



№ 3 (70)
2021 р.
12 000 примірників*
Передплатний індекс 37634

Онкологія

Гематологія

Хіміотерапія



Подія

Провідні експерти
про проблеми
профілактики, скринінгу
та лікування раку
у молодих пацієнтів

Читайте на сторінці 40



Доктор медичних наук,
професор
Сергій Коровін

Сучасний погляд
на проблемні питання
дерматоонкології
в Україні

Читайте на сторінці 22



Доктор медичних наук,
професор
Олексій Ковальов

Трансплантація і рак

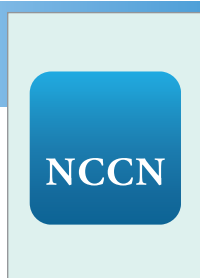
Читайте на сторінці 26



Кандидат медичних наук
Ярослав Шпарик

Найкраще з ASCO-2021

Читайте на сторінці 10



Клінічні настанови

Рекомендації NCCN
щодо вакцинації
проти COVID-19
онкологічних пацієнтів

Читайте на сторінці 31



Почніть лікування КРРПЗ*
препаратом Кстанді незалежно від того,
чи є у пацієнта метастази

» У пацієнтів з М+ КРРПЗ** Кстанді в 1-й лінії
дозволяє знизити ризик прогресування
захворювання на 68% та ризик смерті на 23%^{2,3}.

» У пацієнтів з М0 КРРПЗ*** Кстанді достовірно
збільшує загальну виживаність і дозволяє
знизити ризик метастазування та смерті
на 71%^{4,5}.

» Кстанді – перший та єдиний **** зареєстрований
в Україні лікарський препарат, схвалений для
лікування пацієнтів з КРРПЗ*, незалежно від
наявності метастазів¹.

Посилання:

1. Інструкція для медичного застосування лікарського препарату Кстанді (РП № UA/14503/01/01). Повний текст інструкції за посиланням: <http://www.drz.com.ua/>
2. Beer T.M. et al. Eur. Urol. 2014; 371: 424-33.
3. Beer T.M. et al. Eur. Urol. 2017 Feb; 71 (2): 151-154.
4. Sternberg C. et al. N. Engl. Med. 2020; 382: 2197-206.
5. Hussain M. et al. N. Engl. J. Med. 2018; 378 (26): 2465-74.

* КРРПЗ – кастраційно-резистентний рак передміхурової залози.

** М+ КРРПЗ – метастатичний кастраційно-резистентний рак передміхурової залози.

*** М0 КРРПЗ – метастатичний кастраційно-резистентний рак передміхурової залози.

**** згідно з даними www.drz.com.ua станом на травень 2021.

ТОВ «Астеллас Фарма»
Україна, м. Київ, вул. Миколи Пимоненка, 13,
корпус 7В, офіс 7В/41; тел.: (044) 490-68-25, факс: (044) 490-68-26.



Є ПРОТИПОКАЗАННЯ. ПЕРЕД ПРИЗНАЧЕННЯМ ОЗНАЙОМТЕСЯ
З ІНСТРУКЦІЄЮ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ



КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ КСТАНДІ

Склад. Діюча речовина: еназалутамід; 1 капсула містить 40 мг еназалутаміду; допоміжні речовини: каприлокапроїлмакрогліцериди, бутилгідроксиснізолю (Е320), бутілгідрокситолуол (Е321), оболонка: желатин, сорбіто-сорбітановий розчин, гліцерин, титану діоксид (Е171), чорнила для друку.

Лікарська форма: капсули. Основні фізико-хімічні властивості: капсули м'які, непрозорі, продовгастової форми, білого або майже білого кольору, з маркуванням «ENZ» чорного кольору.

Фармакотерапевтична група. Антандрогени. Код АТХ L02B04.

Показання: Лікарський засіб Кстанді показаний для лікування:
– метастатичного кастраційно-резистентного раку передміхурової залози у дорослих чоловіків з високим ризиком прогресування;
– метастатичного кастраційно-резистентного раку передміхурової залози у дорослих чоловіків без симптомів або з помірними симптомами на фоні неважкої андрогендеприваційної терапії при відсутності клінічних показань до проведення хіміотерапії;
– метастатичного кастраційно-резистентного раку передміхурової залози у дорослих чоловіків з прогресуванням захворювання під час або після хіміотерапії, що включала доцетаксел.

Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини чи до будь-якої з допоміжних речовин. Протипоказаний вагітним і жінкам, що можуть завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.
Лікарські засоби, що можуть впливати на рівень еназалутаміду
Інгібітори CYP2C8

Фермент CYP2C8 відіграє важливу роль у елімінації еназалутаміду та у формуванні його активного метаболіту. Після перорального прийому гемфіброзілу, потужного інгібітора CYP2C8 (600 мг 2 рази на день), у здорових добровольців чоловічої статі показник AUC еназалутаміду збільшувався на 326%, а C_{max} еназалутаміду зменшувалася на 18%. Для показника суми нез'язаного еназалутаміду та нез'язаного активного метаболіту значення AUC збільшувалося на 77%, а C_{max} зменшувалося на 19%. Слід уникати одночасного застосування еназалутаміду із потужними інгібіторами CYP2C8 (наприклад, гемфіброзілом) або застосовувати їх з обережністю. Якщо пацієнту необхідно одночасно застосовувати потужний інгібітор CYP2C8, слід знизити дозу еназалутаміду до 80 мг 1 раз на день (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Інгібітори CYP3A4
Фермент CYP3A4 відіграє незначну роль у метаболізмі еназалутаміду. Після перорального застосування потужного інгібітора CYP3A4 ітраконазолу (200 мг 1 раз на день) у здорових добровольців чоловічої статі показник AUC еназалутаміду збільшувався на 41%, тоді як значення C_{max} не змінювалося. Для суми нез'язаного еназалутаміду та нез'язаного активного метаболіту показник AUC збільшувався на 27%, тоді як C_{max} залишалася без змін. При одночасному застосуванні лікарського засобу Кстанді з інгібіторами CYP3A4 не потрібно проводити корекцію дози.

CYP2C8 та індуктори CYP3A4
Після перорального застосування помірного індуктора ферменту CYP2C8 та сильного індуктора ферменту CYP3A4 рифампіцину (600 мг 1 раз на добу щоденно) у здорових чоловіків AUC еназалутаміду та активного метаболіту зменшувалося на 37%, а C_{max} не змінювалося. При одночасному застосуванні лікарського засобу Кстанді з індукторами CYP2C8 або CYP3A4 корекція дози не потрібна.

Вплив еназалутаміду на інші лікарські засоби. Взаємодії з препаратом можуть такі групи лікарських засобів: анагетики (наприклад, фентаніл, трамадол); антибіотики (наприклад, кларитроміцин, доксициклін); протипулинні препарати (наприклад, кабезапекс); антикоагулянти (наприклад, аценокумарол, варфарин); протипептичні засоби (наприклад, карбамазепін, клоназепам, фенітоїн, промідон, валпроєва кислота); нейролептики (наприклад, галоперидол); блокатори бета-адренорецепторів (наприклад, бисопролол, пропранолол) та ін.

Особливості застосування. Ризик розвитку судом. Синдром задньої оборотної енцефалопатії.
Застосування у період вагітності або грудного годування. Відсутні дані щодо застосування лікарського засобу Кстанді жінками під час вагітності, цей лікарський засіб не призначений для жінок дітородного віку. Лікарський засіб може спричинити шкоду для ненародженої дитини або призвести до потенційної втрати плоду при застосуванні вагітною.

Спосіб застосування та дози. Рекомендована добова доза 160 мг (4 капсули по 40 мг) 1 раз на добу. Діти. Відсутні дані щодо застосування еназалутаміду у дітей.

Передозування. Відсутній антитоксичний ефект. Лікування еназалутамідом слід припинити у разі передозування у пацієнтів можливі прояви ризик виникнення судом.

Побічні реакції. Найчастішими побічними реакціями були астения/втомленість, приливи, головний біль і гіпертензія. Інші побічні реакції включали падіння, неадекватні переломи, когнітивні розлади та нейтропенію. Нижче наведені побічні реакції, розподілені за частотою: дуже часто (≥ 1/10); часто (від ≥ 1/100 до < 1/10); нечасто (від ≥ 1/1000 до < 1/100); рідко (від ≥ 1/10 000 до < 1/1000); дуже рідко (< 1/10 000); невідомо (неможливо оцінити із наявних даних). Побічні реакції в кожній групі подано в порядку зменшення серйозності.

Побічні реакції, зареєстровані під час клінічних досліджень або під час післяреєстраційного спостереження	
Система організму відповідно до класифікації MEDDRA	Частота
Порушення з боку крові та лімфатичної системи	Нечасто: лейкопенія, нейтропенія Невідомо*: тромбоцитопенія
Розлади з боку імунної системи	Невідомо*: набряк язика, набряк губ, набряк глотки
Загальні розлади	Дуже часто: астения/втомленість
Психічні розлади	Часто: тривожність Нечасто: зорові галюцинації
Зміни з боку нервової системи	Дуже часто: головний біль Часто: порушення пам'яті, амнезія, порушення уваги, синдром неспокійних ніг Нечасто: когнітивні розлади, судини
З боку серця	Невідомо*: синдром задньої оборотної енцефалопатії
Порушення з боку репродуктивної системи та грудних залоз	Часто: гінекомастія
Судинні розлади	Дуже часто: приливи, гіпертензія
Шлунково-кишкові розлади	Невідомо*: нудота, блювання, діарея
Зміни з боку шкіри та підшкірної клітковини	Часто: сухість шкіри, свербіж Невідомо*: висипання
Порушення з боку кістково-м'язової та сполучної тканин	Часто: переломи** Невідомо*: м'язові, спазми м'язів, м'язова слабкість, біль у спині
Травми, отруєння й ускладнення, пов'язані із процедурами	Часто: падіння

* Спостереження за післяреєстраційного спостереження.

** Включає всі переломи, за винятком патологічних.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 30 °C.

Категорія відпуску. За рецептом.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Хогемат 2, 7942 Дж Метпен, Нідерланди / Hogenaat 2, 7942 JG Meppel, the Netherlands.

Перед призначенням препарату Кстанді слід уважно ознайомитися з Інструкцією для медичного застосування (затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України від 18.12.2018 № 2362, зміни внесено наказом Міністерства охорони здоров'я України № 592 від 29.03.2021, доступна за посиланням www.drz.kiev.ua. Реєстраційне посвідчення № UA/14503/01/01.

У разі виникнення побічних ефектів або наявності скарг на якість препарату просимо надіслати інформацію до представництва «Астеллас Фарма Європа Б.В.» за адресою: 04050, м. Київ, вул. Пимоненка, 13, корпус 7-В, офіс 41, тел.: (044) 490-68-25, факс: (044) 490-68-26.

ІНФОРМАЦІЯ В ЦЬОМУ МАТЕРІАЛІ ПРИЗНАЧЕНА ВИКЛЮЧНО ДЛЯ ФАХІВЦІВ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я З РОЗПОВСЮДЖЕННЯМ НА СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ЗАХОДАХ ТА У МЕДИЧНІЙ ПРЕСІ

КІТРУДА®

(пембролізумаб, МСД) 100 мг

БІЛЬШЕ ТЕРАПЕВТИЧНИХ МОЖЛИВОСТЕЙ

У комбінації з хіміотерапією пемтрекседом і препаратом платини показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним неплоскоклітинним 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 остаточно хіміопроменева терапія, або
- метастатичного захворювання.

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

Для лікування пацієнтів з нерезектабельною або метастатичною меланомою.



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

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

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



Для лікування пацієнтів з рецидивуючою місцево прогресуючою або метастатичною аденокарциномою шлунка або гастроєзофагеального з'єднання, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 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 з рецидивуючим місцево прогресуючим або метастатичним плоскоклітинним езофагеальним раком, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 10), що підтверджено валідованим тестом, з прогресуванням захворювання після однієї або декількох попередніх ліній системної терапії.

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



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

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



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



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 (≥ 1), що підтверджено валідованим тестом.

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



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



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

Для пацієнтів з раком сечового міхура високого ризику без проростання у м'язову стінку при неефективності терапії БЦЖ (бацилою Кальметта-Герена), з карциномою in situ з папілярними пухлинами або без них, які не підлягають (або не згодні на) проведення цистектомії.

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



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



НАДАЙТЕ ВАШИМ ПАЦІЄНТАМ КЛЮЧ ДО ВИЩОГО РІВНЯ ВИЖИВАННЯ*

* 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.** Eggermont A.M.M. et al. Adjuvant Pembrolizumab Versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med.* 2018; 378 (19): 1789–1801. **3.** 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. **4.** Martin Reck, M.D., Ph.D., Delvys Rodriguez-Abreu, M.D., Andrew G. Robinson, M.D., et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1823–1833. **5.** Leena Gandhi, M.D., Ph.D., Delvys Rodriguez-Abreu, M.D., Shirish Gadgil, M.B., B.S., et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378: 2078–2092. **6.** Chung H.C., Pihl-Paul S.A., Lopez-Martin J. et al. Pembrolizumab After Two or More Lines of Previous Therapy in Patients With Recurrent or Metastatic SCLC: Results From the KEYNOTE-028 and KEYNOTE-158 Studies. *J Thorac Oncol.* 2020; 15(4): 618–627. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31870883>. **7.** 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. **8.** Vuky J. et al. Long-Term Outcomes in KEYNOTE-052: Ph II First-Line Pembrolizumab in Cis-Ineligible Pat with Loc Adv or Met UC. *J Clin Oncol* 38: 2658–2666. Available at: <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.19.01213>. Last accessed 24 March 2021. **9.** Seiwert T.Y., Burtress B., Mehra R. et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. *Lancet Oncol.* 2016 Jul; 17 (7): 956–965. **10.** Chen R., Zinzani P.L., Fanale M.A. 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. **11.** Armand P.S. et al. Pembrolizumab in Patients with Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma (PMBCL): Data from the Keynote-013 and Keynote-170 Studies. *Blood* 2018. 132: 228; doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-110220>. Accessed: 29.03.21. **12.** Andre T. et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability–High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2020; 383: 2207–2218. **13.** 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. **14.** Takashi Kojima et al. Randomized Phase III KEYNOTE-181 Study of Pembrolizumab vs Chemo in Advanced Esophageal Cancer. *J Clin Oncol* 38: 4138–4148. ASCO 2020. **15.** Chung H.C. Pembrolizumab treatment of advanced cervical cancer: Updated results from the phase 2 KEYNOTE-158 study. *Journal of Clinical Oncology* 36, no. 15, suppl (May 20 2018) 5522–5522. **16.** Andrew X. Zhu et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 940–52. **17.** Nghiem P. et al. Durable Tumor Regression and Overall Survival in Patients With Advanced Merkel Cell Carcinoma Receiving Pembrolizumab as First-Line Therapy. *J Clin Oncol* 37: 693–702. ASCO 2019. **18.** Rini B.I., Plimack E.R., Stus V. et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019; 380 (12): 1116–1127. **19.** Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Кітруда®. Реєстраційне посвідчення № UA/116209/01/01, наказ МОЗ № 2759 від 30.11.2020 року. Термін дії реєстраційного посвідчення: з 01.08.2017 по 01.08.2022 року.

