичних вогнищ, у 38 (33,0%) – виявлені метастази в центральній нервовій системі. У середньому хворі з запущеним PM3 отримували 1 режим терапії лапатинібом та 3 – трастузумабом. 10 (8,5%) хворих разом з лапатинібом та/або трастузумабом отримували супутню ЕТ.

РКК від терапії склав 34,8% (95% ДІ 26,1-43,5), загальний коефіцієнт відповіді – 21,7%, медіана ВБП – 3,9 міс, медіана ЗВ – 21,6 міс. У пацієнток, які раніше отримували інтенсивну терапію та мали ≥3 метастатичних вогнищ, спостерігалися гірші РКК та ВБП порівняно з особами, що перенесли менше лікувальних схем і мали ≤3 метастатичних вогнищ. Також слід зазначити, що не відмічалось істотної різниці між РКК у хворих, які раніше отримували або не отримували лапатиніб (31,5 та 40,5% відповідно). Побічні явища 3-4 ступеня були зафіксовані у 19 (16,5%) пацієнток.

Таким чином, комбінація лапатиніб + трастузумаб є ефективною схемою терапії, що добре переноситься пацієнтами, яким попередньо було проведено інтенсивне лікування, а також зберігає свою активність у хворих, котрі мали прогресування захворювання на тлі лікування лапатинібом. Результати цього дослідження вказують на те, що комбінація лапатиніб + трастузумаб без ХТ є безпечною й активною терапевтичною опцією у пацієнток з метастатичним PM3.

J. Gavila et al. Clin. Transl. Oncol. 2020; 22: 420-428.

Активність лапатинібу у пацієнток з HER2-позитивним метастатичним PM3, які попередньо отримували терапію трастузумабом, пертузумабом та/або трастузумабом емтанзином

Лапатиніб схвалений для лікування резистентного до трастузумабу HER2-позитивного метастатичного PM3 у комбінації з капецитабіном або летрозолом. Однак даних щодо ефективності лапатинібу у хворих, які раніше отримували пертузумаб або трастузумабу емтанзин (T-DM1), що входять до складу стандартної терапії першої та другої лінії, немає. Відповідно метою цього дослідження було оцінити ефективність лапатинібу у таких хворих.

У дослідження було включено 520 пацієнток з HER2-позитивним метастатичним PM3, які лікувалися в онкоцентрі Anderson з 2003 до 2017 р. З них 43 хворі були виділені в окрему групу, оскільки вони отримували лапатиніб після попередньої терапії пертузумабом або T-DM1. Решта 477 учасників дослідження склали групу порівняння. Оцінювалися такі показники: РКК, тривалість застосування лапатинібу та час до прогресування. Для аналізу виживаності використовували статистичну модель Каплана – Маєра.

Після аналізу даних отримано такі результати: РКК для цільової групи склав 28% (95% ДІ 10-32), а для групи порівняння – 40% (95% ДІ 36-45). Середня тривалість застосування лапатинібу дорівнювала 5 міс (95% ДІ 3,0-9,0) у цільовій групі та 6,7 міс (95% ДІ 5,9-8,0) – у групі порівняння. В обох групах медіана часу до прогресування та ЗВ були більшими у пацієнток з метастатичними захворюванням *de novo* порівняно з тими, хто мав рецидив хвороби.

Таким чином, терапевтична схема на основі лапатинібу є ефективною терапевтичною опцією та дієвим режимом у лікуванні пацієнток з HER2-позитивним метастатичним PM3, які раніше отримували трастузумаб, пертузумаб або T-DM1.

L. Baez-Vallecillo et al., Breast Cancer Res. Treat. 2019 Jul; 176(1): 227-234.

Підготувала Ілона Цюпа

Більше матеріалів
тут:



¹ Рівень клінічної користі (англ. clinical benefit rate) – це частка пацієнтів з метастатичною хворобою або запущеним раком, які досягли повної, часткової відповіді або стабілізації захворювання завдяки терапевтичному втручанням у клінічних дослідженнях протипухлинних засобів.



Гептрал®

500 мг Адеметионин/Адеметіонін

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

Швидкість у дії – відчуття бадьорості

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

КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРЕПАРАТ ГЕПТРАЛ®

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

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

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

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

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

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

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



Хіміоіндукована гепатотоксичність в онкологічних хворих і сучасні погляди на її корекцію

Епідеміологічна ситуація в світі загалом та в Україні зокрема дала поштовх для широкого впровадження дистанційних освітніх заходів. Науково-практична конференція з онлайн-трансляцією UkraineOncoGlobal-2020, що відбулася 15 липня (м. Київ), є черговим прикладом втілення концепції безперервного професійного розвитку в сучасних умовах. У рамках заходу було представлено доповіді провідних вітчизняних фахівців, які висвітлювали різноманітні актуальні питання лікування онкологічних хворих. Серед них було розглянуто питання проявів гепатотоксичності у пацієнтів, які отримують протипухлинну терапію, та підходи до її коригування. Доповідь, присвячена цьому аспекту, була представлена Наталією Миколаївною Отченаш (лікар-онколог КНП «Обласний центр онкології», м. Харків).



Н.М. Отченаш

— Гепатотоксичність, або ураження печінки лікарськими засобами, — це патологічний процес, який розвивається у печінці при використанні лікарських агентів у терапевтичних дозах. Важливо зазначити, що у 47% онкологічних хворих гепатотоксичність є причиною відтермінування хіміотерапії (D. Santini et al., 2003; B. Vincenzi et al., 2011), що, у свою чергу, може призводити до гірших результатів лікування. Загалом частота розвитку гепатотоксичності під час проведення системної протипухлинної терапії варіює від 14,3 до 100% (J. Floyd et al., 2006; E. Petit et al., 2008; F.A. Rodrigues-Frias et al., 2007; A. Tannapfel et al., 2008). При цьому у клінічній практиці під час проведення хіміотерапії лікарі діагностують лише 50,6% випадків гепатотоксичності, а відповідне лікування з приводу гепатотоксичних проявів отримують лише 30,4% пацієнтів (А.Н. Козюлін та ін., 2010). Це свідчить, на жаль, про недостатню настороженість лікарів щодо цієї патології.

Виділяють такі фактори ризику uszkodження печінки лікарськими засобами:

- токсичний потенціал лікарського засобу (реактивні метаболіти, мітохондріальні ефекти, виснаження молекул, які беруть участь у детоксикації, наприклад глутатіону);
- генетичні фактори, що впливають на метаболізм лікарських засобів, детоксикацію, транспорт і т.ін.;
- фактори навколишнього середовища (початковий стан функції печінки, вік, стать, кількість лікарських засобів, які отримує пацієнт, фонові системні захворювання).

Лікарські засоби можуть мати два варіанти ушкоджувальної дії на печінку. Пряма гепатотоксична дія виникає внаслідок безпосереднього ушкодження клітинних структур (мітохондрії, мікрофіламенти тощо), блокади транспортних насосів, денатурації білків. Окрім цього, для прямого гепатотоксичного ефекту наявна залежність ризику ушкодження від дози, а також короткий з встановленими строками період маніфестації. Непряма гепатотоксична дія виникає внаслідок дії метаболітів або імунореактивного ураження печінки, не залежить від дози та характеризується непрогнозованою тривалістю маніфестації.

Встановлені механізми ушкодження печінки лікарськими засобами. До них належать руйнування мембрани гепатоцитів, активних волокон жовчних проток (що призводить до порушення секреції жовчі), розладу транспортного насоса MRP3 (з подальшим порушенням екскреції у білірубін органічних сполук лікарського препарату), вплив на цитохром P450, який забезпечує метаболізм лікарських засобів, активацію каспаз і блокування функції мітохондрій.

Причинами розвитку токсичного гепатиту в онкологічних хворих можуть бути не лише протипухлинні лікарські засоби, а й хірургічні втручання на печінці та хронічне ураження органа. Різноманітні протипухлинні засоби зумовлюють різну гепатотоксичність, але слід пам'ятати, що всі вони тією чи іншою мірою чинять гепатотоксичний вплив.

Причинами гепатотоксичного ефекту протипухлинних препаратів є активація і розпад більшості цитостатиків у печінці. Окрім цього, метаболіти справляють прямий токсичний вплив на цей орган. Морфологічні зміни печінки, що виникають у результаті цитолізу, супроводжуються функціональними змінами.

Механізми гепатотоксичності протипухлинних препаратів мають відмінності. Алкілувальні засоби призводять до розвитку централобулярного чи перипортального ушкодження, холестаза, на фоні якого у низці випадків розвивається запалення. Антиметаболіти спричиняють розвиток венооклюзійної хвороби, холестаз і чинять пряму цитотоксичну ушкоджувальну дію на гепатоцити. Похідні нітрозосечовини призводять до виснаження внутрішньопечінкових запасів глутатіону, що істотно підвищує ризик окисного ушкодження печінки. Протипухлинні антибіотики ушкоджують мембрану гепатоцитів з утворенням вільних радикалів. Алкалоїди барвінку й таксани викликають токсичне ушкодження печінки, в тому числі неалкогольний стеатогепатит. Препарати платини спричиняють жировий гепатоз, неалкогольний стеатогепатит і венооклюзійну хворобу. Інтерферони й інтерлейкіни активують Т-клітери та підвищують експресію прозапальних цитокинів, можуть чинити прямий токсичний вплив на гепатоцити. Гормональні засоби можуть призводити до розвитку холестаза. Таргетна терапія здатна спричинити синусоїдальну дилатацію.

Гепатотоксичність нерідко має тривалий латентний період і проявляється ізольованим підвищенням активності сироваткових трансамін. Тому ушкодження печінки може

діагностуватися лише при поглибленому обстеженні й часто у віддалений термін. У зв'язку з цим необхідно ретельно збирати інформацію щодо лікарських засобів, які приймає пацієнт, включаючи дозування та тривалість терапії. Важливо з'ясувати, чи наявні захворювання печінки, оскільки дія препарату може їх обтяжити.

Діагностичний мінімум при підозрі на гепатотоксичний вплив лікарського засобу включає визначення рівня аланін-амінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), лужної фосфатази (ЛФ), білірубіну, міжнародного нормалізованого відношення (МНВ), клінічний аналіз крові та ультразвукове дослідження печінки. Необхідно виключити наявність вірусних, ішемічного й аутоімунного гепатитів, алкогольного ураження печінки, обструктивних захворювань жовчних шляхів, пухлинного ураження печінки. Важливо ретельно зібрати анамнез щодо прийому лікарських засобів і визначити домінуючий тип ураження печінки.