Кітруда® (KEYTRUDA®)

Склад: діюча речовина: pembrolizumab; 1 мл концентрату містить 25 мг пембролізумабу; 1 флакон (4 мл) концентрату містить 100 мг пембролізумабу. **Допоміжні речовини:** L-гістидин, L-гістидин моногідроклорид моногідрат, полісорбат 80, сахароза, вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Концентрат для розчину для інфузій. **Основні фізико-хімічні властивості.** Від прозорого до легка опалесцюючого, від безбарвного до світло-жовтого кольору розчин. Рідина, практично вільна від видимих часток, pH 5,2–5,8. **Фармакотерапевтична група.** Протипухлинні засоби, моноклональні антитіла. Код 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 лімфатичного(-их) вузла(-ів) після повної резекції. **Недрібноклітинний рак легень.** Препарат Кітруда® у комбінації з хіміотерапією пеметрекседом і препаратом платини показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним неллопосквітним недрібноклітинним раком легень (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) при відсутності мутації в гені епідермального фактора росту (EGFR) або кінази анапластичної ліфноми (ALK). Препарат Кітруда® у комбінації з карбоплатином та паклітакселом або паклітакселом, зв'язаним з білком, показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним плоскоклітинним NSCLC. Препарат Кітруда® як монотерапія показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з NSCLC, коли пухлини експресують PD-L1 (Tumor Proportion Score (TPS) ≥ 1%), що підтверджено валідованим тестом, у разі прогресування захворювання під час або після платиномісної хіміотерапії. Для пацієнтів з EGFR або ALK геномними абераціями, Кітруда® може призначатися після прогресії на таргетній терапії у відповідності зі стандартами терапії зазначених аберацій. **Дрібноклітинний рак легень.** Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з метастатичним дрібноклітинним раком легень (Small Cell Lung Cancer, SCLC) з прогресуванням захворювання під час або після хіміотерапії на основі платини і принаймні ще однієї попередньої лінії терапії. **Площоклітинний рак голови та шиї.** Препарат Кітруда® у комбінації з платиною та фторурацилом (ФУ) показаний як терапія першої лінії для пацієнтів з метастатичним або нерезектабельним, рецидивуючим плоскоклітинним раком голови та шиї (Head and Neck Squamous Cell Cancer, HNSCC). Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з метастатичною або метастатичною карциною клітин Меркеля (Merkel Cell Carcinoma, MCC). **Нирково-клітинний рак.** Препарат Кітруда® у комбінації з актином показаний для лікування пацієнтів з метастатичним нирково-клітинним раком (Renal Cell Carcinoma, RCC). **Протипоказання.** Також гіперчутливість до діючої речовини (пембролізумабу) або будь-якої допоміжної речовини препарату. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Офіційні дослідження фармакокінетичної взаємодії інших лікарських засобів із пембролізумабом не проводилися. Оскільки пембролізумаб виводиться з системою кровообігу за допомогою катаболізму, метаболічні взаємодії з іншими препаратами не очікуються. **Пацієнти літнього віку.** З 3991 пацієнтів з меланою, NSCLC, HNSCC, cHL або уротеляльним раком, які отримували препарат Кітруда® в клінічних дослідженнях, 46% були віком 65 років і старші, і 16% були віком 75 років і старші. Загалом не спостерігалось відмінностей в безпеці або ефективності між пацієнтами літнього віку та молодшими пацієнтами. **Передозування.** Немає інформації про передозування препарату Кітруда®. **Особливості застосування.** Імунотерапевтичні побічні реакції, включаючи серйозні та летальні випадки, спостерігалися у пацієнтів, які отримували препарат Кітруда®, включаючи гіпотиреоз ступеня тяжкості 2 (6,2%) і 3 (0,1%). Гіпотиреоз призвів до відміни препарату Кітруда® у 1 (< 0,1%) пацієнта. Гіпотиреоз викликував у 48 (20%) із 237 пацієнтів. **Цукровий діабет 1 типу.** Препарат Кітруда® може бути причиною розвитку цукрового діабету 1 типу, включаючи діабетичний кетозидоз, про що повідомлялося у 6 (0,2%) із 2799 пацієнтів, які отримували цей лікарський засіб. **Імунотерапевтичний нефрит і порушення функції нирок.** Нефрит спостерігався у 9 (0,3%) із 2799 пацієнтів, які отримували препарат Кітруда®, включаючи нефрит ступеня тяжкості 2 (0,1%), 3 (0,1%) і 4 (< 0,1%). Нефрит призвів до відміни препарату Кітруда® у 3 (0,1%) пацієнтів. Нефрит викликав у 5 (56%) із 9 пацієнтів. **Тяжкі шкірні реакції.** Можуть виникати імунотерапевтичні висипи, включаючи випадки синдрому Стивенса–Джонсона (SJS), токсичного епідермального некролізу (TEN) (у тому числі з летальним наслідком), експлозійний дерматит і бульбозний пемфігоїд. **Побічні реакції, пов'язані з проведенням інфузії.** Препарат Кітруда® може бути причиною розвитку тяжких або загрозливих для життя побічних реакцій, пов'язаних з проведенням інфузії, включаючи гіперчутливість і анафілаксію, про що повідомлялося у 6 (0,2%) із 2799 пацієнтів, які отримували цей лікарський засіб. Слід спостерігати за станом пацієнта стосовно появи ознак та симптомів побічних реакцій, пов'язаних з проведенням інфузії, включаючи ригор, озноб, свистяче дихання, свербіж, гіперемію, висип, гіпотензію, гіпоксемію і ліхоманку. **Термін придатності.** Невідкритий флакон – 2 роки. Після приготування розчину для інфузії – з мікробіологічної точки зору, розведений препарат слід використати негайно та одноразово. Розведений розчин не можна заморожувати. Якщо розчин не використаний негайно, хімічна та фізична стабільність при використанні препарату Кітруда® була продемонстрована протягом 24 годин при температурі від 2 до 8 °C. Таке 24-годинне утримання може включати до 6 годин зберігання при кімнатній температурі (не вище 25 °C). При зберіганні у холодильнику перед застосуванням флакон/або мішки для внутрішньовенних інфузій слід витримати до досягнення препаратом кімнатної температури. Не використовувати препарат після дати, вказаної на упаковці. **Умови зберігання.** Зберігати в холодильнику при температурі від 2 до 8 °C. Не заморожувати. Зберігати в оригінальній упаковці, в захищеному від світла та недоступному для дітей місці. **Виробник.** Шерінг-Плау Лабо Н.В., Бельгія/Schering-Plough Labo NV, Belgium. **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** Індустріепарк 30, Хейст-оп-ден-Берг, 2220, Бельгія/Industriepark 30, Heist-op-den-Berg, 2220, Belgium. **Реєстраційне посвідчення.** № UA/116209/01/01, наказ МОЗ № 2759 від 30.11.2020 року, термін дії реєстраційного посвідчення: з 01.08.2017 по 01.08.2022 року. **Дата останнього перегляду.** 30.11.2020 р.

ПЕРША ЛІНІЯ ТЕРАПІЇ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ З МЕТАСТАТИЧНИМ НЕДРІБНОКЛІТИННИМ РАКОМ ЛЕГЕНЬ

ЯК У МОНО, ТАК І В КОМБІНОВАНОМУ РЕЖИМІ¹

КІТРУДА®

(пембrolізумаб, МСД), 100 мг

Кітруда® (KEYTRUDA®). Склад: діюча речовина: pembrolizumab; 1 мл концентрату містить 25 мг пембrolізумабу; 1 флакон (4 мл) концентрату містить 100 мг пембrolізумабу. Допоміжні речовини: L-гістидин, L-гістидин моногідрохлорид моногідрат, полісорбат 80, сахароза, вода для ін'єкцій. Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій. Основ фізико-хімічні властивості: від прозорого до легкого опалесцюючого, від безбарвного до світло-жовтого кольору розчин. Рідина, практично вільна від видимих часток, pH 5,2-5,8. Фармакотерапевтична група. Протипухлинні засоби, моноклональні антитіла. Код АТХ L01X C18. 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 лімфатичного(-их) вузла(-ів) після повної резекції. Недрібноклітинний рак легень. Препарат Кітруда® у комбінації з хіміотерапією пеметрекседом і препаратом платини показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним неплоскоклітинним недрібноклітинним раком легень (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) при відсутності мутацій в гені епідермального фактора росту (EGFR) або кінази анапластичної ліфноми (ALK). Препарат Кітруда® у комбінації з карбоплатином та паклітакселом або паклітакселом, зв'язаним з білком, показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним плоскоклітинним NSCLC. Препарат Кітруда® як монотерапія показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з NSCLC, коли пухлини експресують PD-L1 (Tumor Proportion Score (TPS) $\geq 1\%$), що підтверджено валідованим тестом при відсутності мутацій в гені EGFR або ALK та у разі: III стадії, якщо пацієнтам не показана хірургічна резекція або остаточна хіміопроменева терапія, або метастатичного захворювання. Препарат Кітруда® як монотерапія показаний для лікування пацієнтів з метастатичним NSCLC 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 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 хіміотерапії на основі платини і принаймні ще однієї попередньої лінії терапії. Плоскоклітинний рак голови та шиї. Препарат Кітруда® у комбінації з платиною та фторурацилом (ФУ) показаний як терапія першої лінії для пацієнтів з метастатичним або нерезектабельним, рецидивуючим плоскоклітинним раком голови та шиї (Head and Neck Squamous Cell Cancer, HNSCC). Препарат Кітруда® як монотерапія показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним або нерезектабельним, рецидивуючим HNSCC, коли пухлини експресують PD-L1 (Combined Positive Score (CPS) ≥ 1), що підтверджено валідованим тестом. Препарат Кітруда® показаний як монотерапія для лікування пацієнтів з рецидивуючим чи метастатичним HNSCC, що прогресує при проведенні чи після проведення хіміотерапії з препаратами платини. Класична лімфома Ходжкіна. Препарат Кітруда® показаний для лікування дорослих і дітей зі стійкою до лікування класичною лімфою Ходжкіна (Classical Hodgkin Lymphoma, cHL) або при виникненні рецидиву після 3 або більше ліній терапії. Первинна медіастинальна В-крупноклітинна лімфома. Препарат Кітруда® показаний для лікування дорослих та дітей із рефрактерною первинною медіастинальною В-крупноклітинною лімфою (Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma, PMBCL) або при її рецидиві після проведення 2 або більше ліній попередньої терапії. Обмеження застосування: препарат Кітруда® не рекомендується для лікування пацієнтів з PMBCL, які потребують термінової циторедуктивної терапії. Уротеліальна карцинома. Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з місцевою прогресуючою або метастатичною уротеліальною карциною, яким не показана цисплатиновмісна хіміотерапія та коли пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 10), що підтверджено валідованим тестом, або пацієнтів, яким не підходить будь-яка платиновмісна хіміотерапія, незалежно від статусу експресії білка PD-L1. Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з місцевою прогресуючою або метастатичною уротеліальною карциною, у яких захворювання прогресує при проведенні чи після завершення платиновмісної хіміотерапії, або протягом 12 місяців неoad'ювантної чи ад'ювантної платиновмісної хіміотерапії. Рак з високою мікросателітною нестабільністю. Препарат Кітруда® показаний для лікування дорослих і дітей з нерезектабельним або метастатичним раком з високою мікросателітною 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 місцевою прогресуючою або метастатичною аденокарциною шлунка або гастроєзофагеального з'єднання, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1), що підтверджено валідованим тестом, а захворювання прогресує під час або після проведення двох або більше курсів хіміотерапії, що включають фторпіримідин або платину, і терапії, спрямованої на білок HER2/неу. Рак шийки матки. Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів із рецидивним або метастатичним раком шийки матки у разі прогресування цього захворювання під час або після хіміотерапії, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1), що підтверджено валідованим тестом. Гепатоцелюлярна карцинома. Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів із гепатоцелюлярною карциною (Hepatocellular Carcinoma, HCC), яким раніше проводили лікування сорафенібом. Карцинома клітин Меркеля. Препарат Кітруда® показаний для лікування дорослих і дітей із рецидивуючою місцевою поширеною або метастатичною карциною клітин Меркеля (Merkel Cell Carcinoma, MCC). Нирково-клітинний рак. Препарат Кітруда® у комбінації з акситинібом показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з прогресуючим нирково-клітинним раком (Renal Cell Carcinoma, RCC). Протипоказання. Тяжка гіперчутливість до діючої речовини (пембrolізумаб) або будь-якої допоміжної речовини препарату (див. розділ «Склад»). Термін придатності. Невідкритий флакон: 2 роки. Після приготування розчину для інфузій: з мікробіологічної точки зору, розведений препарат слід використати негайно та одноразово. Розведений розчин не можна заморожувати. Якщо розчин не використаний негайно, хімічна та фізична стабільність при використанні препарату Кітруда® була продемонстрована протягом 24 годин при температурі від 2 до 8 °C. Таке 24-годинне утримання може включати до 6 годин зберігання при кімнатній температурі (не вище 25 °C). При зберіганні у холодильнику перед застосуванням флакони I/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 заморожувати. 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 пембrolізумабу. По 1 флакону з препаратом в картонній коробці. Категорія відпуску. Зарецептом. Виробник. Шерінг-Плау Лабо Н. В., Бельгія/Schering-Plough Labo NV, Belgium. Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Індустріепарк 30, Хейст-оп-ден-Берг, 2220, Бельгія/Industriepark 30, Heist-op-den-Berg, 2220, Belgium. Реєстраційне посвідчення: UA/16209/01/01.

1. Дивись повну інструкцію для медичного застосування препарату Кітруда®.

Перед застосуванням будь-якого лікарського засобу, згаданого в цьому матеріалі, будь ласка, ознайомтесь 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 сфери охорони здоров'я. Для розповсюдження/демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів. Для розміщення в спеціалізованих медичних виданнях. 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. www.msd.ua.

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

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

Матеріал виготовлений: березень 2021. Матеріал придатний до: вересень 2021.

Згадані препарати є торговими марками відповідних власників.



Імуноterapia при недрібноклітинному раку легені — що нового?

20-29 травня відбувся мультидисциплінарний конгрес з міжнародною участю «Рак у молодих пацієнтів – проблеми профілактики, скринінгу, лікування, реабілітації», у рамках якого було обговорено найактуальніші медичні та біологічні проблеми, а також соціальне значення злоякісних пухлин у молодого населення України.

Серед усіх злоякісних новоутворень рак легені залишається провідною причиною захворюваності та смертності, що зумовлює необхідність активного пошуку нових підходів до його лікування. Впровадження у клінічну практику інгібіторів контрольних точок зумовило значні зміни у лікуванні багатьох злоякісних новоутворень, у тому числі й раку легені.



Про значення пембролізумабу в першій лінії терапії пацієнтів із раком легені розповів завідувач відділення торакальної хірургії для дорослих КНП «Київська міська клінічна лікарня № 17», кандидат медичних наук Віталій Валерійович Соколов.

— Медіана загальної виживаності (ЗВ) при раку легені пов'язана з його клінічною та патоморфологічною стадією (за системою стадіювання TNM). Якщо при I стадії 5-річна ЗВ становить 68-92%, то при прогресуванні захворювання вона істотно зменшується. Так, при II стадії раку легені ЗВ складає 53-60%, при III — 13-36%, а при IV — 0-10% (P. Goldstraw et al., 2016). Широкий діапазон ЗВ при I стадії раку легені зумовлений можливою наявністю пухлини розміром >4 см (T2b >4 см; TNM, версія 8), що є додатковим фактором ризику метастазування, за рахунок чого ЗВ знижується до менш ніж 70%. При підтвердженню злоякісного новоутворення легені невеликого розміру крім морфологічної верифікації рекомендується проведення позитронно-емісійної томографії. Цей метод дає змогу виявити уражені бронхолегеневі лімфатичні вузли, що водночас із такими факторами, як гістологічний тип аденокарцинома, пухлина розміром >3 см та її центральне розташування, є додатковим показанням до проведення інвазивного стадіювання.

Найбільше протиріччя щодо тактики ведення пацієнтів сьогодні виникає при виявленні IIIA стадії (N2) недрібноклітинного раку легені (НДРЛ), яка характеризується залученням у процес лімфатичних вузлів середостіння.

Нещодавно на 101-й щорічній конференції Американської асоціації торакальних хірургів (AATS) були представлені результати дослідження, які продемонстрували переваги сегментектомії порівняно з лобектомією при периферичному НДРЛ малого розміру (інвазивна периферична карцинома ≤2 см, солідна частина/пухлина >0,5 см). Так, 5-річна ЗВ у групі сегментектомії становила 94,3 проти 91,1% у групі лобектомії, а 5-річна виживаність

без прогресування (ВБП) — 88,0 проти 87,9% відповідно. При цьому функція зовнішнього дихання знижувалась меншою мірою у хворих, яким була проведена сегментектомія (середнє зниження об'єму форсованого видиху за 1 с через 6 міс складало 10,4 проти 13,1%, а через 12 міс — 8,5 проти 12,0% у групах сегментектомії та лобектомії відповідно; H. Asamura et al., 2021).

У дослідженнях EORTC08941 (2007) та ESPATUE (2015) не виявлено переваги хірургічного лікування над променевою терапією та над хіміопроменевою терапією у пацієнтів із ураженням лімфатичних вузлів середостіння (J.P. Van Meerbeeck et al., 2007; W.E. Eberhardt et al., 2015).

Метааналіз 13 рандомізованих контрольованих досліджень продемонстрував перевагу неоад'ювантної хіміотерапії (ХТ) при НДРЛ (W.A. Song et al., 2015). При цьому комбінована хіміопроменева неоад'ювантна ХТ не покращує виживаність пацієнтів та зумовлює більшу кількість побічних ефектів, ніж неоад'ювантна ХТ при IIIA стадії НДРЛ (A. Asad et al., 2012).

Дані мережевого метааналізу показали, що оптимальною схемою лікування НДРЛ IIIA стадії (N2) є неоад'ювантна ХТ + хірургічне втручання + ад'ювантна ХТ (Zhao et al., 2019). Це дає змогу оцінити біологічні властивості пухлини, чутливість та резистентність до лікарських засобів на основі рентгенологічної гістологічної відповіді та пухлинних маркерів у крові, забезпечує ранній вплив на мікрометастази та дозволяє провести відбір хворих із низькою функціональною здатністю.

Якщо при I стадії раку легені на сьогодні лікування залишається суто хірургічним, то у разі прогресування хвороби хірургічного втручання вже недостатньо. Революційними препаратами у лікуванні раку легені стали моноклональні антитіла — інгібітори імунних контрольних точок, зокрема блокатори білка програмованої клітинної смерті 1 (PD-1) та його ліганда — PD-L1. Представником цієї групи препаратів є пембролізумаб (Кітруда® компанії MSD). Ефективність пембролізумабу у пацієнтів із раком легені була підтверджена у рандомізованому дослідженні III фази KEYNOTE-024. У ньому взяли участь 305 пацієнтів із метастатичним НДРЛ

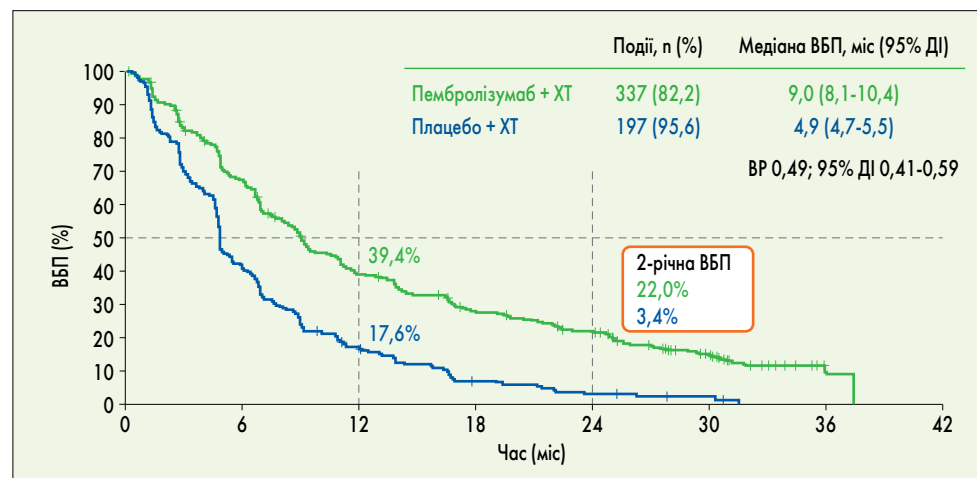


Рис. 2. 2-річна ВБП у загальній популяції хворих дослідження KEYNOTE-189

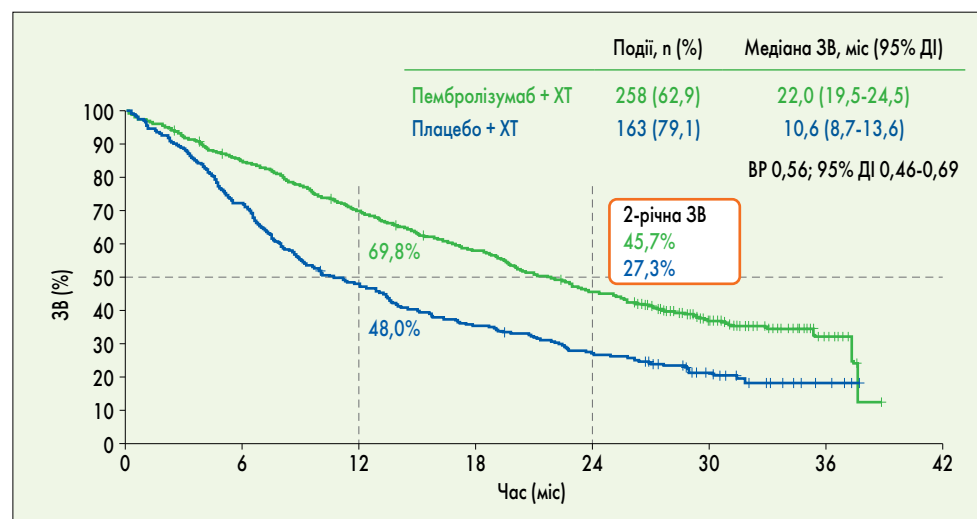


Рис. 3. 2-річна ЗВ у загальній популяції хворих дослідження KEYNOTE-189

з високим рівнем експресії PD-L1. Так, при медіані спостереження 11,2 міс ВБП складала 10,3 міс (95% довірчий інтервал — ДІ — 6,7 — не досягнуто) у групі пембролізумабу та лише 6,0 міс (95% ДІ 4,2-6,2) у групі ХТ (рис. 1). Частота об'єктивної відповіді на лікування була майже вдвічі вищою у групі пембролізумабу, ніж у групі ХТ (44,8 проти 27,8%; M. Reck et al., 2016).

На конференції AATS у 2020 р. були представлені результати дослідження, у якому вивчали ефективність неоад'ювантної імунотерапії пембролізумабом у пацієнтів із резектабельним НДРЛ ІВ-ІІІА стадії. Згідно з дизайном, пацієнти отримували 2 цикли пембролізумабу (200 мг) до операції, а після хірургічного втручання їм призначали ад'ювантну ХТ з променевою терапією або без неї та 4 цикли пембролізумабу (200 мг). У 25 із 35 включених у дослідження пацієнтів проведено оперативне лікування. У всіх оперованих пацієнтів було досягнуто анатомічної резекції R0 з медіастинальною лімфодисекцією. Патогістологічна відповідь була отримана у 20 (80%) з 25 пацієнтів, виражена патогістологічна відповідь — у 7 (28%) з 25.

На сьогодні для підтвердження безпеки й ефективності імунотерапії пембролізумабом у комбінації з ХТ в неоад'ювантному режимі та продовження терапії пембролізумабом в ад'ювантному режимі

у пацієнтів із резектабельним НДРЛ ІІ-ІІІВ стадії (T3N2M0) триває дослідження III фази KEYNOTE-671.

Пембролізумаб залишається стандартом лікування метастатичного НДРЛ IV стадії, що підкріплено остаточними результатами подвійного сліпого рандомізованого дослідження III фази KEYNOTE-189. У пацієнтів, які завершили 35 циклів введення пембролізумабу (близько 2 років), а це 56 із 410 хворих у групі пембролізумабу + ХТ, об'єктивна відповідь складала 85,7% (у 4 — повна відповідь, у 44 — часткова та у 8 — стабілізація захворювання), а медіана ЗВ досягнута не була. При медіані спостереження 31 міс (26,5-38,8 міс) були отримані достовірно кращі показники ВБП (відносний ризик — ВР — 0,49; 95% ДІ 0,41-0,59; $p < 0,001$) та 2-річної ЗВ (ВР 0,56; 95% ДІ 0,46-0,69; $p < 0,001$). 2-річна ЗВ складала 45,7% в групі пембролізумабу + ХТ та 27,3% в групі плацебо + ХТ, 2-річна ВБП — 22,0 та 3,4% відповідно (рис. 2-3). Позитивний вплив пембролізумабу на ЗВ був продемонстрований у всіх групах, незалежно від рівня експресії PD-L1, проте кращі показники отримано у пацієнтів з PD-L1 TPS ≥50% (D. Rodriguez-Abreu et al., 2020).

Отже, лікувальний алгоритм при раку легені передбачає насамперед проведення

Продовження на стор. 6.

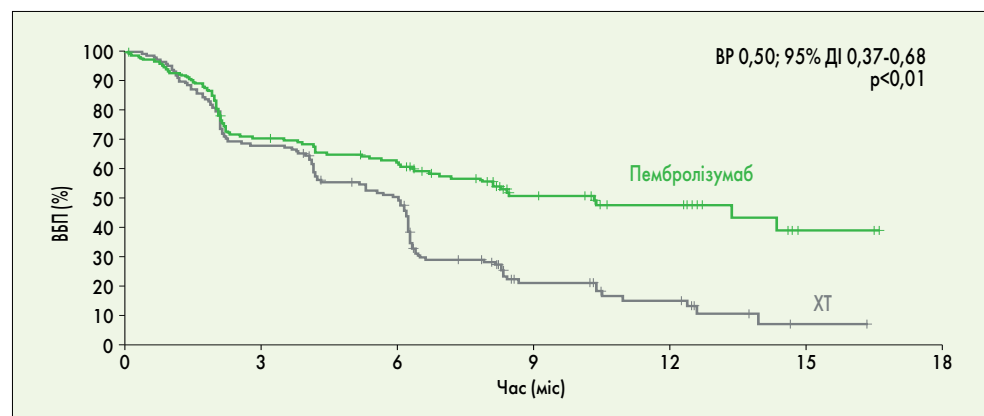


Рис. 1. ВБП у дослідженні KEYNOTE-024

Імунотерапія при недрібноклітинному раку легені — що нового?

Продовження. Початок на стор. 5.

геномного тестування та оцінки PD-L1 статусу. При виявленні геномних таргетних змін призначають відповідні таргетні препарати. У разі відсутності геномних таргетних змін та експресії PD-L1 $\geq 50\%$ рекомендована монотерапія пембролізумабом, а за відсутності геномних таргетних змін та PD-L1 статусу $< 50\%$ — пембролізумаб + ХТ. Лікування при ІА стадії НДРЛ залишається суто хірургічним, при ІВ-ІІІА стадії (N2) дослідження ІІ фази демонструють обнадійливі результати застосування пембролізумабу в неoad'ювантному режимі, а при ІІІВ-ІV стадіях пембролізумаб залишається стандартом першої лінії моно- або комбінованої терапії.



Завідувачка відділення хіміотерапії Клініки Спіженко, кандидат медичних наук Наталія Юріївна Лісовська розповіла про дані щодо лікування раку легені, представлені на Всесвітній конференції з раку легені (WCLC-2020).