Розроблені шкали для встановлення й оцінки взаємозв'язку між прийомом препарату та розвитком ураження печінки (RUCAM, DILIN та ін.). Критерії діагностики ушкодження печінки наведені в таблиці.

Таблиця. Критерії діагностики ушкодження печінки лікарськими засобами Ради міжнародних медичних наукових організацій (CIOMS)			
Тип ураження печінки лікарським засобом	Рівень АЛТ	Рівень ЛФ	АЛТ/ЛФ від верхньої межі норми
Гепатоцелюлярне ураження 2/3 випадків	>2 норм	Норма або підвищений	≥5
Холестатичне ураження	Норма	>2 норм	<2
Змішане ураження	>2 норм	>2 норм	2-5 норм
Гостре ураження	Нормалізація менше ніж за 3 місяці		
Хронічне ураження	Нормалізація більше ніж за 3 місяці		

Пункційна біопсія печінки не потрібна, якщо ураження печінки лікарським засобом доведено та відбувається нормалізація функціональних показників печінки протягом 6 місяців. У разі тяжкого й прогресуючого перебігу пункційну біопсію печінки можна виконувати з метою диференційної діагностики від аутоімунного гепатиту.

Діагностика гепатотоксичності під час проведення системної протипухлинної терапії має певні особливості. Підвищення рівня АЛТ — найчутливіший тест для ранньої діагностики ушкодження печінки лікарськими засобами. Підвищення вмісту АСТ виникає при мітохондріальних гепатоцитопатіях. Якщо коефіцієнт де Рітца (АСТ/АЛТ) становить <1, то підвищення рівня трансаміназа трактується як запальний тип відповіді, >1 — як некротичний тип. Нормалізація рівня АЛТ при сприятливому перебігу відбувається протягом декількох тижнів. Повторне чи прогресуюче підвищення рівня трансаміназа свідчить про прогресування ураження печінки.

Критерії відміни препарату, що спричинив гепатотоксичність, при гепатоцелюлярному типі включають:

- підвищення вмісту АЛТ більш ніж у 8 разів за норму в будь-який момент від початку прийому препарату;
- підвищення рівня АЛТ більш ніж у 5 разів за норму протягом більше 2 тижнів;
- підвищення вмісту АЛТ більш ніж у 3 рази за норму у поєднанні з підвищенням більш ніж у 2 рази рівнем білірубіну;
- підвищення МНВ більш ніж у 1,5 разу від норми.

Критеріями холестатичного типу гепатотоксичних проявів будуть підвищення вмісту білірубіну більш ніж у 3 рази за норму та збільшення протромбінового часу і МНВ більш ніж у 1,5 разу за норму.

Профілактика та лікування при гепатотоксичних реакціях у онкологічних хворих включає призначення гепатотропної терапії — лікарських засобів, які перешкоджають руйнуванню клітинних мембран і стимулюють регенерацію гепатоцитів, тим самим позитивно впливаючи на функцію печінки. Гепатотропні препарати підвищують стійкість печінки до патологічних факторів, посилюють її дезінтоксикаційну функцію шляхом підвищення активності ферментних систем і сприяють відновленню її функцій при різних ушкодженнях (у тому числі токсичного характеру).

Основними вимогами до ефективного та безпечного гепатотропника є достатньо повна абсорбція, наявність ефекту

першого проходження через печінку, виражена здатність зв'язувати або запобігати утворенню високоактивних ушкоджувальних сполук, зменшувати надмірно виражене запалення, пригнічувати фіброгенез, стимулювати регенерацію печінки, природний метаболізм при патології печінки, екстенсивну ентерогепатичну циркуляцію, а також відсутність токсичності.

Вибір гепатотропного препарату має відбуватися у першу чергу з урахуванням принципів доказової медицини. Слід зважати, що всі хронічні захворювання печінки супроводжуються дефіцитом адеметіоніну, який є обов'язковим компонентом метаболізму гепатоцита. Адеметіонін синтезується в організмі з метіоніну й аденозину за допомогою ферменту адеметіонін-синтетази, функція якого порушується при захворюваннях печінки. Дефіцит адеметіоніну відіграє ключову роль у патогенезі захворювань печінки. Зниження рівня адеметіоніну погіршує ураження печінки, що призводить до запальних процесів, а згодом — і до незворотних структурних і дистрофічних змін печінки.

Адеметіонін — основний учасник процесів метилювання в організмі, який є основним донором метильних груп для понад сотні біохімічних реакцій метилювання. Первинний синтез адеметіоніну відбувається у печінці, а основними споживачами є печінка та мозок. При нестачі адеметіоніну змінюються характеристики клітинних мембран. Порушення метаболізму при дефіциті адеметіоніну призводить до дефіциту метилфолату і, відповідно, до дефіциту глутатіону — основного антиоксидантного й антиоксидантного агента. Дефіцит адеметіоніну може спричиняти розвиток патологічної втоми та когнітивних порушень у пацієнтів із захворюваннями печінки. Однією з причин цього є те, що при зниженні рівня адеметіоніну в головному мозку порушується синтез нейромедіаторів (серотоніну, дофаміну, норадреналіну). Встановлено, що антидепресанти не ефективні за наявності холестатичних захворювань печінки.

Гептрал® — це аналог ендogenous адеметіоніну. Схема застосування препарату Гептрал® залежить від показань. Двоетапний курс лікування з метою досягнення швидкого і стійкого результату включає внутрішньовенне чи внутрішньом'язове введення препарату у дозі 500-1000 мг на добу протягом 14 днів (до стійкої нормалізації функціонального стану печінки) з подальшим переходом на пероральний прийом по 1 таблетці 500 мг 2-3 рази на добу між вживанням їжі. За наявності хронічної печінкової недостатності з внутрішньопечінковим холестазом у період ремісії курсові дози становлять 500-1000-1500 мг на добу перорально. При затяжному перебігу гепатиту, спричиненого лікарськими засобами, який супроводжується внутрішньопечінковим холестазом, патогенетично обґрунтоване призначення курсових доз 500-1000 мг на добу з тривалістю лікування щонайменше 2 місяці. Можливе додаткове призначення урсодезоксихолевої кислоти 10-15 мг/кг маси тіла за 2-3 рази до розрешення холестаза.

Аналіз даних 16 клінічних досліджень (понад 3400 пацієнтів), у яких вивчали вплив адеметіоніну на патологічну втому та астеною, показав, що патологічна втома була характерна для 80% пацієнтів із захворюваннями печінки, а ефективність адеметіоніну відзначалась вже з 7-го дня терапії. Адеметіонін має опосередковану (дезінтоксикаційна й антиоксидантна функція) та пряму нейропротекторну дію (активує процеси метилювання в головному мозку і підвищує синтез нейромедіаторів та нейросинаптичну передачу). Гептрал® є аналогом ендogenous адеметіоніну, завдяки чому він сприяє швидкому (з 7-го дня) відновленню рівня адеметіоніну при захворюваннях печінки, структури та функції гепатоцитів зі швидким клінічним результатом. Препарат характеризується високим рівнем терапевтичної активності при застосуванні як в ін'єкційній, так і в таблетованій формах.

Онкологічні хворі, які отримують системну протипухлинну терапію, мають періодично проходити біохімічний моніторинг та отримувати відповідну супровідну терапію. При значних проявах гепатотоксичності необхідно відкласти чи відмінити застосування препаратів, що її спричинили. Поліпрагматизація має бути зведена до мінімуму, слід враховувати взаємодію всіх лікарських засобів, які отримує пацієнт. Гептрал® — гепатотропна патогенетична терапія, яка продемонструвала свою ефективність у клінічних дослідженнях, забезпечує окрім цього ще й виражений нейропротекторний ефект, що не менш важливо для онкологічних хворих, які отримують хіміотерапію.

Підготувала **Олена Поступаленко**



Звіт ERS/EACTS щодо ведення пацієнтів зі злоякісним плевральним випотом

Злоякісний плевральний випіт (ПВ) є поширеним ускладненням онкологічного захворювання, яке виникає приблизно у 15% усіх хворих на рак [1]. Більшість випадків ПВ мають симптоматичний характер, а задишка є найчастішим симптомом [2]. Наявність ПВ зазвичай свідчить про поширене або метастатичне онкологічне захворювання, а отже, виживаність таких пацієнтів є поганою, з медіаною від 3 до 12 міс [2]. Лікування при цьому має паліативний характер і спрямоване на полегшення симптомів.

Методи

Робоча група Європейського респіраторного товариства (ERS) та Європейського серцево-легеневого хірургічного товариства (EACTS), що включала 9 фахівців респіраторної медицини та 5 торакальних хірургів з 9 європейських країн, була створена у 2016 р. для розроблення офіційного звіту щодо ведення ПВ. Для висвітлення цієї теми були обрані 6 клінічних питань. У звіті описано сучасну практику ведення пацієнтів з ПВ та узагальнено наявні на даний момент докази. У звіті не подано рекомендацій щодо клінічної практики. Він був схвалений науковим комітетом ERS та комітетом клінічних настанов EACTS і пройшов експертну перевірку експертами-рецензентами European Respiratory Journal та the European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.

Питання 1: яке лікування пацієнтів із симптоматичним злоякісним ПВ найкраще?

Оскільки у більшості пацієнтів із ПВ рідина після терапевтичної аспірації накопичується повторно, рекомендується істотне лікування [2]. Для цілей цього документа «істотне» лікування розглядається як процедура, призначена для тривалого позбавлення від симптомів ПВ. Торакоцентез не вважається істотним лікуванням і тому не включається у цей огляд.

Хімічний плевродез. А.О.С. Clive та співавт. [1] провели метааналіз стратегій плевродезу ПВ. Відмічено кращий ефект застосування порошку тальку стосовно рівня контролю рідини із чіткою перевагою порівняно з блеоміцином і тетрацикліном. Місцеві ефекти для досліджуваних агентів були подібними, хоча рекомендовано порошок тальку з великими частинками для зниження ризику виникнення гострого респіраторного дистрес-синдрому. Однак інформації про оцінку ефекту лікування самими пацієнтами недостатньо.

Порошок vs розчин тальку. У метааналізі порошок тальку був оцінений вище, ніж розчин, за рівнем контролю рідини [1]. Зростання частоти ускладнень було описано в одному з найбільших досліджень С.М. Dresler та співавт. [11]. У цьому дослідженні 501 пацієнт був рандомізований для використання порошку тальку (n=250) або суспензії неградуйованого тальку (n=251). Основним результатом була відсутність рентгенографічного випоту через 30 днів в осіб, що вижили, і у яких початкове розширення легень становило >90%. Загальної різниці не було (78 проти 71%), але подальший аналіз у підгрупах хворих на рак молочної залози та легені виявив перевагу порошку (82 проти 67%). У групі, що використовувала порошок тальку, спостерігалася вища частота побічних явищ (14 проти 6% при респіраторних ускладненнях та 8 проти 4% при дихальній недостатності), у тому числі 11 випадків смерті.