— Сучасні стандарти медикаментозного лікування раннього та місцевопоширеного НДРЛ передбачають проведення системної терапії починаючи з ІВ стадії захворювання. Ад'ювантна ХТ рекомендована пацієнтам із НДРЛ ІВ стадії, які належать до групи високого ризику, або після резекції R1. Ад'ювантна хіміопроменева терапія є стандартом лікування пацієнтів із резектабельним НДРЛ І-ІІ стадії, при цьому ХТ проводять паралельно або після променевого лікування. Пацієнтам з місцевопоширеним потенційно резектабельним НДРЛ ІІ-ІІІ стадії рекомендована неoad'ювантна хіміопроменева терапія (NCCN, 2021). У разі виявлення мутації гена рецептора епідермального фактора росту (*EGFR*) та при неможливості отримувати чи неефективності платиновмісної ХТ рекомендоване призначення осимертинібу. Нині триває дослідження ІІІ фази ALINA, у якому вивчають ефективність застосування алектинібу порівняно з платиновмісною ХТ як ад'ювантного лікування для пацієнтів з ALK-позитивним НДРЛ ІВ-ІІІА стадії. На підставі результатів дослідження PACIFIC імунотерапія моноклональним антитілом дурвалумабом ввійшла до стандартів лікування пацієнтів з нерезектабельним НДРЛ ІІІА стадії, у яких не досягнута відповідь на хіміопроменево лікування.

Окремо варто звернути увагу на наявність імуномодуючих ефектів променевої терапії. Зокрема, це зменшення об'єму пухлини, посилення експресії антигенів, таких як PD-L1, головний комплекс гістосумісності (МНС) та молекули міжклітинної адгезії (ICAM), на пухлинних клітинах, посилення секреції цитокінів тривоги, а саме інтерферону гамма, фактора некрозу пухлини альфа та інтерлейкіну-1b, залучення більшої кількості антигенспецифічних Т-лімфоцитів у клітину, покращення антигенпрезентуючої функції дендритних клітин, зменшення пулу

супресорних Т-клітин, підвищення активності пухлиноасоційованих макрофагів і відсутність загальної імуносупресивної відповіді.

Диференційований підхід до вибору варіанта системного лікування метастатичного НДРЛ забезпечується попередньо проведеним молекулярним тестуванням з метою виявлення тих чи інших мутацій та оцінкою PD-L1 статусу. Визначення PD-L1 статусу необхідне незалежно від гістологічного підтипу НДРЛ, імунотерапія в першій лінії у поєднанні з ХТ рекомендована навіть при негативному PD-L1 статусі за умови хорошого стану пацієнта за шкалою ECOG та відсутності протипоказань до її проведення. У разі помірної експресії PD-L1 ($\geq 1-49\%$) перевагу надають комбінованим режимам (імунотерапія + ХТ), а при високопозитивному PD-L1 статусі пухлини передусім розглядають варіант імунотерапії в монорежимі.

У рекомендаціях NCCN наголошується на необхідності проводити широке молекулярне профілювання для виявлення таргетних мутацій і маркерів чутливості до імунотерапії, що особливо актуально для пацієнтів молодого віку. Алгоритм ведення пацієнтів із поширеним плоскоклітинним і неплоскоклітинним НДРЛ передбачає тестування на визначення статусу PD-L1. Так, при неплоскоклітинному НДРЛ та відсутності драйверних мутацій, а також при плоскоклітинному НДРЛ та PD-L1 $\geq 50\%$ як перша лінія лікування рекомендована монотерапія пембролізумабом, а при PD-L1 $\geq 1-49\%$ — пембролізумаб + ХТ. У разі виявлення драйверних мутацій при неплоскоклітинному НДРЛ лікування розпочинають із призначення відповідних таргетних препаратів, а при їх недостатній ефективності як другу лінію лікування розглядають призначення імунотерапії залежно від PD-L1 статусу.

Показання до застосування інгібіторів PD-1 продовжують розширюватися. Сьогодні тривають дослідження ІІІ фази, такі як KEYNOTE-012, в якому вивчають призначення пембролізумабу (*Кітруда*® компанії MSD) з хіміопроменевою терапією та з наступним прийомом пембролізумабу з олапарином або без нього при НДРЛ ІІІ стадії. У дослідженні KEYNOTE-867 вивчають ефективність та безпеку стереотаксичної променевої терапії з пембролізумабом та без нього у дорослих пацієнтів з неоперабельним за медичними показаннями НДРЛ І або ІІА стадії.

Таким чином, за результатами клінічних досліджень імунотерапія після провідне місце як перша лінія лікування метастатичного НДРЛ. Оскільки дослідження тривають, очікується подальше розширення показань до застосування імунотерапії для лікування ранніх стадій НДРЛ, в поєднанні з хіміопроменевою терапією при ІІІ стадії та з радіохірургією при І-ІІА стадії.

Слід нагадати, що для встановлення когорт пацієнтів, які найкраще відповідатимуть на лікування, та для стратифікації ризиків імунотерапії важливим є визначення предиктивних біомаркерів.

Підготувала **Ольга Нестеровська**



РЕЛІЗ



Безкоштовне лікування раку можливе: розпочав роботу чат-бот «Лікуйся» для онкохворих

Рак — друга за частотою причина смертності у світі. Україна належить до країн із високим рівнем захворюваності на рак: згідно з даними Держстату, у 2020 р. близько 78 тисяч осіб померли, а 140 тисяч пацієнтів дізнаються про хворобу щороку. Найпоширенішим онкологічним захворюванням в Україні є рак грудної залози: кожна 8-ма жінка стикається із цим діагнозом. Попри це, за даними «ІНДЕКС ЗДОРОВ'Я. Україна — 2019», жінки частіше відмовляються від лікування через нестачу коштів, ніж чоловіки. Пацієнти, які дізнаються про діагноз, налякані та дезорієнтовані в інформації. У такій ситуації потрібен простий і чіткий інструмент, що допоможе з'ясувати, які послуги клініки оплачує Національна служба здоров'я України, а які повинен оплатити сам пацієнт.

Пацієнтські організації запустили чат-бот «Лікуйся», який зорієнтує в безкоштовних медичних послугах усіх, хто зіткнувся з діагнозом рак грудної залози.



Telegram чат-бот «Лікуйся» представили у прес-центрі Українського кризового медіа-центру. Його мета — надати в доступній формі пацієнтам з онкологічними захворюваннями необхідну інформацію щодо лікування в межах Програми медичних гарантій. Реалізували проект ГО «Ліки Контроль» та ГО «Афіна. Жінки проти раку» за підтримки USAID/UK aid проекту «Прозорість та підзвітність у державному управлінні та послугах/TAPAS» і за сприяння Міністерства цифрової трансформації України.

«Наша організація «Ліки Контроль» вже не один рік працює над покращенням доступу до якісних, безпечних та ефективних лікарських засобів. Проте зараз ми бачимо також потребу в донесенні інформації про безкоштовні послуги та лікарські засоби для боротьби з раком, який щороку забирає десятки тисяч життів в Україні. Для якісного втілення чат-бота ми проаналізували великий масив даних: реєстри закладів охорони здоров'я, договори Національної служби здоров'я України з онкологічними тощо. Проте наша головна мета — донести до хворих на рак, що не потрібно складати руки, бо є реальні та доступні можливості для лікування, — розповіла голова ГО «Ліки Контроль» **Наталія Гуран**.

Чат-бот «Лікуйся» — це інструмент у месенджері Telegram, який допоможе кожному, хто зіткнувся з діагнозом рак грудної залози, зорієнтуватися, в якому медичному закладі, які медичні послуги і в якому обсязі можна отримати безоплатно. Користувач чат-бота обирає послугу, після чого отримує покрокову інструкцію з необхідною інформацією.

«Багато пацієнтів не знають, які саме послуги в онкоцентрах є безкоштовними, і через це існують стереотипи, що лікування онкологічного захворювання дуже дороге. Тому велика частина хворих відмовляється від нього. Цей чат-бот допоможе людям розібратися, які послуги вони можуть отримати безкоштовно, і почати лікування. Чат-бот максимально легкий у використанні та доступний для усіх смартфонів і комп'ютерів. Звертаюся до пацієнтів та їх рідних: заходьте та перевіряйте необхідну інформацію!», — закликала співзасновниця ГО «Афіна. Жінки проти раку» **Вікторія Романюк**.

«Лікуйся» також допоможе відстояти право на безоплатну медичну допомогу, запобігти провадом корупції в медичних закладах, зокрема унеможливить нелегальну оплату послуг чи лікарських засобів, які вказані в переліку Національної служби здоров'я України як безоплатні.

«Коли людина дізнається про складний діагноз, вона почувається розгубленою. Чат-бот «Лікуйся» дозволяє пацієнту зорієнтуватися в системі охорони здоров'я. Лікування пацієнтів з онкологічними захворюваннями — в особливому фокусі уваги Національної служби здоров'я України. Трансформація системи охорони здоров'я покликана знизити катастрофічні витрати на лікування, які покладаються на пацієнтів. Тому у Програмі медичних гарантій на 2021 р. передбачена рання діагностика та лікування онкозахворювань — хіміо- та променева терапія. Впроваджений новий пакет лікування та супроводу пацієнтів з гематологічними й онкогематологічними захворюваннями. Але людині у складній ситуації може бути важко швидко зорієнтуватися, куди звертатися і на яку безоплатну медичну допомогу розраховувати. Прокласти маршрут до одужання дозволить новий сервіс для пацієнтів — чат-бот «Лікуйся». Платформою для його створення стали в тому числі і відкриті дані Національної служби здоров'я України», — повідомив директор Департаменту розвитку електронної системи охорони здоров'я Національної служби здоров'я України **Дмитро Черниш**.

Чат-бот «Лікуйся» не лише допоможе пацієнтам розпочати лікування онкологічних захворювань, але також зробить істотний внесок у підвищення прозорості дій українського уряду перед населенням.

«Наша місія — просування політики прозорості та відкритості даних для населення. Проект «Лікуйся» є одним з тих, який робить інформацію у сфері медичних послуг та закупівель доступною для людей. І це надзвичайно важливо, особливо в боротьбі з раком. Адже від цієї інформації залежать тисячі людських життів», — наголосила керівниця напряму відкритих даних USAID/UK aid проекту «Прозорість та підзвітність у державному управлінні та послугах/TAPAS» **Катерина Онліюгу**.

Ознайомитися з чат-ботом можна за посиланням: https://t.me/likuysia_bot.

Довідка ЗУ. Безкоштовні медичні послуги, про які розповідає чат-бот, доступні в межах Програми медичних гарантій. Програма медичних гарантій — це програма, яка визначає перелік та обсяг медичних послуг і лікарських засобів, повну оплату яких пацієнтам гарантує держава коштом платників податків.

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 Національного університету охорони здоров’я України ім. П.Л. Шупика
- Д.Ф. Глузман, д. мед. н., професор, завідувач відділу імунітохімії 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, віцепрезидент 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 Національного університету охорони здоров’я України 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, віцепрезидент 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
- Б.М. Маньковський, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології Національного університету охорони здоров’я України 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. Пассінікова, 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, віцепрезидент 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 Національного університету охорони здоров’я України 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
ШЕФ-РЕДАКТОР Ілона Цюпа

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»
вул. Петра Сагайдачного, буд. 11, м. Київ, 04070.
Замовлення № 190072021.
Загальний 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.

З М І С Т

ОХОРОНА ЗДОРОВ’Я

- Рекомендації NCCN щодо вакцинації проти COVID-19 онкологічних пацієнтів
За матеріалами посібника NCCN для хворих на рак (10 червня) 31
- Резекция желудка: история метода и практическое применение
А.М. Тищенко, С.В. Сушков, Р.М. Смачило и др. 54-55

ОНКОЛОГІЯ

- Імунотерапія при недрібноклітинному раку легені – що нового?
За матеріалами мультидисциплінарного конгресу з міжнародною участю «Рак у молодих пацієнтів – проблеми профілактики, скринінгу, лікування, реабілітації» (20-29 травня)
В.В. Соколов, Н.Ю. Лісовська 5-6
- Безкоштовне лікування раку можливе: розпочав роботу чат-бот «Лікуйся» для онкохворих 6
- Найкраще з ASCO-2021
Огляд представлених 4-8 червня найкращих результатів досліджень, які стосувалися зареєстрованих в Україні препаратів
Я.В. Шпарик 10-12
- Трансплантация и рак
Страницы из готовящейся к изданию новой книги профессора А.А. Ковалева «Цивилизация и рак»
А.А. Ковалев. 26-27

- Нові можливості терапії BRCA-асоційованого метастатичного раку грудної залози та раку яєчника високого ступеня злоякісності
За матеріалами Національної науково-практичної фахової школи «Сучасна онкомамологія. Підходи до ведення BRCA-асоційованого раку грудної залози» (22 травня) та мультидисциплінарного конгресу з міжнародною участю «Рак у молодих пацієнтів – проблеми профілактики, скринінгу, лікування, реабілітації» (20-29 травня)
М.Ф. Анікусько, Л.М. Гірагосова 33-34

- Провідні експерти про проблеми профілактики, скринінгу та лікування раку у молодих пацієнтів
За матеріалами мультидисциплінарного конгресу з міжнародною участю «Рак у молодих пацієнтів – проблеми профілактики, скринінгу, лікування, реабілітації» (20-29 травня)
О.О. Ковальов, Ф.І. Лапій, О.Е. Стаховський та ін. 40-41

- Бригатиніб у лікуванні пацієнтів з ALK+ поширеним недрібноклітинним раком легені, які раніше отримували терапію інгібіторами тирозинкінази
Дані дослідження BRIGALK. 43-44

- Рак грудної залози у молодих фертильних жінок
За матеріалами мультидисциплінарного конгресу з міжнародною участю «Рак у молодих пацієнтів – проблеми профілактики, скринінгу, лікування, реабілітації» (20-29 травня)
О.О. Ковальов, Н.Г. Уржумова. 47-48

- Безпечний край резекції при раку молочної залози. 49

- Якість життя онкологічного хворого як важливий критерій прийняття клінічних рішень. 62-63

ГЕМАТОЛОГІЯ

- Сучасні підходи до діагностики та терапії імунної тромбоцитопенії у дорослих і дітей
За матеріалами XI науково-практичної конференції з міжнародною участю «Перспективи діагностики та лікування гематологічних захворювань» (29-30 квітня)
Б.Б.Самура, Н.І. Макєєва 15-16
- Патофізіологія системи гемостазу
За матеріалами освітнього проекту для лікарів-гематологів «Сучасні алгоритми діагностики та лікування кровотеч в лікарський практиці»
В.Є. Досенко. 59-60



ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ЦЕРЕЗИМ® 400 ОД* НАДБАННЯ МИНУЛОГО, ЩО ОСВІТЛЮЄ ШЛЯХ У МАЙБУТНЄ

Лікарський засіб Церезим® 400 ОД продемонстрував довгострокову ефективність, добре вивчений профіль безпеки і понад 20 років реального клінічного досвіду лікування хвороби Гоше.¹⁻³