Тальк є найефективнішим засобом для хімічного плевродезу при ПВ, тальк із невеликими градуйованими частинками видається безпечним. Дані свідчать про

те, що торакокопічне застосування порошку тальку (за допомогою відеоасистованої торакальної операції – VATS – або торакокопії) може бути ефективнішим, ніж суспензії [69]. Процедури хірургічного плевродезу не є більш ефективними, ніж використання тальку, особливо при мезотеліомі. Дані рандомізованого контрольованого дослідження показують, що VATS-плевректомія при мезотеліомі пов'язана з тяжкими ускладненнями та тривалішим перебуванням у лікарні без додаткової користі з точки зору успішності плевродезу [70].

Дренажні трубки великого діаметра (наприклад, 24F) асоціюються з більш високими показниками успішності плевродезу тальком, ніж менші трубки (наприклад, 12F). Використання нестероїдних протизапальних препаратів є ефективним варіантом знеболювання, який не погіршує результатів плевродезу. Постійні плевральні катетери виявляються настільки ж ефективними для полегшення симптомів ПВ, як плевродез тальку, і пов'язані зі скороченням часу перебування в стаціонарі, хоча показник несприятливих подій є вищим, ніж для тальку.

Розмір торакального катетера для плевродезу. У більшості досліджень плевродезу тальком використовували великі торакальні катетери (≥24F). Результати численних досліджень свідчать про допустимий рівень ефективності при використанні катетерів меншого діаметра з низкою різних агентів.

Окремі питання плевродезу тальком. Плевродез є дуже болючою процедурою у деяких пацієнтів, і більшість лікарів використовують аналгезію опіатами. Хоча нестероїдні протизапальні препарати є ефективними аналгетиками при гострому болю, їх застосування під час плевродезу уникали через побоювання, що протизапальний ефект може зменшити успіх плевродезу. У дослідженні N.M. Rahman та співавт. [4] (рандомізовано 320 пацієнтів) застосовували високу дозу ібупрофену (800 мг 3 рази на день) або опіат під час плевродезу і не виявили істотної різниці успішності або болючості плевродезу. Отримані результати дають підстави не уникати використання нестероїдних протизапальних препаратів у пацієнтів, які потребують плевродезу з приводу злоякісного ПВ.

Вважається, що застосування тальку у вигляді невеликих частинок (неградуйованого) пов'язане зі значно більшою кількістю побічних ефектів, ніж у вигляді великих частинок (градуйованого), включаючи респіраторний дистрес-синдром та дихальну недостатність [11, 22]. В одному невеликому нерандомізованому порівняльному дослідженні використання дрібно-часткового тальку асоціювалося з вищою запальною цитокіновою відповіддю [37]. Примітно, що вищі запальні реакції були виявлені у пацієнтів після успішного плевродезу тальком порівняно з невдалим плевродезом [38]. Так само вища фібринолітична активність у плевральній рідині була пов'язана з невдалим плевродезом [39].

Хірургічні методи лікування. Хірургічні способи лікування малігнізованого ПВ (крім застосування тальку під час VATS) включають плевректомію та плевродез стирання. Результати кількох досліджень свідчать про те, що часткова й тотальна плевректомія є ефективними методами лікування малігнізованого ПВ [42-44].

У нерандомізованому порівняльному дослідженні плевродезу тальком, стирання та плевректомії при малігнізованому ПВ зафіксовано довше перебування у лікарні, вищий рівень смертності та захворюваності після оперативного втручання [48]. В іншому дослідженні показники плевродезу були нижчими у пацієнтів, які перенесли торакокопію під місцевою анестезією, порівняно з VATS, але частота післяопераційного дренування, смертність, захворюваність і фінансові витрати також були нижчими у групі лікувальної торакокопії [49]. Значне покращення фізичного стану у ранній післяопераційний період, загального стану організму і зменшення задишки спостерігалось у групі, що перенесла лікувальну торакокопію.

Постійні плевральні катетери. Встановлення постійного плевального катетера є альтернативою плевродезу. Воно забезпечує тривалий контроль симптомів за допомогою регулярного дренування рідини в домашніх умовах. За даними кількох досліджень, що налічували 1533 пацієнти, процедура була корисною при малігнізованому ПВ, зокрема щодо зменшення задишки, інших симптомів та якості життя [50-55].

Комбіновані процедури. Зважаючи на збільшення кількості доказів, що підтверджують ефективність постійних плевральних катетерів, зростає зацікавленість у поєднанні їх використання з іншими процедурами плевродезу. У 3 дослідженнях, що включали 148 пацієнтів, повідомлено про використання постійних плевральних катетерів під час VATS [65] та поєднання з плевродезом тальком [66, 67]. Поєднання плевродезу порошком тальку та постійного плевального катетера було пов'язане з коротким перебуванням у лікарні (1-3 дні) та видаленням катетера після успішного плевродезу протягом 7 днів. В одному нерандомізованому дослідженні у 60 пацієнтів порівнювали переваги відеоасистованого торакокопічного втручання та плевродезу порошком тальку і VATS із встановленням постійного плевального катетера [68]. У групі з катетером зафіксовано короткий термін перебування у лікарні та нижчий рівень ускладнень.

Питання 2: яке лікування при злоякісному ПВ із «захопленими» легенями оптимальне?

«Захоплені» легені – це ситуація, коли легені не можуть повністю розправитися, щоб заповнити геміторака, а парієтальна та вісцеральна плевра частково або повністю не прилягають до навколишніх тканин. «Захоплення» легень може виникнути внаслідок потовщення плеври, проксимальної ендобронхіальної непрохідності, що спричиняє дистальний колапс

легені або хронічний ателектаз. Деякі автори розмежовують «захоплення» легень, при якому активний процес, такий як малігнізація, призводить до формування вісцеральної плевральної кірки, запобігаючи тим самим розширенню легень, і «захоплення» легень, при якому фіброзна кірка виникла як наслідок віддаленого запалення (вже не активного) у плевральній порожнині [71, 72]. У цій статті термін «захоплені легені» буде використовуватися стосовно обох клінічних сценаріїв.

У системному огляді, присвяченому визначенню оптимального підходу до ПВ, дійшли висновку, що встановлення постійного плевального катетера показане у випадку «захоплення» легень [79]. Цей висновок ґрунтувався на даних 2 із 14 досліджень, включених до огляду. G.W. Rien та співавт. [80] виконали ретроспективний огляд даних 11 пацієнтів із «захопленими» легенями, яким введено постійний плевральний катетер для використання в домашніх умовах. Усі пацієнти, окрім одного, описали симптоматичну користь такого втручання. Серйозні несприятливі явища, такі як емпієма плеври, блокування та перелом постійного плевального катетера, мали місце у 3 пацієнтів.

Додаткова інформація щодо застосування постійного плевального катетера у пацієнтів із «захопленими» легенями доступна в рандомізованому дослідженні T.L. Demmy та співавт. [59], у якому порівнювали його ефективність із плевродезом тальком. У підгрупі досліджуваного втручання з 9 пацієнтів порівняно з групою, у якій використовували плевродез тальком, відзначено вищий рівень контролю ПВ за 30 днів і кращі показники за виконання вправ без розвитку задишки (7,8 проти 4,5; p=0,02).

Існує декілька спостережень щодо значення встановлення постійного плевального катетера у пацієнтів з малігнізованим ПВ і «захопленими» легенями. Постійний плевральний катетер виявляється ефективним при «захопленні» легень, про симптоматичне поліпшення повідомлялося у >94% пацієнтів у 5 дослідженнях, що загалом охопили 133 пацієнти [51, 80, 82-84]. За даними 1 дослідження, що включало 8 пацієнтів, рівень полегшення симптомів був низьким – 48% [85]. У 3 із цих досліджень були включені пацієнти після VATS, у яких інтраопераційно діагностували «захоплення» легень та яким встановлено постійний плевральний катетер наприкінці операції [55, 82, 85]. У цих дослідженнях неможливо визначити, яка процедура забезпечувала результати – як симптоматичне покращення, так і небажані події, яких було багато. Тривалість перебування у лікарні була незмінно коротшою для пацієнтів із «захопленими» легенями, яким встановлено постійний плевральний катетер, ніж для групи порівняння (як правило, пацієнти з «незахопленими» легенями, яким застосовували відеоасистований плевродез тальком) [81, 82].

Інші підходи до лікування при «захопленні» легень включають хірургічну декорікацію та внутрішньоплевральну фібринолітичну терапію. Плевроперитонеальні шунти тривалий час використовували при «захопленні» легень; однак дані, що підтверджують користь процедури, низької якості, рівень ускладнень високий, і зараз цей метод не застосовують у звичайній клінічній практиці [34, 86, 87]. A.P. Yim

та співавт. [88] повідомили про хороші з хірургічної точки зору результати у 7 пацієнтів із «захопленими» легеньми, яким виконано відеоасистовану торакоскопічну декортикацію. У Великобританії триває рандомізоване контрольоване дослідження, в якому оцінюють роль хірургічної плеврэктомії/декортикації та встановлення постійного плеврального катетера у пацієнтів із мезотеліомою та «захопленими» легеньми (Meso-TRAP).

Не вистачає якісних оприлюднених доказів, проте встановлення постійного плеврального катетера, імовірно, є ефективним варіантом ведення хворих із «захопленими» легеньми внаслідок ПВ. Необхідне проведення спеціальних проспективних досліджень, щоб повністю оцінити користь постійного плеврального катетера, а також хірургічного втручання та фібринолітичної терапії.

Питання 3: яке ведення пацієнтів зі злоякісним ПВ із перегородками та порожнинами?

Багатокамерний ПВ визначається як ПВ з кількома локусами, тобто існує більше одного місця скупчення рідини, або випіт розподіляється по кількох окремих «кишенях». Це відрізняється від ПВ з перегородками, при якому фібринозні смуги утворюються в ПВ, як правило, внаслідок надмірного утворення фібрину через опосередковані запаленням зміни прокоагулянтної та фібринолітичної активності [90]. ПВ з перегородками з часом може стати багатокамерним, але наявність перегородок у ПВ не обов'язково перешкоджає вільному потоку рідини всередині порожнини. На противагу цьому багатокамерність може заважати повному дренажу плевральної порожнини й обмежити повторне розширення легень та потенційно є протипоказанням до плевродезу або спричиняє недостатнє симптоматичне полегшення у пацієнтів з постійним плевральним катетером.

Внутрішньоплевральне введення фібринолітичних засобів сприяє збільшенню об'єму відтоку рідини та покращенню рентгенологічної картини при багатокамерному ПВ. Однак воно не впливає на клінічні результати, такі як задишка або успіх плевродезу. Застосування обмежене для пацієнтів з багатокамерним ПВ, які не є кандидатами на хірургічне лікування.

Питання 4: які фактори прогнозу при злоякісному ПВ?

Прогностичними є множинні базові фактори, включаючи тип пухлини, стадію, функціональний стан за ECOG, маркери запалення в крові та плевральній рідині. Незважаючи на те що оприлюднено кілька прогностичних інструментів, лише прогностична цінність шкали LENT була підтверджена у дослідженнях (рис. 1); при мезотеліомі найбільш клінічно корисним є застосування алгоритму Brim's (рис. 2).

	Показник	Значення	Бали
L	Плевральна рідина	<1500	0
	Рівень лактатдегідрогенази IU•L ⁻¹	>1500	1
E	Функціональний стан за ECOG	0	0
		1	1
		2	2
		3-4	3
N	Співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів	<9	0
		>9	1
T	Тип пухлини	Мезотеліома	0
		Гематологічні онкологічні захворювання	0
		Рак грудної залози	1
		Онкогематологічні захворювання	1
		Нирковоклітинний рак	1
		Пухлини легень	2
		Інші типи пухлин	2

ECOG – Східна об'єднана онкологічна група.

Рис. 1. Розрахунок балів за LENT і прогностичні групи [45]

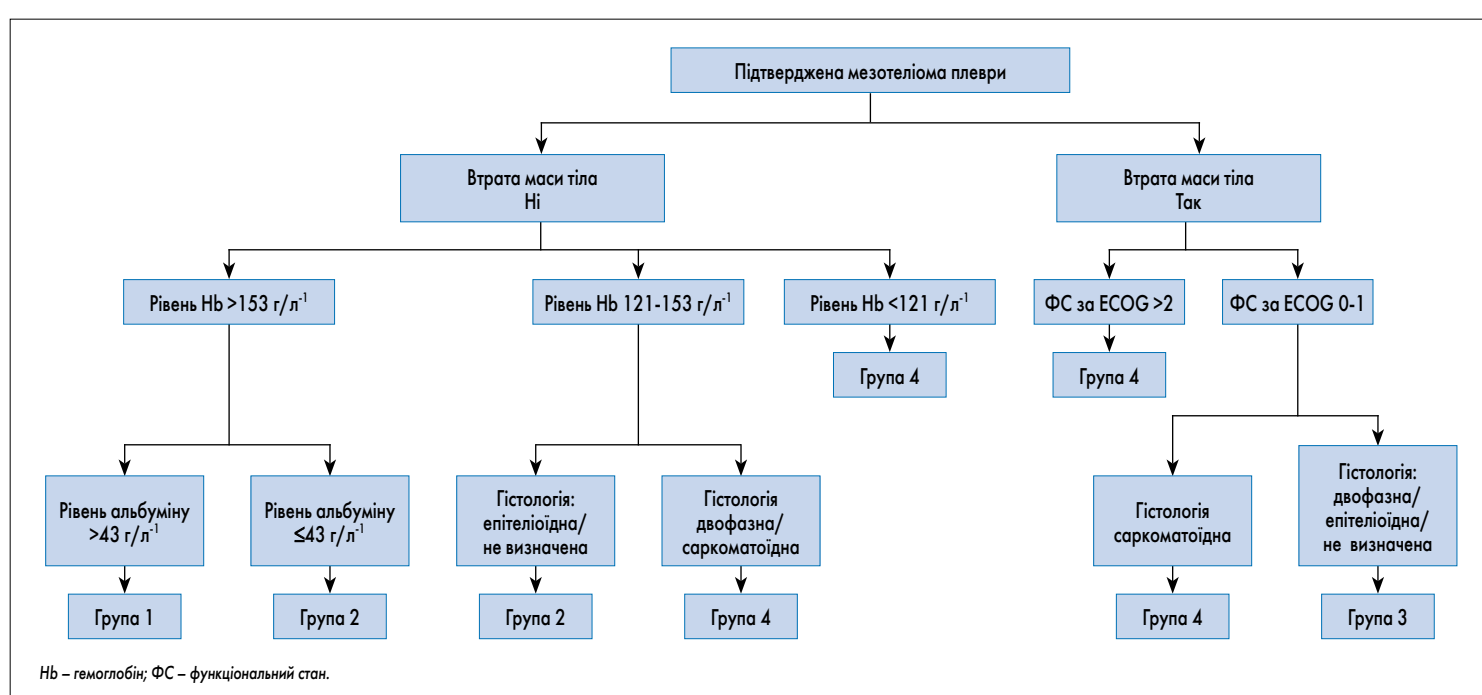


Рис. 2. Алгоритм Brim's прогнозування перебігу мезотеліоми [192]

Питання 5: чи мають пацієнти зі злоякісним ПВ, у яких пухлина є чутливою до протипухлинного лікування (наприклад, хіміотерапії, імунотерапії, таргетної терапії), отримувати це лікування до початку терапії з приводу злоякісного ПВ? Якщо так, то яких саме онкологічних захворювань це стосується?

Таргетна терапія досліджувалась у пацієнтів із ПВ і недрібноклітинним раком легень (НДРЛ) [203-205]. У звіті про випадок описано зникнення ПВ, вторинного щодо аденокарциноми легень після лікування бевацизумабом, карбоплатином і паклітакселом [205]. У іншому дослідженні (ретроспективному нерандомізованому) використовували моноклональне анти-VEGF антитіло бевацизумаб та хіміотерапію або хіміотерапію з EGFR-ТКІ у 86 пацієнтів з EGFR-позитивним НДРЛ і ПВ з набутотою стійкістю до EGFR-ТКІ [204]. Однак різниці в загальній виживаності у разі застосування цих методів лікування не було. Відхилення відбору, ймовірно, вплинули на результати обох досліджень.

У низці досліджень вивчали внутрішньоплевральну терапію при ПВ. У 2 дослідженнях I фази оцінювали безпеку внутрішньоплевральної та внутрішньоплевральної хіміотерапії разом з моноклональними антитілами до ПВ [206, 207]. Профілі безпеки були різними, і цифри були занадто малі, щоб коментувати ефективність. У 2 рандомізованих дослідженнях II фази оцінювали внутрішньоплевральне використання бевацизумабу у пацієнтів з НДРЛ та ПВ [208, 209]. В 1 дослідженні комбінацію бевацизумабу та паклітакселу вводили внутрішньоплевральну, що сприяло зменшенню плеврального випоту та поліпшенню симптомів у 78,6% пацієнтів порівняно з 50,0%, які внутрішньоплевральну отримували паклітаксел [208].

Рівень однорічної виживаності був більшим у групі бевацизумабу (45,8 проти 20,8%), в той час як побічні явища у досліджуваних групах були подібними. У дослідженні II фази порівнювали внутрішньоплевральне введення цисплатини з бевацизумабом або без нього у 70 пацієнтів з неплоскоклітинним НДРЛ та супутнім ПВ [209]. Вища відповідь з огляду на перебіг ПВ (85,7 проти 56,6%) спостерігалася у разі додавання бевацизумабу. У дослідженні II фази внутрішньовенно застосовували бевацизумаб разом із системною хіміотерапією карбоплатином + пеметрекседом. Досягнуто контроль ПВ у 21 (91,3%) з 23 пацієнтів [210].

Сучасна література обмежується переважно результатами невеликих ретроспективних або одноразових проспективних досліджень. Отже, не можна робити висновків щодо значення протипухлинної терапії в лікуванні ПВ. Немає жодних вагомих доказів, які б свідчили про будь-яку шкоду, пов'язану зі стандартним інтервенційним лікуванням постійним плевральним катетером, це, ймовірно, залишатиметься першою лінією лікування, поки не з'являться докази на підтримку альтернативних підходів. Потрібні подальші дослідження, зокрема для підтвердження внутрішньоплеврально-го використання бевацизумабу у пацієнтів з НДРЛ і ПВ та EGFR-ТКІ у пацієнтів з ПВ через НДРЛ із мутованим EGFR.

Питання 6: чи достатнє цитологічне дослідження для лікування злоякісного ПВ?

Цитологічне дослідження може надати корисну діагностичну, прогностичну та терапевтичну інформацію; однак проблемою залишається низька чутливість, особливо при мезотеліомі. Біопсія плеври – золотий стандарт, хоча у випадках, коли морфологічним результатом первинної біопсії є запалення, зазвичай необхідна повторна біопсія або розширене подальше спостереження.

Останнім часом були розроблені високочутливі тести, які дозволяють ідентифікувати циркулюючу пухлинну позаклітинну ДНК, РНК (особливо мікро-РНК) та циркулюючі пухлинні клітини у зразках крові пацієнтів [263, 264]. Ці методи рідинної біопсії виявилися корисними у хворих на рак легень при виявленні базових мутацій EGFR [265, 266] та для визначення мутацій, що зумовлюють стійкість до мішеневої терапії, наприклад T790M [267, 268]. Хоча деякі з цих тестів були затверджені регуляторними органами для використання в клінічній практиці, вони ще не є загальнодоступними. Крім того, для деяких пухлин, наприклад мезотеліоми, не було розроблено стандартизованого

підходу, потрібні подальші дослідження [269-271].

Нові технології, такі як рідинна біопсія, можуть у майбутньому замінити біопсію, але для визначення їх оптимальної ролі необхідні подальші дослідження.

Висновки

Цей звіт робочої групи базується на аналізі літературних даних, що стосуються ведення злоякісного ПВ, фокусуючись на питаннях, які можуть бути актуальними у клінічній практиці лікарів-пульмонологів, торакальних хірургів та онкологів.

Доказово підтвердженим оптимальним лікуванням при симптоматичному ПВ є плевродез тальком (як суспензією, так і порошком) та встановлення постійного плеврального катетера. Не з'ясовано, чи застосування порошку тальку є більш ефективним, ніж суспензії, їх тривале використання супроводжується незначною кількістю побічних явищ; водночас встановлення постійного плеврального катетера скорочує термін госпіталізації.

У контексті «захоплених» легень не вистачає доказів щодо переваг якихось ефективних варіантів лікування. Встановлення постійного плеврального катетера часто покращує симптоми, але необхідні проспективні рандомізовані дослідження для підтвердження його вищої ефективності. Зібрано також мало доказів, що внутрішньоплевральний фібриноліз чинить якийсь стійкий вплив на симптоми та самопочуття пацієнта з багатокамерним ПВ.