Інформація про лікарський засіб Церезим® 400 ОД

Склад: діюча речовина: imiglucerase; 1 флакон препарату містить 400 ОД іміглюцерази. **Лікарська форма.** Порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій. Фармакотерапевтична група. Засоби, що впливають на травну систему та метаболічні процеси. Ензими. Код АТХ А16А В02. **Показання.** Церезим® 400 ОД (іміглюцераза) показаний для тривалої ферментозамісної терапії хворих з підтвердженим діагнозом хвороби Гоше ненейропатичного типу (тип 1) або хронічного нейропатичного типу (тип 3), які мають клінічно значущі неневрологічні прояви хвороби. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Досліджень щодо взаємодії з іншими лікарськими засобами не проводили. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Вагітність. Обмежені дані (насамперед отримані зі спонтанних повідомлень та опублікованих оглядів) стосовно понад 150 вагітних, які приймали Церезим® 400 ОД, показують, що застосування препарату доцільне для забезпечення контролю за хворобою Гоше під час вагітності. **Годування груддю.** Невідомо, чи потрапляє активна речовина препарату у грудне молоко жінки, однак ферменти, вірогідно, перетравлюються у шлунково-кишковому тракті дитини. Слід бути обережними при застосуванні препарату Церезим® 400 ОД жінкам, які годують груддю. **Спосіб застосування та дози.** Лікування пацієнта необхідно здійснювати під наглядом лікаря, який має достатній досвід та володіє знаннями щодо лікування хвороби Гоше. **Дозування.** Дозу препарату Церезим® 400 ОД визначають індивідуально для кожного хворого з урахуванням клінічних проявів захворювання. Була показана ефективність різних схем дозування щодо деяких або усіх неневрологічних проявів захворювання. Застосування початкової дози 60 ОД/кг 1 раз на 2 тижні призводить до покращення гематологічних та вісцеральних параметрів через 6 місяців від початку терапії, а подальше лікування препаратом Церезим® 400 ОД зупиняє прогресування або зменшує тяжкість уражень кісткової системи. Введення найменшої дози, яка становить 15 ОД/кг маси тіла 1 раз на 2 тижні, призводить до покращення гематологічних параметрів і зменшення проявів органомегалії, проте не впливає на кісткову симптоматику. Стандартною схемою лікування є одноразова внутрішньовенна інфузія препарату Церезим® 400 ОД кожні 2 тижні. **Побічні реакції.** Диспное, кашель, кропив'янка/ангіоневротичний набряк, свербіж, висипання, реакції підвищеної чутливості та інші побічні реакції (див. Інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску.** За рецептом.

Інформацію надано скорочено. Повна інформація знаходиться в Інструкції для медичного застосування препарату. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Церезим® 400 ОД, порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій по 400 ОД. Р.П. № UA/8659/01/02. Наказ МОЗ № 1504 від 16.08.2018, зміни внесено наказом МОЗ № 938 від 14.05.2021.

Інформація про лікарський засіб призначена для медичних і фармацевтичних працівників для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики, а також для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Церезим® 400 ОД, порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій по 400 ОД. Р.П. № UA/8659/01/02. Наказ МОЗ № 1504 від 16.08.2018, зміни внесено наказом МОЗ № 938 від 14.05.2021

2. Mistry PK, Batista JL, Andersson HC, et al. Transformation in pretreatment manifestations of Gaucher disease type 1 during two decades of alglucerase/imiglucerase enzyme replacement therapy in the International Collaborative Gaucher Group (ICGG) Gaucher Registry. Am J Hematol. 2017;92(9):929-939. doi:10.1002/ajh.24801.

3. Serratrice C, Carballo S, Serratrice J, Stirnemann J. Imiglucerase in the management of Gaucher disease type 1: an evidence-based review of its place in therapy. Core Evid. 2016;11:37-47.

*Лікарський засіб Церезим® 400 ОД, порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій по 400 ОД, зареєстрований в Україні. Р.П. № UA/8659/01/02. Наказ МОЗ № 1504 від 16.08.2018, зміни внесено наказом МОЗ № 938 від 14.05.2021.

З М І С Т

ОНКОГЕМАТОЛОГІЯ

Світові стандарти діагностики та лікування дифузної В-великоклітинної лімфому та можливості їх впровадження в Україні За матеріалами наукового онлайн майстер-класу «Практичні аспекти ведення пацієнтів з рецидивуючою чи рефрактерною ДВКЛ: загальні принципи та індивідуальний підхід» (3 червня) І.А. Крячок, С.В. Клименко, Л. Сейн та ін.	28-30
Оптимізація результатів лікування мієломи даратумумабом	37
Леналідомід і помалідомід у лікуванні множинної мієломи За матеріалами науково-практичної конференції з міжнародною участю «Нові можливості та невирішені питання гематології» (19-21 травня) E. Hatzimichael	50-51

ОНКОДЕРМАТОЛОГІЯ

Сучасний погляд на проблемні питання дерматоонкології в Україні За матеріалами II науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання дерматоонкології» (28-29 травня) С.І. Коровін, О.В. Богомолець, Л.О. Наумова та ін.	22-23
Імунотерапія пацієнтів з меланою: розширення лікувальної стратегії За матеріалами II науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання дерматоонкології» (28-29 травня) А. Гаушільд, М.М. Кукушкіна, К. Ґарбе та ін.	24-25
Таргетна терапія меланоми шкіри: можливості, перспективи та практичний досвід За матеріалами сателітного симпозиуму компанії Novartis у рамках II науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання дерматоонкології» (28-29 травня) Я.В. Шпарик, О.О. Ковальов, Н.Г. Уржумова та ін.	57-58

ОНКОУРОЛОГІЯ

Ензалутамід у світлі результатів дослідження PREVAIL За даними міжнародного рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження III фази PREVAIL	13
Андрогендеприваційна терапія у лікуванні хворих на місцево-поширений і метастатичний рак передміхурової залози	19-20

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Хвороба Гоше у практиці гематолога: рання діагностика та сучасні підходи до вибору ферментнозамісної терапії За матеріалами XI науково-практичної конференції з міжнародною участю «Перспективи діагностики та лікування гематологічних захворювань» З.П. Мандзій, Н.О. Пічкур	21
Інфузійна терапія пацієнтів онкогематологічного профілю За матеріалами науково-практичної онлайн-конференції «Нові можливості та невирішені питання гематології» (19-21 травня) Ю.Ю. Кобеляцький	38-39
Стратегія вибору антимікотичних засобів для профілактики та лікування грибкових інфекцій у пацієнтів онкогематологічного профілю За матеріалами науково-практичної конференції «Нові можливості та невирішені питання гематології» (19-21 травня) М.В. Адіров	53

ВІТАЄМО!



Вітаємо головного лікаря Національного інституту раку Міністерства охорони здоров'я України **Андрія Петровича Безносенка** з присвоєнням Указом президента України № 257/2021 від 18.06.2021 р. почесного звання **«Заслужений лікар України»**.
Бажаємо Андрієві Петровичу нових наукових досягнень, професійного вдосконалення, сил і наснаги в боротьбі за життя людей!

АНОНС



**100 років боротьби за життя,
100 років досягнень
державного та світового рівня**

Міністерство охорони здоров'я України,
Національна академія наук України
Національна академія медичних наук України
Національний інститут раку

XIV з'їзд онкологів та радіологів України

30 вересня – 2 жовтня

Місце проведення: НСК «Олімпійський»

Докладніше: <https://nir100rokiv.org>.

АНОНС

VIII з'їзд Українського товариства радіаційних онкологів

перенесено на 21-23.09.2021

Президія Українського товариства радіаційних онкологів (УТРО) повідомляє, що у зв'язку з пандемією коронавірусної інфекції COVID-19, запровадженням обмежень в умовах карантинного режиму VIII з'їзд УТРО за участі міжнародних фахівців, запланований на 23-25 червня, перенесено на 21-23 вересня 2021 р. (м. Херсон).

До участі у з'їзді запрошуються головні спеціалісти, лікарі за фахом «Променева терапія», «Радіологія», «Онкологія», «Радіобіологія» та медичні фізики.

Під час з'їзду працюватиме виставка провідних вітчизняних та іноземних виробників радіологічного обладнання та інших медичних приладів, хіміопрепаратів, радіофармпрепаратів.

Докладніше за посиланням: <https://unci.org.ua/viii-z-yizd-ukrayinskogo-tovarystva-radiatsijnyh-onkologiv-utro-pereneseno-na-21-23-09-2021>.



Найкраще з ASCO-2021 (4-8 червня)

Традиційний конгрес ASCO, який вважається найважливішою щорічною подією в галузі онкології, вдруге відбувся у віртуальному форматі. Проте це не завадило донести до дослідників і клініцистів найвагоміші досягнення минулого року. Для форумів ASCO, що проходять із 1964 р., визначилася своєрідна ієрархія доповідей, яку формують авторитетні експерти. Найвизначніші, за їх оцінкою, досягнення презентуються на Президентському симпозиумі (цього року таких доповідей було 5). Про істотні успіхи за основними типами злоякісних пухлин і їх лікуванням повідомляють на пленарних засіданнях у формі презентацій, при цьому чим менший номер презентації, тим важливішими вважають результати (цього року було 215 усних доповідей на понад 20 секцій). Решту представляють у формі стендових доповідей (1910) або публікацій (понад 2000). Пропонуємо увазі читачів лише доповіді, у яких аналізувалися вже зареєстровані в Україні препарати.



Я.В. Шпарик

Рак грудної залози

Президентський симпозиум відкривало повідомлення про прорив в ад'ювантній терапії значної групи хворих на рак грудної залози (РГЗ). PARP-інгібітор олапариб схвалено Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) за багатьма показаннями. Зокрема, він рекомендований хворим на метастатичний HER2-негативний РГЗ із зародковою мутацією *BRCA1* або *BRCA2*, які раніше отримували хіміотерапію (ХТ) у (нео)ад'ювантному або паліативному режимі, а також після прогресування на тлі гормонотерапії при гормонопозитивному захворюванні. У рандомізованому дослідженні III фази OlympiA вперше продемонстровано ефективність олапарибу в ад'ювантному режимі у хворих із високим ризиком рецидиву. Препарат застосовували упродовж 1 року після завершення місцевого лікування і ХТ (не менше 6 циклів із використанням антрациклінів і/або таксанів). Загалом рандомізовано 1836 пацієнтів (у тому числі 1509 з потрібним негативним РГЗ). При попередньому проміжному аналізі з медіаною спостереження 2,5 року 3-річна виживаність без інвазивної хвороби (iDFS) становила 85,9% у групі олапарибу проти 77,1% у групі плацебо, а 3-річна виживаність без віддалених метастазів — 87,5

та 80,4% відповідно (Tutt et al. Abstr. LBA1. N. Engl. J. Med. 2021 Jun 24; 384(25): 2394-2405).

У пацієнтів з потрібним негативним РГЗ, які мають залишкову інвазивну хворобу після завершення неоад'ювантної ХТ, існує дуже високий ризик рецидиву, що знижується при ад'ювантному застосуванні капєцитабіну. У дослідженні EA1131 (рандомізовано 401 хворого) порівняли ефективність ад'ювантної терапії капєцитабіном і препаратами платини. Трирічна iDFS у групі платини становила 40 проти 44% у групі капєцитабіну. Натомість токсичність першого типу лікування була вищою. Вважають, що застосування препаратів платини в ад'ювантній терапії хворих на потрібний негативний РГЗ залишається експериментальним (I. Mayer et al. Abstr. 605).

Інгібітори CDK4/6 впевнено зайняли своє місце в паліативній терапії запущеного РГЗ. Їх комбінація з гормонотерапією істотно поліпшила результати лікування. Вже отримані 5-річні результати спостереження у відомих рандомізованих дослідженнях. Раніше остаточний аналіз загальної виживаності (ЗВ), визначений протоколом дослідження PALOMA-3, який проводився з медіаною спостереження 44,8 міс, показав покращення ЗВ при застосуванні комбінації фулвєстранту

з палбоциклібом у другій лінії гормонотерапії порівняно з гормонотерапією + плацебо (медіана ЗВ 34,9 проти 28,0 міс; відносний ризик — BP — 0,814). На конгресі ASCO-2021 повідомлені результати з довшою медіаною спостереження — 73,3 міс. Продовжують спостерігати поліпшення ЗВ з BP 0,806. П'ятирічна ЗВ становила 23,3% у групі комбінованої терапії проти 16,8% у групі фулвєстранту. Ця різниця спостерігалась у більшості підгруп, за винятком пацієнтів, які були резистентними до гормонотерапії або попередньо отримували паліативну хіміотерапію (рис. 1; M. Cristofanilli et al. Abstr. 1000; серед співавторів презентації — Ігор Бондаренко).

Оновлено результати ЗВ у дослідженні MONALEESA-3. У ньому порівнювали комбінацію інгібітору CDK4/6 з фулвєстрантом та фулвєстрант у першій та другій ліній лікування хворих у постменопаузі з HR+/HER2-негативним РГЗ (медіана спостереження 56,3 міс). У загальній групі медіана ЗВ склала 53,7 проти 41,5 міс (рис. 2). У групі першої лінії терапії медіана не досягнута проти 51,8 міс (BP 0,64), а у другій лінії дорівнювала 39,7 проти 33,7 міс (BP 0,78). Слід зауважити, що за умовами протоколу після попереднього підтвердження ефективності рибозициклібу хворі з групи плацебо почали отримувати комбіновану терапію, це, безумовно, відобразилося на поліпшенні виживаності у контрольній групі (D. Slamon et al. Abstr. 1001).

Недрібноклітинний рак легень

Ад'ювантна ХТ на основі препаратів платини забезпечує лише помірні 5-річні переваги щодо виживаності (4-5%) після радикальної операції з приводу недрібноклітинного раку легень (НДРЛ) ранніх стадій. У рандомізованому дослідженні IMpower010 (включено 1280 хворих, при цьому 1269 отримували ад'ювантну ХТ на основі цисплатину; рандомізовано після ХТ 1005 пацієнтів) вивчали роль однорічної ад'ювантної терапії атезолізумабом (16 тритижневих циклів

у дозі 1200 мг) проти спостереження. Первинною кінцевою точкою була виживаність без ознак хвороби (disease-free survival, DFS). Медіана спостереження становила 32,8 міс. Атезолізумаб продемонстрував статистично значущу перевагу DFS порівняно зі спостереженням у пацієнтів з II-IIIА стадією та PD-L1 TC $\geq 1\%$ (медіана не досягнута у групі атезолізумабу проти 35,3 міс у групі спостереження; рис. 3; BP 0,66) і всіх рандомізованих пацієнтів з II-IIIА стадією (42,3 проти 35,3 міс; BP 0,79). Вважають, що ці результати можуть змінити стандарт лікування хворих на НДРЛ II-IIIА стадії з PD-L1 TC $\geq 1\%$ (H. Wakelee et al. Abstr. 8500; серед співавторів презентації — Ігор Винниченко та Олександр Голобородько).

Сучасним стандартом лікування нерезектабельного НДРЛ III стадії є хіміопротомєна терапія, після якої призначають однорічну консолідаційну терапію дурвалумабом (препарат не зареєстровано в Україні). У дослідженні II фази KEYNOTE-799 вивчають ефективність пембролізумабу в комбінації з хіміопротомєною терапією при нерезектабельному НДРЛ III стадії (перше введення пембролізумабу перед початком опромінення, наступні два на тлі хіміопротомєної терапії і ще 14 інфузій пембролізумабу в підтримуючій фазі). Ефективність склала близько 70% незалежно від гістологічної будови пухлини та експресії PD-L1. У понад 75% пацієнтів із відповіддю на лікування ефект тривав ≥ 12 міс; 12-місячна виживаність без прогресування (ВБП) становила $>65\%$, а 12-місячна ЗВ $>80\%$. Вважають, що застосування пембролізумабу є потенційним новим ефективним методом лікування у цій групі пацієнтів (Jabbour et al. Abstr. 8512).

Варіанти першої лінії лікування запущеного чи метастатичного НДРЛ без драйверних мутацій і з низькою експресією пухлинною PD-L1 (від 1 до 49%) включають різні схеми застосування лише імунотерапії або її поєднання з ХТ. Не зрозуміло, чи

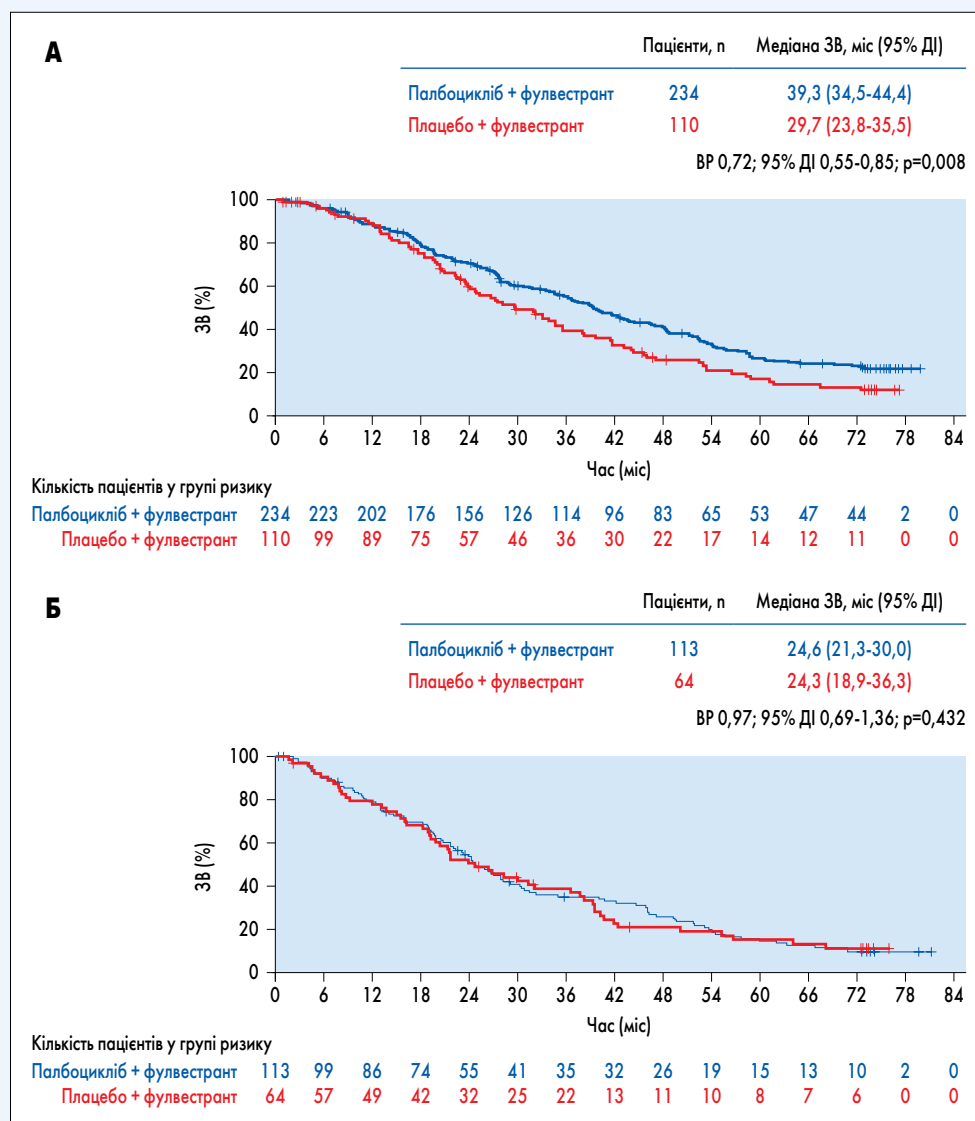


Рис. 1. Дослідження PALOMA-3: ЗВ залежно від попереднього проведення ХТ (Б) або без неї (А)

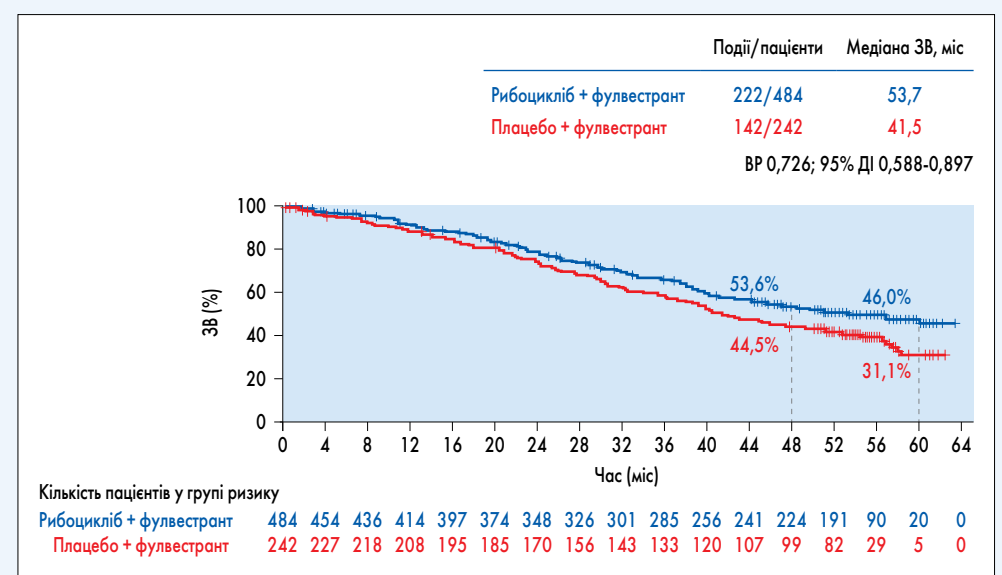


Рис. 2. Оновлені результати дослідження MONALEESA-3: перевага ЗВ підтримується при застосуванні комбінації рибозицикліб + фулвєстрант проти плацебо + фулвєстрант (>1 року покращення середньої ЗВ для загальної популяції)

досягають вибрані підгрупи пацієнтів з низькою експресією пухлиною PD-L1 кращих результатів при застосуванні комбінованої хіміоімунотерапії. Під егідою FDA проведено ретроспективний комплексний аналіз, у якому порівнювали ЗВ і ВБП при використанні вказаних вище підходів до лікування. Загалом із 8 рандомізованих досліджень було вибрано 2108 пацієнтів з НДРЛ та експресією PD-L1 1-49%. Цей зведений аналіз показав, що у пацієнтів, які отримували хіміоімунотерапію (n=639), ВБП і ЗВ були більшими (рис. 4), ніж в осіб, котрі отримували лише імунотерапію (n=529): медіана ВБП – 7,7 проти 4,2 міс (ВР 0,60), а медіана ЗВ – 21,4 проти 14,5 міс (ВР 0,68). Ці переваги підтверджено для пацієнтів віком 65-74 років та тих, хто має помірно порушений загальний стан за шкалою ECOG PS=1, але не виявлено різниці у віковій групі 75 років і старше, де комбіноване лікування не поліпшувало результатів порівняно з лише ХТ (Akinbode et al. Abstr. 9001).

Результати деяких досліджень давали підстави вважати, що поява імуніопосередкованих побічних реакцій (irAE) є маркером покращення результатів імунотерапії НДРЛ. Проведено комплексний аналіз даних рандомізованих досліджень IMpower130, IMpower132 та IMpower150, у яких оцінювали ефективність атезоліумабу з ХТ (± бевацизумабу) у першій лінії лікування НДРЛ (всього проаналізовано дані 2503 хворих). irAE будь-якого ступеня спостерігались у 48% (група атезоліумабу) та 32% (контрольна група) пацієнтів. irAE 3-5 ступенів мали місце в 11 та 5% відповідно. У хворих, які отримували атезоліумаб і в них розвинулися irAE, ЗВ була вища, ніж за відсутності irAE (ВР 0,69). Водночас найкращі показники були у разі розвитку irAE 1-2 ступенів (коли можна було відновити імунотерапію), а найгірші – при ≥3 (можливо, через

переривання чи припинення прийому препарату; M. Socinski et al. Abstr. 9002).

Багато презентацій було присвячено проблемі, яка загострилася (чи була штучно загострена) останнім часом, – це расові відмінності в лікуванні і його результатах при різних типах пухлин. Наприклад, при НДРЛ молекулярно-генетичне тестування (NGS) проводять 39,8% хворих із чорним кольором шкіри проти 50,1% із білим (p<0,0001). Участь у клінічних дослідженнях беруть відповідно 1,9 проти 3,9% таких пацієнтів (p=0,0002). Вважають, що ці відмінності можуть впливати на виживаність, через що слід покращити доступ і проведення відповідних тестів на біомаркери у хворих на НДРЛ обох рас (D. Bruno et al. Abstr. 9005).

Онкоурологія

Ще одне оприлюднене на Президентському симпозиумі дослідження, важливе і для українських онкологів, присвячене раку нирки. У 2020 р. у світі зафіксовано 179000 випадків смерті через це захворювання. Стандартом лікування локорегіонарного нирковоклітинного раку (НКТ) є нефректомія. Стандартної ад'ювантної терапії, підтвердженої доказами високого рівня, дотепер не встановлено. Дослідження ад'ювантної терапії анти-VEGF засобами (наприклад, сунітинібом) та біотерапії цитокінами (інтерферонами, інтерлейкіном-2) дали неоднозначні та негативні результати відповідно. Рецидив захворювання після радикальної операції виникає майже у 50% пацієнтів, що призводить до скорочення тривалості їх життя. Фактори ризику розвитку рецидиву включають стадію/розмір пухлини, ураження лімфатичних вузлів, ядерний ступінь. Ефективна періопераційна терапія НКТ для зменшення цього ризику досі не розроблена.

У дослідженні KEYNOTE-564 (994 хворих) вивчали роль ад'ювантної однорічної терапії пембролізумабом (проти плацебо)

при світлоклітинному НКТ із середньовисоким і високим ризиком. Медіана спостереження становила 24,1 міс. Під час першого попереднього проміжного аналізу було встановлено, що медіана DFS (первинна кінцева точка) не досягнута в обох групах, але ВР склав 0,68 на користь пембролізумабу. Розрахункова DFS за 24 міс становила 77,3% для пембролізумабу та 68,1% для плацебо (рис. 5). Орієнтовна частота ЗВ протягом 24 міс становила 96,6% для пембролізумабу та 93,5% для плацебо. KEYNOTE-564 є першим дослідженням III фази з позитивними результатами при використанні інгібітору контрольної точки як ад'ювантної терапії НКТ. Ці результати дають можливість вважати пембролізумаб потенційним новим стандартом ад'ювантного лікування пацієнтів з НКТ (T. Choueiri et al. Abstr. LBA5).

Раніше повідомлялися результати першого проміжного аналізу рандомізованого багатоцентрового відкритого дослідження III фази KEYNOTE-426, присвяченого метастатичному світлоклітинному НКТ (включено 861 пацієнта), в якому комбінація пембролізумабу з акситинібом істотно покращила ЗВ, ВБП і безпосередню ефективність порівняно зі стандартною монотерапією сунітинібом. При тривалішому спостереженні (медіана 30,6 міс) вища ефективність комбінації утримувалася. На форумі ASCO-2021 представлено результати остаточного аналізу з найдовшим на сьогодні спостереженням за пацієнтами, котрим проводили імунотерапію анти-PD-1/L1 засобами у поєднанні з інгібітором VEGF/VEGFR, – медіана його склала 42,8 міс (на цей час померли 418 хворих). Медіана ЗВ у групі комбінованої терапії становила 45,7 проти 40,1 міс у групі сунітинібу (ВР 0,73; p<0,001) (рис. 6). ЗВ протягом 42 міс становила 57,5% в групі комбінованої терапії проти 48,5% у групі сунітинібу; ВБП за цей час

дорівнювала відповідно 25,1 проти 10,6%. На ЗВ, мабуть, вплинуло те, що після прогресування хвороби другу лінію лікування інгібітором PD-1/L1 отримували 48,7% хворих контрольної групи проти лише 10,2% групи пембролізумабу з акситинібом (B. Rini et al. Abstr. 4500; серед співавторів презентації Віктор Стусь, Ігор Винниченко, Анна Крижанівська).

На підставі результатів дослідження II фази KEYNOTE-052 пембролізумаб схвалений FDA для лікування пацієнтів з місцевим запущеним або метастатичним уротеліальним раком, які не підлягають ХТ, що містить цисплатин, і пухлини яких експресують PD-L1 (CPS ≥10). На конгресі ASCO-2021 повідомили результати 5-річного спостереження. Об'єктивний ефект у загальній групі склав 28,9% при медіані тривалості ефекту 33,4 міс та медіані ЗВ 11,3 міс. У пацієнтів з CPS ≥10 (ефективність 47,3%; медіана тривалості ефекту не досягнута, а медіана ЗВ – 18,5 міс), як видається, частіше досягається відповідь на застосування пембролізумабу, ніж у пацієнтів з CPS <10 (ефективність 20,7%), що вже відображено у рекомендаціях FDA (P. O'Donnell et al. Abstr. 4508).