Що стосується прогнозування, то шкала LENT – це простий перевірений інструмент для прогнозування виживаності при малігнізованому ПВ, тоді як алгоритм Brim's є найбільш корисним при мезотеліомі. Сьогодні немає надійних доказів, які підтверджували б використання онкологічних методів лікування як альтернативи механічному дренажу, тому необхідні подальші дослідження. Хоча цитологічне дослідження може дати деяку діагностичну інформацію при малігнізованому ПВ, біопсія нині залишається золотим стандартом.

Лікування при малігнізованому ПВ істотно покращилося після опублікування результатів кількох високоякісних рандомізованих контрольованих досліджень, однак залишається низка запитань без відповіді, а отже – й потреба у дослідженнях щодо оптимальної допомоги пацієнтам цієї групи.

Список літератури знаходиться в редакції.

Bibby A.C. et al. ERS/EACTS statement on the management of malignant pleural effusions. Eur Respir J. 2018; 52: 1800349.

<https://doi.org/10.1183/13993003.00349-2018>.

Переклад з англ. Назар Лукавецький


ESMO GOOD SCIENCE
BETTER MEDICINE
BEST PRACTICE

**WORLD CONGRESS ON
Gastrointestinal
Cancer**
**2020
VIRTUAL**

22-й Всесвітній конгрес Європейського товариства медичної онкології

Огляд представлених досліджень

22-й Всесвітній конгрес Європейського товариства медичної онкології відбувся 1-4 липня в онлайн-форматі, на ньому були висвітлені результати актуальних досліджень, питання профілактики та скринінгу, імунних механізмів розвитку й імунотерапії раку органів шлунково-кишкового тракту тощо.

Профілактика та скринінг пухлин шлунково-кишкового тракту

Відповідно до чинних міжнародних рекомендацій щодо скринінгу на колоректальний рак (КРР) його слід розпочинати у віці 50 років у дорослих із середнім ризиком. Останні епідеміологічні дані свідчать про зростання захворюваності на КРР серед пацієнтів молодшого віку, внаслідок чого Американське онкологічне товариство рекомендує розпочинати регулярний скринінг із 45 років. **К. Soufleris і співавт. (Греція)** поставили за мету дослідити оптимальний вік для початку скринінгу на КРР у дорослих із середнім ризиком: 50 або 45 років? До дослідження не залучали хворих високого ризику (спадковий поліпоз кишечника, позитивний спадковий анамнез КРР, запальні захворювання кишечника), а також пацієнтів із симптомами (за винятком симптомів синдрому подразненого кишечника) та хворих із неадекватною підготовкою кишечника. Було враховано дані щодо статі, віку, а також ендоскопічні дані (рак, прогресивна аденома, будь-яка аденома, зубчастий поліп, локалізація) та щодо підготовки кишечника (Бостонська шкала). Усього обстежено 411 пацієнтів (із них 282 — жінки). Порівнювали результати скринінгової колоноскопії в трьох різних вікових групах (40-44, 45-49, 50-54 роки). Підготовка кишечника була охарактеризована як відмінна в 63,3% пацієнтів, середня — в 5,1% і хороша — в решті. Загальна частка виявлення аденоми становила 18,6% для чоловіків і 6,5% для жінок. Про ракові захворювання не повідомлялося. Частка висновків для кожної вікової групи становила: для прогресивної аденоми — 0, 6,5 та 1,9%, для будь-якої аденоми — 2,5; 13 та 10,4%, для зубчастих поліпів — 0, 1,9 та 2,7%, а для ізольованих аденом правої товстої кишки — 0, 23,1 та 33,3% відповідно. Не виявлено достовірної різниці при порівнянні вікових груп. Методом логістичної регресії показано, що аденоми трапляються в 3,3 раза частіше в пацієнтів чоловічої статі, тому питання початку регулярної скринінгової колоноскопії у віці 45 років залишається предметом обговорення.

R. Aboelhassan і співавт. (Єгипет) проаналізували поточні й очікувані майбутні зміни профілю пацієнтів із раком шлунка (РШ) і раком підшлункової залози (РПЗ) під час первинного огляду. Зібрано дані історій хвороб 919 хворих. У більшості з них спостерігали РШ (n=522; 56,8%), а не РПЗ; із перевагою чоловіків (n=295; 56,5%) над жінками віком >40 років, але <60 років (n=193; 37%). Аденокарцинома становила більшість випадків РШ: 403 (77,2%) порівняно з менш частою гастроінтестинальною стромальною пухлиною 53 (10,2%), неходжкінською лімфомою 53 (10,2%), нейроендокринною 6 (1,1%) і рідкісною патологією 7 (1,3%). РШ виявився локалізованішим, ніж метастатична хвороба (n=339; 64,9%), що достовірно вище, ніж при РПЗ (відношення шансів (ВШ) 2,60; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,95-3,45), тоді як 137 (26,2%) випадків були метастатичними, 46 (8,8%) — не постановченими в діагностиці. РПЗ спостерігався в 397 (43,2%) випадків, був достовірно поширеним серед чоловіків (n=255; 64,2%) порівняно з групою пацієнтів із РШ (ВШ 1,38; 95% ДІ 1,05-1,80; p=0,021) і достовірно менше спостерігався в пацієнтів віком ≥60 років (n=152; 38,3%) (p<0,001). У групі РПЗ спостерігали більше хворих (n=230; 57,2%) віком від 40 до 59 років і менше пацієнтів із РШ (n=187; 47,1%). Із 2010 по 2018 рік щороку спостерігалася збільшення частоти локалізованого та метастатичного РШ на 2,83 та 2,52 одиниці відповідно;

метастатичного РПЗ — на 0,064 та 3,70 одиниці відповідно. Із 2018 по 2030 рік очікується збільшення локалізованих випадків РШ на 12,2%, а метастатичних випадків РПЗ — у 7 разів. Водночас наразі не очікується значних змін протягом років у інших епідеміологічних показниках, як-от вік, стать, місце проживання чи патологія.

Ризик виникнення раку

S. Djellouli та співавт. (Алжир) ставили за мету оцінити зв'язок між РПЗ і цукровим діабетом (ЦД). Проведено ретроспективне обсерваційне дослідження пацієнтів із РПЗ, які отримували лікування в період із 2010 по 2019 рік. Усього було залучено 115 хворих із РПЗ зі співвідношенням чоловіків і жінок 1,5:1. ЦД визначався в 42% випадків, з яких у 10% пацієнтів був діагностований за 2 роки до діагнозу раку; з них у 30 хворих спостерігали ЦД 2 типу, у 18 — ЦД 1 типу. IV стадію захворювання з метастазами (переважно в печінці) спостерігали у 82% пацієнтів із ЦД. Середній вік становив 61 рік (діапазон: 52-85 років) із переважанням чоловіків. У всіх хворих спостерігали аденокарциному підшлункової залози. У 55% випадків пухлина визначалася в головці підшлункової залози, в 32% — у тілі та в 19% — у хвості. Отже, дослідження показало, що пацієнти із ЦД (особливо 2 типу) мають високий ризик розвитку РПЗ.

T. Mirzaev і M. Salokhiddinov (Узбекистан) порушили діагностичну проблему хронічного панкреатиту (ХП) і РПЗ. До дослідження було залучено 32 пацієнти віком від 34 до 76 років; із них 12 мали псевдопухлинний панкреатит (ПП), 11 — хронічний калькульозний панкреатит (ХКП) і 9 — РПЗ. Маркер пухлини СА 19-9 визначали радіоімунологічним методом. Ультразвукове дослідження (УЗД) та ендоскопічна ультрасонографія підшлункової залози, комп'ютерна томографія черевної порожнини проводилися всім пацієнтам, 5 хворим було виконано тонкоголкову пункцію підшлункової залози з цитологічним дослідженням. Дослідження показало, що в пацієнтів із ПП, ХКП і РПЗ активність ліпази була достовірно підвищеною порівняно з контролем (21,3±2,31; 29,9±6,4; 39,7±9,5 та 15,2±1,9 ммоль/хв відповідно; p<0,05). Також рівень СА 19-9 у хворих із ХП був підвищений порівняно з контролем, а в пацієнтів із РПЗ — підвищений більшою мірою (31,2±3,5; 41,3±5,8; 225,5±54,1; 10,2±1,3 нг/мл відповідно; p<0,05). За даними УЗД для ПП характерним було збільшення головки підшлункової залози до 3,2 см і більше. За наявності РПЗ у збільшеній головці визначалася гіпоехогенна зона, а при ХП спостерігалася дифузно неоднорідне збільшення ехогенності тканини. В обох випадках протока Вірсунга була розширена, при цьому протока підшлункової залози в разі ХП була звита (з нерівними та потовщеними стінками), а при раку — з рівними та тонкими стінками. При ХКП було виявлено кілька кальцифікатів. Цитологічні ознаки аденокарциноми виявлені в 3 пацієнтів; вони були підтверджені гістологічним дослідженням хірургічного матеріалу. У 2 хворих була підозра на аденокарциному, але діагноз не підтвердився. У 2 пацієнтів цитологічні дані відповідали ПП, але аденокарцинома була виявлена при гістодослідженні хірургічного матеріалу. Отже, хворим за наявності обтяженого спадкового анамнезу, ЦД, обструктивної жовтяниці, стійкого підвищення активності ліпази крові та рівня СА 19-9 слід проводити диференційну діагностику між ХП та РПЗ.

Несприятливі прогностичні фактори

L. Akhmaltdinova та співавт. (Казахстан) досліджували прогностичні біомаркери при колоректальній аденокарциномі. Визначали сироваткові біомаркери, PD-L1, онкомаркери. Використовували критерій Краскела — Уолліса та Манна — Уїтні. Було обстежено 215 пацієнтів з уперше діагностованим КРР. Середній вік становив 66,6 року; 45% — чоловіки та 55% — жінки. Контрольна група включала 53 здорових учасників із середнім віком 47 (43-57) років. До групи порівняння увійшли 55 хворих віком 59,5 (53,3-65) років із запальними захворюваннями кишечника. Пацієнтів із КРР було розподілено на підгрупи: з наявністю інвазивного росту (n=69) пухлини та без (n=153). У результаті дослідження не виявлено суттєвих відмінностей за рівнем біомаркерів між групою здорових осіб і хворими з нераковими захворюваннями кишечника. Натомість СА 19-9, CYFRA 21-1, OPN, PD-L1 достовірно зросли в обох підгрупах КРР порівняно з контрольною групою й пацієнтами з нераковими захворюваннями кишечника. Атипичним виявився рівень біомаркера VEGF у сироватці, що достовірно був вищим у підгрупі хворих із неінвазивним ростом пухлини порівняно з підгрупою з інвазивним. Рівень sFasL у сироватці крові (але не sFas) був схожим, досягаючи максимуму в групі з неінвазивним ростом пухлини (p=0,0001). Отже, існує взаємозв'язок між наявністю інвазії та рівнями біомаркерів (sFasL) у цій популяції пацієнтів Казахстану.