Пембролізумаб затверджений для використання при запущеному уротеліальному раку після ХТ на основі платини (тобто при платинорезистентності) на основі результатів дослідження III фази KEYNOTE-045. На форумі ASCO-2021 повідомили, що при монотерапії пембролізумабом утримувалося покращення ЗВ (медіана 10,1 міс при застосуванні пембролізумабу проти 7,2 міс при вибраній дослідником ХТ), загального ефекту (21,9 проти 11,0%) та його тривалості (29,7 проти 4,4 міс). Оновлені дані узгоджуються з попередніми, які зумовили схвалення пембролізумабу при платинорезистентному або

Продовження на стор. 12.

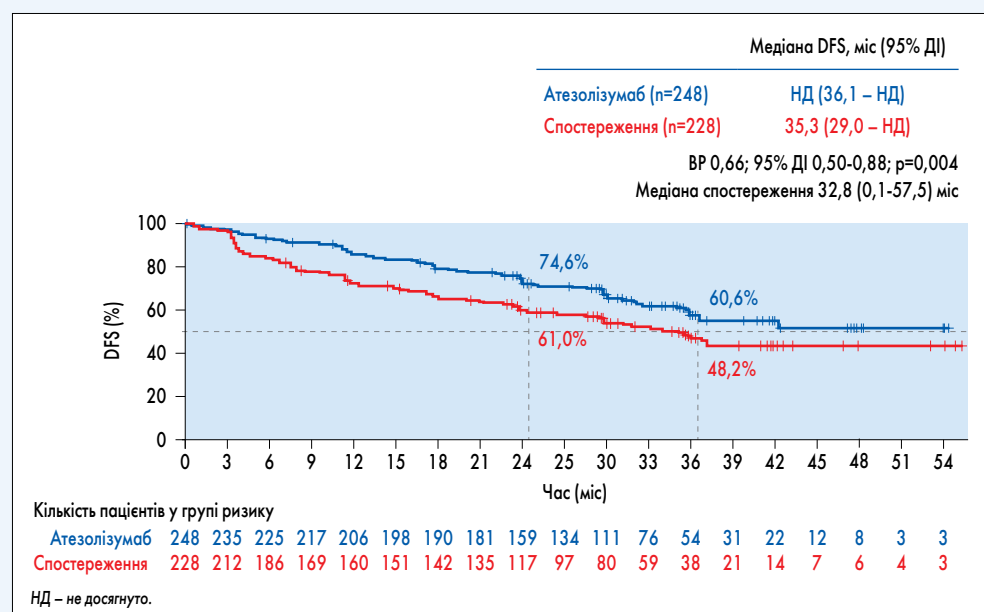


Рис. 3. Дослідження IMpower010: DFS у хворих на НДРЛ II-IIIА стадії з PD-L1 TC≥1% (первинна кінцева точка)

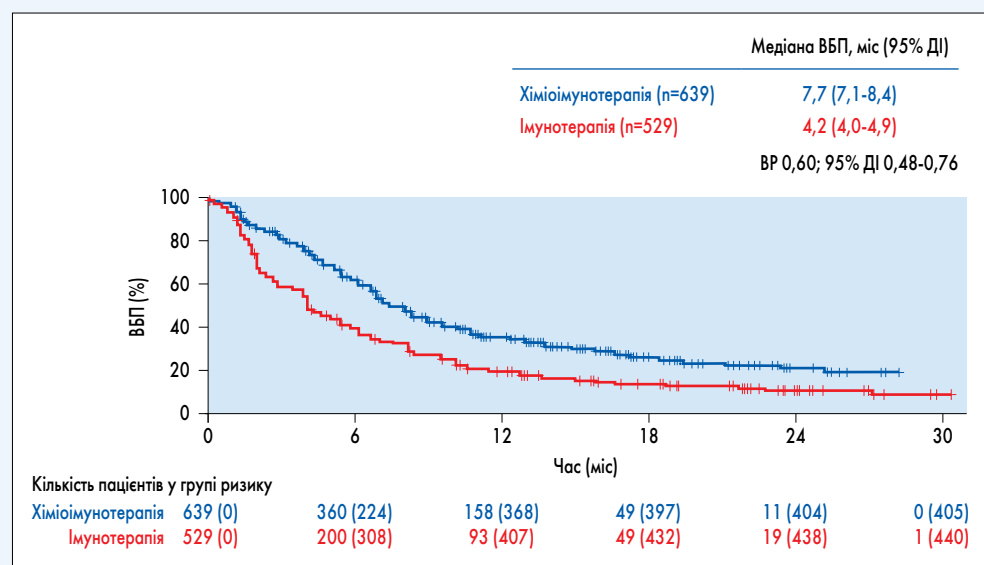


Рис. 4. Об'єднаний аналіз FDA даних щодо ВБП у першій лінії хіміоімунотерапії або імунотерапії при запущеному НДРЛ та експресії PD-L1 від 1 до 49%

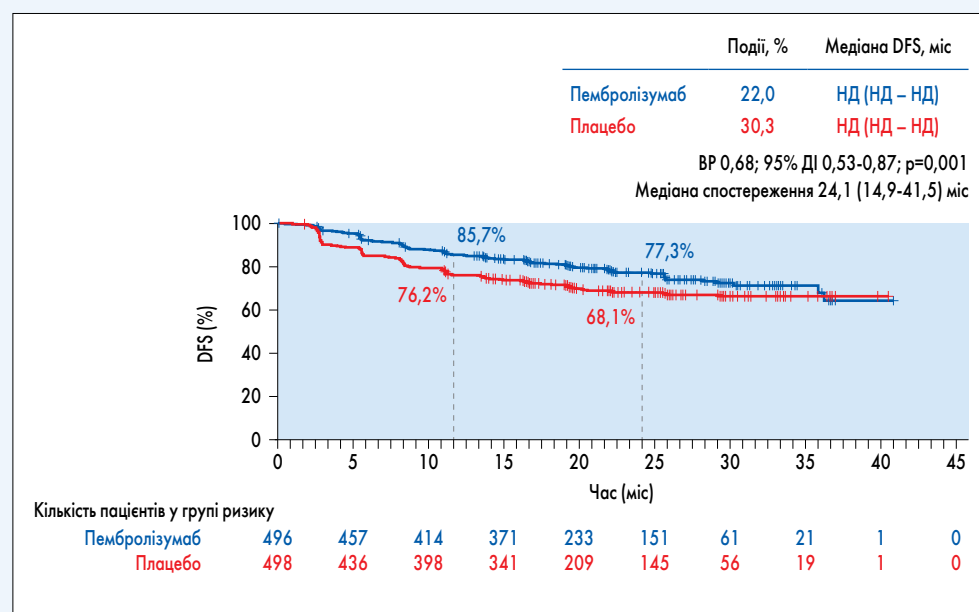


Рис. 5. Дослідження KEYNOTE-564: DFS

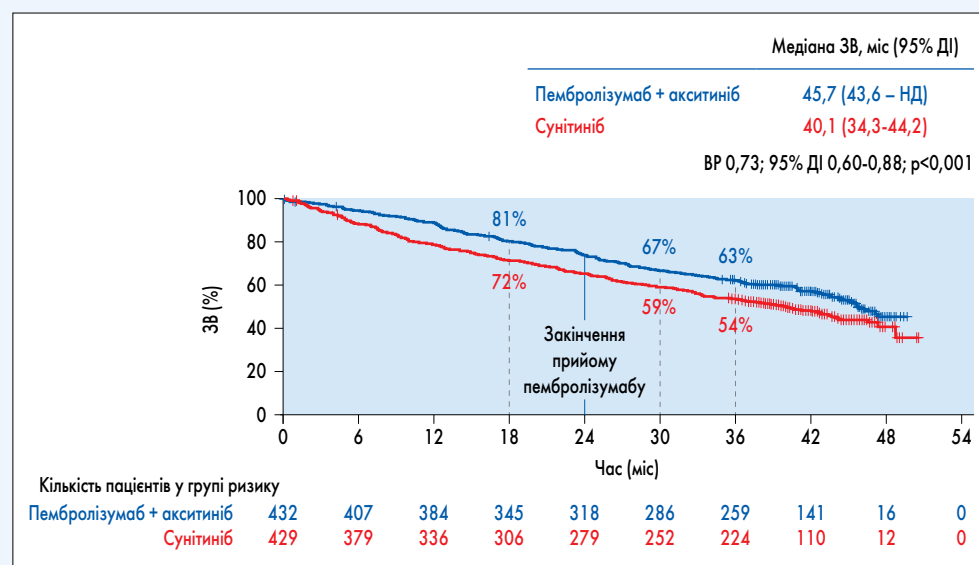


Рис. 6. Дослідження KEYNOTE-426: ЗВ

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

Найкраще з ASCO-2021

(4-8 червня)

Продовження. Початок на стор. 10.

платинорефрактерному уротеліальному раку (J. Bellmunt et al. Abstr. 4532).

Історично склалося, що андрогендеприваційна терапія була стандартним методом лікування чоловіків із метастатичним гормоночутливим раком передміхурової залози. Упродовж останніх років показано, що її поєднання з ХТ доцетакселом, новими гормональними засобами або променевою терапією покращує ЗВ, і ці підходи стали новими стандартами лікування. Однак не відомо, чи може поєднання цих нових методів лікування додатково до андрогендеприваційної терапії ще більше покращити результати. Дослідження III фази PEACE-1 (рандомізовано 1173 пацієнти) проведене для оцінювання ефективності додавання абіратерону та/або опромінення до стандартної терапії у таких пацієнтів. З'ясувалося, що додавання абіратерону до стандартної гормонотерапії + доцетаксел значно подовжувало радіологічну ВБП: медіана склала 4,5 міс при застосуванні абіратерону проти 2,2 міс при стандартному лікуванні (ВР 0,54). Дослідники дійшли висновку, що додавання абіратерону до андрогендеприваційної терапії + доцетаксел — це потенційний новий стандарт допомоги пацієнтам із первинним метастатичним гормоночутливим раком передміхурової залози (K. Fizazi et al. Abstr. 5000).

Онкогінекологія

Рак шийки матки є поширеною причиною смерті від злоякісних пухлин у жінок у всьому світі (щорічно фіксують 570 000 діагнозів та 311 000 випадків смерті). Стандартним методом лікування місцевого запущеного захворювання є хіміо-променеве лікування. Однак у значної частини пацієнток виникають рецидиви, вони помирають внаслідок прогресування метастатичного захворювання. У метааналізі (2008) результатів двох рандомізованих досліджень було повідомлено про абсолютну перевагу 5-річної ЗВ у 19% (ВР 0,46; $p=0,00002$) при додаванні ад'ювантної ХТ після завершення хіміо-променевої терапії. У презентованому на Президентському симпозиумі рандомізованому дослідженні OUTBACK (включено 926 пацієнток із місцевим запущеним раком шийки матки IB1-IVA стадії) також оцінювали доцільність доповнення хіміо-променевої терапії (40-45 Гр за 20-25 фракцій з брахітерапією + ХТ цисплатином по 40 мг/м² площі поверхні тіла щотижнево) ще 4 циклами ад'ювантної ХТ (карбоплатин + паклітаксел). Виживаність через 5 років спостереження була зіставною у тих, хто отримував ад'ювантну ХТ, порівняно з контрольною групою — як безрецидивна виживаність (63 проти 61%; ВР 0,87), так і ЗВ (72 проти 71%; ВР 0,91). Таким чином, у дослідженні OUTBACK не підтверджено висновків попереднього метааналізу, і його автори вважають недоцільним проведення ад'ювантної ХТ у таких хворих, хоч допускають необхідність інших ґрунтовних досліджень у цьому напрямі (L. Mileskin et al. Abstr. LBA3).

Майже десять років тому на основі результатів дослідження GOG-0218 додавання до стандартної ХТ бевацизумабу в дозі 15 мг/кг маси тіла через кожні 3 тижні упродовж 15 міс у першій лінії лікування після оперативного втручання стало стандартом, але оптимальна тривалість застосування бевацизумабу

залишалася не відомою. У дослідженні ENGOT/GCIG (рандомізовано 927 жінок) порівнювали 15-місячне лікування бевацизумабом (контрольна група) з 30-місячним. Медіана ВБП склала 24,2 проти 26,0 міс (ВР 0,99), а ЗВ — 54,3 проти 60,0 міс (ВР 1,04). Таким чином, триваліше лікування бевацизумабом не покращує ні ВБП, ні ЗВ у пацієнток із первинним епітеліальним раком яєчника, маткових труб або первинним перитонеальним раком (J. Pfisterer et al. Abstr. 5501).

Важливу для щоденної практики проблему аналізували у дослідженні TOTEM. Наскільки доцільним є інтенсивне спостереження з регулярними оглядами і застосуванням різних обстежень (у нашій традиції — диспансеризація) після радикального лікування? Відомо, що приблизно у 20% пацієнток рак ендометрія рецидивує після радикального лікування, в більшості випадків — упродовж 3 років від початку терапії, а рецидиви часто є симптомними (від 40 до 91% пацієнток). Донедавна рекомендації щодо спостереження за такими пацієнтками були суперечливими. Як наслідок — витрачаються величезні інвестиції клінічних ресурсів на основі обмежених даних за відсутності доказових досліджень. У рандомізованому дослідженні TOTEM порівняли 5-річну ЗВ у пацієнток після радикального лікування раку ендометрія, які перебували під інтенсивним або мінімальним спостереженням. Інтенсивне спостереження не покращило ЗВ порівняно з мінімальним, у тому числі у пацієнток із високим ризиком розвитку рецидиву. Дослідники припускають, що немає необхідності регулярно призначати вагінальну цитологію, лабораторні або візуалізаційні дослідження додатково до мінімального режиму спостереження (Zola et al. Abstr. 5506).