A. Jayarangaiah і співавт. (США) представили дані аналізу клінічних характеристик і виживаності хворих із функціональними ендокринними пухлинами (ФЕП) шлунково-кишкового походження на основі бази даних SEER. Проаналізовано 529 пацієнтів із ФЕП; середній вік становив 56 років. Гендерних відмінностей не виявлено. Більшість ФЕП локалізувалися в підшлунковій залозі (67,1%) та в тонкій кишці (13,8%). Найпоширенішими ФЕП були гастринома (56,3%) й інсулінома (23,8%), далі спостерігалися глюкагонома (11,2%), віпома (5,3%) та соматостатинома (3,4%). Хірургічне втручання було проведено в 55,8% випадків. Медіана загальної виживаності (OS) за методом Каплана — Меєра для всіх пацієнтів становила 9,8 міс (95% ДІ 7,9-11,8) при 5-, 10- та 20-річній OS (63,7; 49,3 та 26% відповідно). Медіана онкоспецифічної виживаності (CSS) становила 8,5 року (95% ДІ 12,8-24,2) при 5-, 10- та 20-річній CSS (74,1; 65,6 та 47,2% відповідно). За гістологічним типом найнижча OS спостерігалася в разі глюкагономи, потім — віпоми, далі — гастриноми й інсуліноми. При багатофакторному аналізі вік >50 років, відсутність хірургічної резекції, метастазування та низька диференціація виявилися несприятливими прогностичними факторами. Отже, незалежно від гістологічного типу та місця виникнення, пацієнти з ФЕП мають сприятливий прогноз (особливо при лікуванні з успішною хірургічною резекцією).

H. Wang і співавт. (США) надали дані з глобальної смертності від раку жовчних проток (РЖП) або холангіокарциноми (ХК) за інформацією бази Всесвітньої організації охорони здоров'я. Обчислювали стандартизований за віком показник смертності (ASR; на 100 тис. пацієнтів-років) і середньоквадратичну похибку. Проаналізовано дані 39 країн Азіатсько-Тихоокеанського регіону та Європи; з них найвищий рівень смертності від ХК спостерігався в пацієнтів у Республіці Корея, як віком <75, так і ≥75 років

(ASR 12,99 та 130,00 відповідно). Найнижчий рівень смертності був у Грузії та Киргизстані для хворих віком <75 років (ASR 2,07) і в Республіці Молдова для пацієнтів віком >75 років (ASR 9,27). Оцінка регіональних відмінностей у Великій Британії показала, що хворі в Північній Ірландії та Шотландії мали вищі показники смертності, ніж пацієнти в Англії та Вельсі. Як це характерно для більшості видів раку, у хворих похилого віку рівень смертності вищий, аніж у пацієнтів молодшого віку: найвищий показник відносно смертності (RMR; вік <75 років) між двома віковими групами був у Японії (20,43), а найнижчий — у Киргизстані (6,61). Показано, що рівень смертності збільшився понаднормово у 25 із 39 країн. Найвищий приріст смертності спостерігався в Литві (середньорічна зміна у відсотках, AAPC 4,65%). Стосовно підтипів ХК, то виявилось, що найвища смертність у разі внутрішньопечінкової ХК спостерігалася у 26 країнах, у разі РЖП — у 12 країнах, а за позапечінкової ХК — в Японії. Рівень смертності (залежно від підтипів) був рівномірно розподілений між чоловіками та жінками, але рівень смертності від РЖП був вищим серед жінок для більшості країн. Отже, ХК — рідкісний діагноз порівняно з іншими злоякісними пухлинами в багатьох країнах, але рівень смертності від ХК залишається високим і в геометричній прогресії є вищим у пацієнтів похилого віку. За останнє десятиліття вищі показники смертності від ХК зберігаються в певних географічних районах (особливо в Японії).

Якість життя

I. Turgeman та I. Ben-Aharon (Ізраїль) представили профілі користувачів програми Stop-Cancer, призначеної для пацієнтів віком 18-44 роки. В анкеті, розповсюдженій у межах інтернет-платформи, пропонувалося оцінити користь мережі щодо отримання медичної та правової інформації, полегшення почуття самотності чи страху та загального задоволення. Повідомлені результати аналізувалися за допомогою точного критерію Фішера ($p=0,05$). Анкетування пройшли 523 учасники. КРР був третім за поширеністю злоякісним захворюванням після раку молочної залози та гемобластозів. У більшості хворих (73%) метастатична хвороба була відсутня, 25% пацієнтів зазнали досвіду рецидиву захворювання, а в 79% не спостерігалось ознак захворювання на момент завершення обстеження. Учасники зверталися до мережі з метою подолання стресу на основі контролю емоцій (77%), медичної та правової інформації (47 і 48% відповідно) та сімейних питань. 40% опитуваних повідомили про полегшення почуття самотності значною мірою. Натомість в 11% пацієнтів онлайн-опитування посилювали страхи та тривогу. Не виявлено суттєвих відмінностей між тими, хто вилікувався, й тими, хто страждає на активний рак, а також між пацієнтами з метастатичним і локалізованим захворюванням; але хворі, котрі одужали, пов'язують анкетування на платформі з більшим полегшенням відчуття самотності. Та половина учасників, яка була одруженою, а також ті (62%), хто відвідував університет або групу, котра знаходила інформацію про охорону здоров'я та соціальні права, повідомляли про вищий рівень задоволеності. Натомість 12% учасників, які вважали себе релігійними особами, виявляли нижчий рівень задоволення від подолання ситуації, ніж нерелігійні. Більшість учасників (75%) наполегливо рекомендували платформу; 36% зберігали повну зайнятість працею. Відносно однорідний характер профілів користувачів свідчить про необхідність докладати більше зусиль, спрямованих на пацієнтів із метастазами, релігійних або менш освічених хворих, які демонструють вищий рівень тривожності й нижчий рівень задоволеності.

Сучасні стратегії лікування раку органів шлунково-кишкового тракту

A. Oliveira та співавт. (Португалія) провели комплексну оцінку лікування раку товстої кишки в літніх людей. До дослідження було залучено 281 пацієнта; середній вік — 77 років (65-96), переважно чоловіки (60,1%). Хірургічне втручання проведено у 84,7% (238) випадків, 7 хворим проводилася метастазектомія. 18 пацієнтів із метастазами печінки не відповідали критеріям для хірургічного лікування, а у 23 хворих були відсутні умови доступу до резекції. Системне лікування отримали 134 пацієнти, при цьому 115 хворих (86%) показали хорошу толерантність до лікування. Як першу лінію ад'ювантної терапії більшість отримували капецитабін — 46 (47%), FOLFOX — 23, CAPOX — 18 і 10 — інше. Також 57 пацієнтів проліковано щодо метастатичної хвороби, котрі отримали як першу лінію таке лікування: 13 хворих — FOLFIRI/бевацизумаб, 11 — капецитабін, 7 — FOLFIRI, FOLFOX/бевацизумаб або FOLFIRI/цетуксимаб, решта мали інші схеми лікування. 23 пацієнти змогли розпочати терапію другого ряду при метастатичних захворюваннях; 9 хворих були готові розпочати третю лінію лікування. Медіана виживаності становила 13 міс. На момент дослідження 104 пацієнти померли (37%); із них

61 помер від захворювання та 43 — з різних причин або через супутні захворювання. Підсумовуючи дані цього дослідження, можна зробити висновок про доцільність геріатричної оцінки загального стану здоров'я пацієнта на кожному прийомі хворого з метою визначення найкращого терапевтичного підходу з огляду на хірургічне втручання та системне лікування. У цьому дослідженні в більшості пацієнтів літнього віку спостерігалася хороша толерантність до лікування, а смертність визначалася різними причинами, крім самого захворювання.

J. Uhlig і співавт. (США) оцінили використання сучасних стратегій лікування прогресивної гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) та її наслідків. Пацієнтів із місцевим лікуванням, включаючи резекцію, не залучили до дослідження. Усього обстежено 1167 хворих, серед яких більшість — чоловіки ($n=930$) із середнім віком 66 років, вихідці з Кавказького регіону ($n=651$). Більшість пацієнтів отримували інгібітори тирозинкінази ($n=1,073$; 91,9%) або імуномодулювальну терапію PD-1 (PD-1 ІМТ; включаючи ніволумаб і пембролізумаб) ($n=227$; 19,5%), потім — хіміотерапію ($n=63$; 5,4%) й інгібітори фактора росту судинного ендотелію ($n=11$; 0,9%). Не виявлено суттєвих відмінностей, включаючи демографічні показники (вік, стать, раса, діабет, ожиріння), етіологію, ступінь захворювання печінки (гепатит, зловживання алкоголем, асцит, енцефалопатія) та рік діагностики. При середньому періоді спостереження 27,3 міс загалом померли 873 пацієнти (74,8%). Загальна виживаність корелювала з лікуванням у тих пацієнтів, які отримували PD-1 ІМТ і демонстрували тривалішу виживаність, порівняно з тими, хто не отримував PD-1 ІМТ (ВШ 0,53; 95% ДІ 0,43-0,63; $p<0,001$). Загальний показник виживаності за 1, 2, 3, 5 років становив 54,0; 36,1; 19,5; 12,4% для пацієнтів із застосуванням PD-1 ІМТ і 30,0; 15,0; 7,4; 1,7% без PD-1 ІМТ відповідно. Отже, для системного лікування прогресивної ГЦК у США найчастіше застосовують ІТК, після чого проводиться таргетна імунотерапія PD-1. Наразі PD-1 ІМТ переважно застосовують як варіант лікування другої лінії. Пацієнти, котрі отримували PD-1 ІМТ, продемонстрували тривалішу загальну виживаність порівняно з тими, хто не отримував PD-1 ІМТ, відзначивши в такий спосіб клінічне значення імунної терапії в лікуванні ГЦК.

Біосумісні C_{60} фулерени — потужні антиоксиданти, що здатні накопичуватися в печінці та є нетоксичними. **Н. Kuznietsova та співавт. (Україна)** у співпраці з Технічним університетом Ільменау (Німеччина) вивчали їхній вплив на клітини HepG2 та стан печінки на моделях ГЦК у щурів. Клітини HepG2 були інкубовані з колоїдним розчином C_{60} фулеренів (C_{60} FAS); проводилися оцінка IC50, редокс-статус клітин, рівня пан-цитокератину, віментину й експресії p53. C_{60} FAS вводили щодня (0,25 мг/кг) після підтвердженого цирозу печінки протягом 7 тижнів. Ушкодження печінки оцінювали шляхом використання шкали фіброзних змін Ishak, дослідження сироватки крові та рівнів окисно-відновних маркерів. Здійснювалася оцінка медіани виживаності (на 53-му тижні) та метастазів підшлункової залози. Дослідження HepG2, яким вводився C_{60} FAS, продемонстрували IC50 редокс-статус клітини = 108,2 ммоль і пригнічення глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г6ФД) дозозалежним чином (аж до повного блокування) з одночасним підвищенням активності лактатдегідрогенази (ЛДГ) (до 63%). Змінився окисно-відновний стан клітин HepG2: збільшення супероксиддисмутази (СОД) (до 93%) і зменшення карбонілових білків (до 95%) показали відновлення окисно-відновного стану, але зниження рівня каталази, глутатіонтрансферази, глутатіонпероксидази та глутатіону (на 22-46%) і підвищення малонового діальдегіду (МДА) до 6,5 раза вказувало на окисний стрес. Стосовно ГЦК-щурів C_{60} FAS покращили виживання щурів, як 5-фторурацил (5FU) (31 (35; 30) і 30 (32; 7) тижнів відповідно порівняно із 17 (23; 3) тижнями у нелікованих тварин). У підшлунковій залозі протягом 22-го та 53-го тижнів у групі C_{60} FAS не спостерігалось атипових клітин, але в групі 5FU відзначалися добре розвинені метастази на 53-му тижні, тоді як у нелікованих тварин продемонстровано агрегати новоутворених клітин і добре розвинені пухлини на 22-му тижні та масивне метастазування на 53-му тижні. Печінка ГЦК-щурів продемонструвала добре розвинені пухлини (10 (10; 11) балів) зі встановленим цирозом (5 (5; 5) балів). Білірубін, аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза, γ -глутамілтранспептидаза та всі окисно-відновні маркери печінки були підвищені в 1,7-7,7 раза. При використанні C_{60} FAS спостерігалися зменшення ураження печінки (до 7 (5; 10), відсутність пухлин) і фіброзу (знизилося до 3,3 — 2,3; 3,9), зниження рівня ферментів печінки (на 12-15% до рівня контролю) та нормалізація рівня білірубину й окисно-відновних маркерів. 5FU був менш ефективним: показник ураження печінки відповідав 10 (5; 12) (невеликі поодинокі пухлини); фіброзний бал становив до 3 (2,25; 3,38), ферменти печінки залишалися

підвищеними, білірубін знижувався на 40%, але залишався вищим, аніж у групі контролю, спостерігалось вирівнювання окисно-відновних маркерів. Отже, показано, що C_{60} FAS пригнічує ріст клітин HepG2 та розвиток ГЦК і метастазування, а також покращує виживання тварин. Цитостатична дія C_{60} фулеренів може бути реалізована шляхом посилення p53 та блокування Г6ФД. Окрім того, що C_{60} фулерени покращують окисно-відновний стан HepG2, вони можуть позитивно впливати на процеси малігнізації печінки *in vivo*, а також нормалізувати печінкові маркери сироватки крові. Отже, C_{60} FAS можна розглядати як потенційний лікарський засіб у боротьбі з ГЦК.

Група вчених на чолі з **D. McHale (США)** запропонувала новий метод імунотерапії раку, що полягає в пероральному введенні самостійного неcolonізуючого прозапального штаму *Bifidobacterium animalis ssp. lactis*, позначеного як EDP1503. Клінічну ефективність EDP1503 досліджували на підшкірно імплантованих моделях пухлинних ізотрансплантатів і на моделі метастазів у легенях. Механізм дії був розкритий шляхом аналізу *ex vivo* мікросередовища пухлини та черевних дренальних лімфатичних вузлів кишечника й був додатково досліджений за допомогою функціональних досліджень *in vitro* з клітинами мишей і людини. Доклінічно EDP1503 послаблює ріст пухлини (що схоже на шлях інгібування PD-1) із посиленою активацією як природних клітин-кілерів, так і $CD8^+$ Т-клітин усередині пухлини. EDP1503 сприяє імунногенному ремоделюванню мікросередовища пухлини, зменшуючи активацію імуносупресивних клітин, як-от мієлоїдні супресорні клітини й регуляторні Т-клітини, та збільшуючи кількість активованих імуностимулювальних дендритних клітин, інтерферон-гамма продукувальних пухлино-інфільтрувальних лімфоцитів і $CD8^+$ цитотоксичних Т-клітин. У клінічному дослідженні фази 1b, в якому взяли участь 32 пацієнти з метастатичним КРР, комбінована терапія EDP1503/пембролізумабом виявилася безпечною й добре переносилася з відсутністю серйозних побічних ефектів, пов'язаних із лікуванням. Тривають подальші клінічні дослідження когорт пацієнтів у додаткових типах пухлин.

Хірургічне втручання може забезпечити 5-річне виживання близько 40% пацієнтів із КРР; натомість тільки 25% із метастатичним ураженням печінки (мКРР) є резектабельними. Передопераційне лікування проводиться з метою зменшення розмірів макроскопичних нерезектабельних метастазів до потенційно резектабельних. **E. Saad і A. Rayan (Єгипет)** провели пошук у базах даних Scopus та Ovid виявлення досліджень періопераційного системного лікування печінково-резектабельних і нерезектабельних мКРР. Аналіз був стратифікований відповідно до дизайну дослідження. Проводився розрахунок загального відсотка пацієнтів з об'єктивною відповіддю на лікування (RR), рівня резекції (R0) та кореляції між RR і R0. Здійснено два окремі аналізи 8 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) і 20 когортних досліджень. У РКД не виявлено впливу різних протоколів лікування на R0 ($p=0,734$), без додаткової переваги таргетної терапії на R0 ($p=0,634$). Кореляція між RR і R0 виявилася недостовірною, досягнення високого показника ефективності лікування не стало предиктором для резекції R0 ($p=0,305$). Щодо 20 інших когортних досліджень, то в 9 випробуваннях застосовували лише хіміотерапію, тоді як в 11 дослідженнях хіміотерапію застосовували в комбінації або з бевацизумабом, або з цетуксимабом у хворих із геном K-RAS «дикого» типу. Спостерігався достовірно вищий середній коефіцієнт відповіді на цетуксимаб у поєднанні з хіміотерапією (68,8%), ніж хіміотерапія бевацизумабом або лише хіміотерапія ($p=0,048$). Пряма кореляція між показниками RR і R0 ($R=0,496$) виявилася несуттєвою ($p=0,06$). FOLFOX4 також використовувався в 3 когортних дослідженнях і досяг вищих показників RR і R0 порівняно з іншими схемами лікування. В одному з РКД та одному когортному дослідженні моноклональні антитіла анти-EGFR у поєднанні з хіміотерапією спричинили шкідливі наслідки при передопераційному застосуванні в резектабельних формах мКРР. Для нерезектабельних мКРР у 6 дослідженнях застосовували лише хіміотерапію; режим на основі іринотекану досягав найвищого показника R0 (33%). Бевацизумаб застосовували у 2 випробуваннях із частотою збільшення обсягу операції на 42% у поєднанні з CAPOX. Цетуксимаб застосовували в 7 дослідженнях із показниками RR (79,7%) і R0 (80%) в одному з досліджень. Отже, чітких переваг застосування передопераційної хіміотерапії при резектабельному мКРР не виявлено. При нерезектабельному мКРР використання таргетної терапії дає змогу досягти вищої ефективності лікування та корелює з вищим рівнем резекції пухлини. Необхідні подальші РКД для оцінки впливу комбінованого підходу на частоту збільшення обсягу операції і виживаності пацієнтів.

Підготувала **Марія Ільницька**



Успішний досвід профілактики грибової інфекції у дітей, які перенесли специфічне лікування онкологічної патології

Під інвазивними грибковими захворюваннями (ІГЗ) слід розуміти стани, при яких розвивається системне, генералізоване ураження внутрішніх органів грибовою інфекцією, що становить загрозу для життя людини. Особливо небезпечні ІГЗ для імунокомпрометованих осіб, у тому числі для пацієнтів, які перенесли трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК), онкологічних і гематологічних хворих, котрі отримують специфічне лікування. Найбільш вразливою категорією пацієнтів є діти. У попередньому номері ми розповіли про епідеміологію, основні клінічні прояви, фактори ризику розвитку ІГЗ, обґрунтували необхідність профілактики та представили сучасні схеми профілактики ІГЗ у дітей. У цьому номері пропонуємо нашим читачам ознайомитися з підсумками впровадження національної програми профілактики грибкових захворювань у дітей після ТГСК або хіміотерапії (ХТ) з приводу злоякісного онкологічного захворювання в Польщі як прикладом успішної стратегії боротьби з серйозною проблемою сучасної онкології та гематології.

Програма моніторингу інфекційних захворювань у дітей, яким була проведена ХТ з приводу злоякісного новоутворення, або пацієнтів, які перенесли ТГСК, стартувала у Польщі у 2012 р. (J. Styczynski et al., 2016). Міністерство охорони здоров'я Польщі запровадило відшкодування Національним фондом охорони здоров'я витрат на застосування посаконазолу та вориконазолу для профілактики ІГЗ у дітей після перенесеної ХТ з приводу гострого мієлоїдного лейкозу (ГМЛ), гострого лімфобластного лейкозу (ГЛЛ) високого ризику чи рецидиву, мієлодиспластичного синдрому (МДС), при хворобі трансплантат проти хазіяїна після проведення ТГСК (з 1 травня 2014 р.) та для вторинної профілактики ІГЗ після ТГСК (з 1 вересня 2014 р.).

К. Czyzewski, P. Galazka та співавт. провели дослідження (2019), метою якого було проаналізувати захворюваність на ІГЗ у дітей, що лікувалися з приводу злоякісної онко- та гематологічної патології чи перенесли ТГСК у польських педіатричних центрах, до та після впровадження національної програми з профілактики ІГЗ.

У дослідження були включені 5628 дітей з уперше встановленим діагнозом злоякісного онкологічного чи гематологічного захворювання та 971 дитина після перенесеної ТГСК (741 пацієнту проведена аlogenна ТГСК та 230 – аутологічна ТГСК) за 2012–2017 рр. Тривалість спостереження склала 6 років. Отримані дані були розподілені на 3 групи, які відповідали 3 послідовним дворічним періодам відповідно до стратегії національної програми профілактики ІГЗ: до профілактики (2012–2013 рр.), перехідний період (2014–2015), сучасна профілактика (2016–2017 рр.).

Діагноз інвазивна грибова інфекція встановлювали відповідно до критеріїв Європейської організації з вивчення та лікування онкологічних захворювань та Національного інституту з вивчення алергії та мікозів (EORTC/MSG) як підтверджений, імовірний та можливий (A.H. Groll et al., 2014; S. Ascioglu et al., 2002; B. De Pauw et al., 2008). Усім включеним у дослідження пацієнтам у нейтропенічній фазі або при наявних симптомах ІГЗ проводили аналіз на галактоманан.

Після виконання аlogenної ТГСК у нейтропенічну фазу або під час імуносупресивної терапії пацієнти отримували протигрибкову профілактику, яка до 2014 р. включала флуконазол, рідше – інші азоли. Посаконазол і вориконазол застосовували при хворобі трансплантат проти хазіяїна як вторинну профілактику, а також у пацієнтів з ГМЛ, ГЛЛ високого ризику під час ХТ. У фазі інтенсифікації/консолідації протигрибкову профілактику призначали між циклами ХТ, під час ХТ її тимчасово припиняли або застосовували мікафунгін у відібраній категорії хворих.

Загалом кількість випадків ІГЗ була більшою у групі пацієнтів після ТГСК, ніж у тих, які отримували ХТ (21,2 та 8,8% відповідно; відношення ризиків – ВР – 2,8; 95% довірчий інтервал – ДІ – 2,3–3,3; $p < 0,0001$). У таблиці 1 представлена частота виявлення ІГЗ у різних категорій педіатричних хворих. Найчастіше ІГЗ виявляли у пацієнтів з гострим лейкозом і МДС. У більшості підтверджених випадків ІГЗ виділяли *Candida* sp. (табл. 2).

З поступовим впровадженням національної програми протигрибкової профілактики спостерігалася позитивна тенденція до зменшення частоти ймовірного/підтвердженого ІГЗ (у пацієнтів, які перенесли аlogenну ТГСК, частота ІГЗ за 2012–2013 і 2014–2015 рр. склала 15,5 та 11,6% відповідно):

- у пацієнтів з ГМЛ частота ймовірного/підтвердженого ІГЗ знизилася з 19,2% у 2012–2013 рр. до 17,6% у 2014–2015 рр. і до 1,5% у 2016–2017 рр.; тенденція до зниження частоти можливого ІГЗ у хворих на ГМЛ була менш вираженою: з 25,5 до 21,6 та 17,4% відповідно;
- у пацієнтів з ГЛЛ динаміка частоти ймовірного/підтвердженого ІГЗ за 3 періоди також була позитивною (з 17,9% у 2012–2016 рр. до 12,7% у 2014–2015 рр. та 1,4% у 2016–2017 рр.), тенденція до зниження частоти можливого ІГЗ у хворих на ГЛЛ, як і на ГМЛ, була менш вираженою: з 13,4 до 15,2 та 11,3% відповідно.

Серед педіатричних пацієнтів, котрі отримували ХТ з приводу злоякісного новоутворення чи онкогематологічної патології, також спостерігалася поступове зниження частоти ІГЗ на тлі впровадження національної програми протигрибкової профілактики: частота ймовірного/підтвердженого ІГЗ у пацієнтів з ГМЛ

знизилася з 19,7 (2012–2013 рр.) до 10,8 (2014–2015 рр.) та 8,4% (2016–2017 рр.), у хворих на ГЛЛ – з 6,7 (2012–2013 рр.) до 4,9 (2014–2015 рр.) та 4,8% (2016–2017 рр.).

Загальний успішний результат лікування ІГЗ склав 95,9% в онкологічних та онкогематологічних хворих, які отримували ХТ, та 85,8% у пацієнтів після перенесеної ТГСК ($P < 0,001$).

При аналізі даних виявили, що найвищий ризик розвитку ІГЗ мають пацієнти, які перенесли ТГСК, хворі на ГМЛ, ГЛЛ та МДС, а також діти віком до 10 років. Вищий ризик несприятливого перебігу інфекції мають пацієнти після ТГСК, хворі на ГМЛ та ГЛЛ, а також діти, тривалість лікування яких становить понад 21 день. Останній фактор ризику вказує на важливість ранньої діагностики та своєчасного призначення протигрибкового лікування. Тривалість терапії <21 дня дозволяє досягти ранньої відповіді організму на лікування, тому цей аспект слід розглядати як сприятливий прогностичний фактор у пацієнта з ІГЗ. З іншого боку, тривале лікування може свідчити про тяжкий перебіг хвороби, що потребує більш інтенсивної терапії.

У ході дослідження автори виділили 3 ключові зміни на тлі впровадження національної програми профілактики ІГЗ у дітей:

- зниження загальної захворюваності на ІГЗ серед дітей, які перенесли ТГСК або ХТ з приводу злоякісного онкологічного захворювання;
- зниження частоти випадків ІГЗ серед дітей з ГМЛ (у хворих після ТГСК або ХТ);
- зниження частоти випадків ІГЗ серед дітей з ГЛЛ (у пацієнтів після ТГСК, але не після ХТ).

Таблиця 1. Частота виявлення ІГЗ

ІГЗ	Після ТГСК	Після ХТ	ВР (95% ДІ)	P
Разом	21,2% (206/971) (ало-ТГСК – 26,6%; ауто-ТГСК – 10,7%)	8,8% (495/5628)	2,8 (2,3–3,3)	<0,001
Можливе ІГЗ	12,6% (122/971)	6,3% (354/5628)	2,1 (1,7–2,7)	<0,001
Імовірне ІГЗ	5,7% (55/971)	1,7% (98/5628)	3,4 (2,4–4,7)	<0,001
Доведене ІГЗ	3,8% (37/971)	1,3% (74/5628)	3,0 (2,0–4,4)	<0,001
Доведене/ймовірне ІГЗ	9,5% (92/971)	3,0% (172/5628)	3,3 (2,5–4,3)	<0,001
ГЛЛ	24,8% (58/234)	17,5% (226/1289)	1,6 (1,1–2,1)	0,008
ГМЛ	33,8% (51/151)	33,6% (84/250)	1,0 (0,6–1,5)	0,971
МДС	52,6% (20/38)	34,6% (9/26)	2,1 (0,7–5,8)	0,155
Неходжкінська лімфома	6,7% (3/45)	9,3% (33/352)	0,7 (0,1–2,3)	0,551
Лімфома Ходжкіна	5,0% (1/20)	4,9% (18/371)	1,0 (0,1–8,1)	0,976
Нейробластома	6,5% (9/138)	5,4% (27/499)	1,2 (0,5–2,6)	0,617
Саркома Юінга	9,1% (4/44)	8,5% (7/82)	1,1 (0,3–3,8)	0,916

Таблиця 2. Збудники захворювання у пацієнтів із підтвердженим ІГЗ

Збудник	Після ХТ	Після ТГСК
<i>Candida</i>	64 (83,1%)	24 (58,5%)
<i>albicans</i>	33	12
<i>glabrata</i>	18	2
<i>Krusei</i>	3	2
<i>parapsilosis</i>	3	5
<i>dubliniensis</i>	3	–
<i>lusitaniae</i>	2	1
<i>pelliculosa</i>	1	–
<i>famata</i>	1	–
<i>guilliermondii</i>	1	1
<i>non-albicans</i>	–	1
<i>Aspergillus</i>	8 (10,4%)	15 (36,6%)
<i>fumigatus</i>	8	15
Інші	5 (6,5%)	2 (4,9%)
<i>Mucor</i> spp.	2	1
<i>Rhizopus mucoralis</i>	–	1
<i>Cunninghamella</i> sp.	1	0
<i>Fusarium</i>	1	0
<i>Cryptococcus</i>	1	0

Очікуваним результатом впровадження національної програми профілактики ІГЗ посаконазолом*, а пізніше і вориконазолом, було зниження захворюваності на ІГЗ серед дітей, які перенесли ТГСК або отримували ХТ з приводу злоякісного захворювання, як це було у дорослій популяції (O.A. Cornely et al., 2007; A.J. Ullmann et al., 2007). Уже протягом 2 років застосування посаконазолу у рамках національної програми профілактики ІГЗ спостерігалася істотне зменшення кількості випадків ІГЗ. Протягом третього періоду спостереження зменшення кількості випадків ІГЗ зафіксовано у всіх групах, окрім хворих на ГЛЛ під час проведення ХТ. Недостатня ефективність профілактики ІГЗ у дітей з ГЛЛ, які отримують ХТ, пов'язана з високим ризиком нейротоксичності при одночасному застосуванні вінкристину й азолів (O.A. Cornely et al., 2018). У чинних міжнародних настановах щодо профілактики ІГЗ під час проведення ХТ у хворих на ГЛЛ немає чітких рекомендацій, тому при вирішенні цього питання існують певні труднощі.

Таким чином, польський досвід підтверджує ефективність раннього проведення профілактики ІГЗ в осіб з групи ризику, до якої входять діти після перенесеної ТГСК або ХТ з приводу злоякісної онкологічної чи гематологічної патології. Отримані дані слід сприймати не просто як позитивну динаміку в статистиці, а як приклад відповідального ставлення до проблеми ІГЗ серед вразливої категорії хворих та рішучої боротьби з грибовою інфекцією, що рятує життя дітей із тяжкою недугою.

Підготовлено за матеріалами Czyzewski K., Galazka P., Fraczkiwicz J. et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal disease in children after hematopoietic cell transplantation or treated for malignancy: Impact of national programme of antifungal prophylaxis. *Mycoses*. 2019; 62: 990–998. <https://doi.org/10.1111/myc.12990>.

Переклала з англ. Ілона Цюпа



Для імунокомпрометованих пацієнтів
вибір протигрибкового препарату є дуже важливим

Допоможіть пацієнтам у боротьбі за життя!

МСД допомагає у боротьбі з інвазивними грибковими інфекціями



НОКСАФІЛ®**
посаконазол, МСД



Кансидаз®*
каспофунгін, МСД

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

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

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

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

Доведений та передбачуваний захист¹



Наявність
мультидозового
флакона²



Висока ефективність
та безпека, що доведено
клінічними дослідженнями¹



Шприц-доза
з захисною
системою голки³



SANOFI

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

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

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

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

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

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

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

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