Шлунково-кишковий тракт

Блокада PD-1 має клінічну користь при солідних пухлинах із мікросателітною нестабільністю (MSI-H) або дефіцитом виправлення помилок реплікації (dMMR) після попередньої терапії, у тому числі при метастатичному колоректальному раку (мКРР). У дослідженні III фази KEYNOTE-177 (включили 307 хворих) порівнювали безпеку й ефективність застосування у першій лінії пембролізумабу та ХТ (на вибір дослідника — mFOLFOX6 або FOLFIRI через кожні 2 тижні ± бевацизумабу) при мКРР з MSI-H або dMMR. Раніше повідомлялися результати другого проміжного аналізу, згідно з якими у групі пембролізумабу порівняно з ХТ значно подовжувалася ВБП (ВР 0,60; $p=0,0002$) при меншій частоті серйозних побічних ефектів. На конгресі ASCO-2021 представлено остаточний аналіз ЗВ через 12 міс після другого проміжного аналізу. Медіана спостереження склала майже 4 роки в обох групах. Медіана ЗВ за цей час у групі пембролізумабу не була досягнута, а у групі ХТ становила 36,7 міс (рис. 7). Ця різниця не досягла статистичної значущості, що пов'язують із застосуванням після прогресування у другій лінії у більшості (60%) пацієнтів з групи ХТ анти-PD-1/L1 препаратів. Таким чином, ці дані ще раз підтверджують застосування пембролізумабу як нового стандарту першої лінії у хворих на мКРР з MSI-H/dMMR (T. Andre et al. Abstr. 3500).

Цікаву практичну проблему вивчали британські онкологи у дослідженні FOCUS4 (254 пацієнти з мКРР, у яких після 16-тижневої першої лінії паліативної

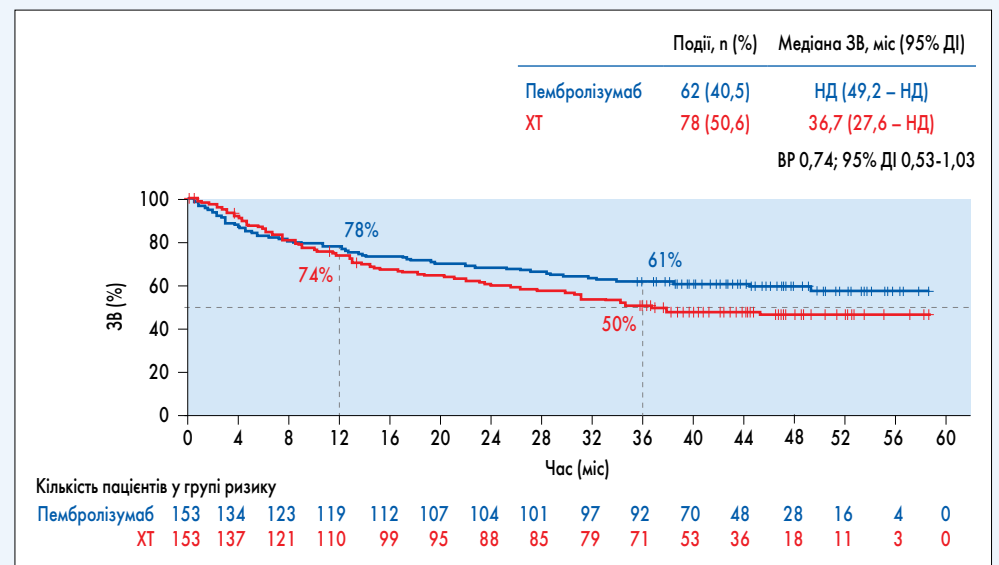


Рис. 7. Дослідження KEYNOTE-177: остаточний аналіз ЗВ

терапії не було прогресування; цікаво, що згідно з британським стандартом у першій лінії не призначали бевацизумабу, тобто це близька до української рутинної практики клінічна ситуація). Хворих рандомізували у групу підтримуючої терапії капецитабіном і активного спостереження. З'ясувалося, що застосування тактики «канікул» у лікуванні не вплинуло на ЗВ — її медіана склала 14,8 проти 15,2 міс (ВР 0,98; R. Adams et al. Abstr. 3504).

Метастатичний рак жовчних шляхів — це дуже складний для лікування злоякісний процес. Стандартною першою лінією є комбінація гемцитабіну з цисплатином. Потенційну другу лінію вивчали у рандомізованому дослідженні ІВ фази NIFTY (178 хворих). У контрольній групі застосовували комбінацію фторурацилу з лейковорином, а в основній її доповнювали ліпосомальним іринотеканом. Медіана ВБП за даними засліпленої оцінки становила 1,4 проти 7,1 міс (ВР 0,56; $p=0,0019$), а медіана ЗВ — 5,5 проти 8,6 міс (ВР 0,68; $p=0,0349$) на користь досліджуваного підходу. Автори вважають, що ці дані дають підстави рекомендувати комбінацію ліпосомального іринотекану з фторурацилом і лейковорином як стандартну терапію другої лінії при прогресуванні метастатичного раку жовчних шляхів (C. Yoo et al. Abstr. 4006).

Трастузумаб + ХТ є стандартним методом першої лінії лікування HER2-позитивного метастатичного раку шлунка та шлунково-стравохідного з'єднання. У двох дослідженнях II фази поєднання такої терапії з пембролізумабом показало перспективну ефективність і безпеку. На форумі ASCO-2021 повідомлено перші результати рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження III фази KEYNOTE-811, в якому оцінюють, чи додавання пембролізумабу до стандартного лікування покращує його ефективність. Проаналізовано дані перших 264 рандомізованих пацієнтів (набір усіх запланованих 692 хворих закінчився наприкінці червня 2021 р.). Частота підтвердженого об'єктивного ефекту (повне і часткове регресування) становила 74,4% для комбінації пембролізумабу зі стандартним лікуванням проти 51,9% у контрольній групі (різниця склала 22,7%, $p=0,00006$; Y. Janjigian et al. Abstr. 4013; серед співавторів презентації — Олексій Колесник). Ці дані дали можливість FDA 5 травня 2021 р. затвердити цей метод лікування HER2-позитивного метастатичного раку шлунка та шлунково-стравохідного з'єднання.

На відміну від детального обговорення онкологічних наслідків расових відмінностей, іншій актуальній проблемі сьогодення — пандемії COVID-19 — на конгресі ASCO приділили значно менше уваги. Зокрема, як і слід було очікувати, у США пандемія призвела до зменшення кількості хворих на КРР ранніх стадій серед вперше виявлених і збільшення — із запущеними стадіями: із I стадією 22% у 2019 р. проти

16% у 2020 р.; із IV — 6% у 2019 р. проти 18% у 2020 р. Подібна ситуація спостерігається і щодо РГЗ: з I стадією — 64 проти 51%; із IV — 2 проти 6% (J. Zhou et al. Abstr. 6501).

Меланома

Пембролізумаб є одним із затверджених стандартів ад'ювантної терапії меланоми шкіри (за висновками дослідження KEYNOTE-054, які повідомлялися раніше). На конгресі ASCO-2021 представлено результати застосування пембролізумабу при прогресуванні хвороби (без метастазів у мозку). Проводився перехід від плацебо до пембролізумабу (155 пацієнтів) або повторно застосовувався пембролізумаб (20 хворих, у яких рецидив виник через ≥6 міс після закінчення однорічної ад'ювантної терапії). У першій підгрупі медіана ВБП склала 8,5 міс, у другій — 4 міс. Дослідники дійшли висновку, що результати ВБП та безпосередній об'єктивний ефект пембролізумабу при його застосуванні після плацебо в KEYNOTE-054 такі самі, як у попередніх дослідженнях (KEYNOTE-006, CheckMate 067) у пацієнтів із запущеною меланою (A. Eggermont et al. Abstr. 9500).

Україна посіла важливе місце у міжнародних дослідженнях із пошуку нових ефективних методів лікування злоякісних пухлин. Це певною мірою відобразилося на конгресі ASCO. Принаймні, серед співавторів 18 презентацій чи публікацій є українські онкологи. Крім названих вище, це дослідження нових препаратів: плінабуліну (Abstr. 533 і Abstr. 546 — Григорій Адамчук; Abstr. 547 — Ігор Бондаренко), тезетакселу (Abstr. 1061 — Ігор Бондаренко, Ярослав Шпарик, Євген Готько), риндодестранту (Abstr. 1063 — Дінара Риспаєва), рукапарібу (Abstr. 5517 — Ярослав Шпарик, Ігор Бондаренко, Валентин Свінціцький), бозутинібу (Abstr. 7009 — Ірина Дягіль), селіноксору (Abstr. 8019 і Abstr. 8024 — Мар'яна Сімонова, Ірина Крячок, Галина Пилипенко), цеміплімабу (Abstr. 9078 і Abstr. 9085 — Ігор Бондаренко), JTX-4014 (TPS9137 — Олег Кобзев, Юрій Остапенко, Григорій Урсул, Василь Бойко, Віктор Парамонов), біосміляру бевацизумабу MB02 (E15003 — Дмитро Трухін, Ігор Бондаренко, Сергій Шевня), вакцини imu-131 (E16065 — Дінара Риспаєва).

Таким чином, конгрес ASCO-2021 продемонстрував істотні досягнення у лікуванні злоякісних пухлин. Поступ триває, незважаючи на труднощі, які пов'язані з пандемією, різними соціальними, політичними та економічними негараздами. Можна з упевненістю сказати, що презентовані на форумі ASCO-2021 підходи до лікування дадуть можливість вплинути на тривалість і якість життя пацієнтів зі злоякісними пухлинами.

Ензалутамід у світлі результатів дослідження PREVAIL

Метою лікування поширеного раку передміхурової залози є забезпечення максимально задовільної якості життя протягом якомога довшого часу. Істотний внесок у досягнення цієї мети було зроблено завдяки результатам міжнародного рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження III фази PREVAIL, згідно з якими продемонстровано збільшення виживаності у разі застосування ензалутаміду. Отриманий ефект спостерігали як за умови його призначення перед використанням доцетакселу, так і після нього. Згодом комбінація ензалутаміду з андрогендеприваційною терапією була схвалена для застосування у першій лінії для пацієнтів із поширеним раком передміхурової залози.

Дослідження PREVAIL (NCT01212991) було проведене за участю чоловіків із прогностично сприятливим типом раку передміхурової залози, у яких з моменту діагностики захворювання до рандомізації минуло декілька років, симптоматика була відсутня або мінімальна, а також незначної частки пацієнтів із метастатичним вісцеральним ураженням.

PREVAIL було розпочате ще до широкого впровадження геномного тестування з відповідними дослідженнями у цій галузі. Слід зауважити, що дослідження не мало на меті визначити групи пацієнтів, яким показане чи, навпаки, не показане застосування ензалутаміду, а також часу його призначення. Згідно з планом дослідження PREVAIL, первинними кінцевими точками були загальна виживаність та радіологічна виживаність без прогресування, що визначалась за допомогою методів комп'ютерної, магнітно-резонансної томографії, радіонуклідної діагностики. Вторинні кінцеві точки включали час до настання першої кісткової події, час до початку цитотоксичної хіміотерапії, час до прогресування за концентрацією простатичного специфічного антигену, частку пацієнтів зі зниженням рівня простатичного специфічного антигену більш ніж на 50%, найкращу загальну відповідь з боку уражених ділянок м'яких тканин, яку визначали за сумою випадків часткової та повної відповіді на терапію. Іншим питанням, яке також цікавило дослідників, був аналіз профілю побічних явищ у учасників дослідження.

Протягом останнього десятиліття погляди на лікування чоловіків з поширеним раком передміхурової залози істотно змінилися. Відмічено також глобальну тенденцію до підвищення доступності багатьох нових ефективних терапевтичних засобів. Очікувано, що зважаючи на інтенсивніше лікування у першій лінії, яке нині отримують пацієнти із поширеним раком передміхурової залози, біологічні особливості пухлинного процесу з прогресуванням будуть відрізнятися від тих, що спостерігались у клінічних дослідженнях (у тому числі PREVAIL). Цей факт має вносити корективи у трактування результатів досліджень.

Залишається чимало нерозкритих питань щодо лікування пацієнтів із поширеним раком передміхурової залози. Багато факторів впливають на вибір тактики лікування, що залежить як від побажання самого пацієнта і доступності лікарських засобів, так і від уподобань і поглядів лікуючого лікаря.

За даними плацебо-контрольованого дослідження PREVAIL, застосування ензалутаміду покращувало клінічні результати лікування пацієнтів з метастатичним кастраційно-резистентним раком передміхурової залози, які не отримували

хіміотерапії. Група дослідників на чолі з A.J. Armstrong у 2020 р. опублікувала результати 5-річного спостереження за когортою хворих, включених у PREVAIL.

Ензалутамід знижував ризик смерті на 17% (відносний ризик – ВР – 0,83; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,75-0,93; $p < 0,001$; рис. 1). При медіані спостереження 69 міс медіана загальної виживаності у пацієнтів, які застосовували ензалутамід, становила 36 міс (95% ДІ 29-34) проти 31 міс (95% ДІ 29-34) у групі плацебо.

На момент аналізу даних 70,0% пацієнтів з групи ензалутаміду та 85,8% з групи плацебо отримали одну чи більше наступних ліній протипухлинного лікування. Найбільш поширеними варіантами подальшого лікування у пацієнтів обох груп були абіратерону ацетат, кабазитаксел, доцетаксел, ензалутамід, радій-223 або сипулейцел-Т. Найчастіше при подальшому ліванні пацієнти отримували доцетаксел (55% у групі ензалутаміду та 65% у групі плацебо), дещо рідше – абіратерону ацетат (42 та 54% відповідно), а також ензалутамід (6,1 та 43,0% відповідно).

Номограма, оновлена на підставі отриманих даних щодо 5-річної загальної виживаності дослідження PREVAIL, включала такі фактори, як лікування ензалутамідом, кількість метастатичних уражень кісток, наявність вторинного пухлинного ураження печінки, біль, концентрація лужної фосфатази та лактатдегідрогенази, альбуміну та гемоглобіну у сироватці крові, нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення, час від моменту діагностики раку передміхурової залози, а також рівень простатичного специфічного антигену (рис. 2).

Прогностична модель продемонструвала істотні відмінності у виживаності між групами низького (ВР 0,25; 95% ДІ 0,21-0,28) та проміжного ризику (ВР 0,41; 95% ДІ 0,36-0,46; $p < 0,0001$) порівняно з групою високого ризику. П'ятирічна загальна виживаність становила у вищезазначених групах 42; 24 та 5% відповідно.

Інший підхід щодо стратифікації на групи ризику, що ґрунтувався не на сумі балів, а на кількості наявних факторів ризику, також продемонстрував свою дієвість. Група низького (0-3 фактори ризику) та проміжного (4-7 факторів) ризику мали значно кращий прогноз (ВР 0,17; 95% ДІ 0,14-0,22; ВР 0,40; 95% ДІ 0,31-0,51 відповідно; $p < 0,0001$) щодо загальної виживаності, ніж група високого ризику (8 та більше факторів ризику). Поки не відомо, наскільки запропонована прогностична модель може бути застосована у пацієнтів з метастатичним гормоночутливим раком передміхурової залози, який при прогресуванні набуває ознак кастраційно-резистентного.

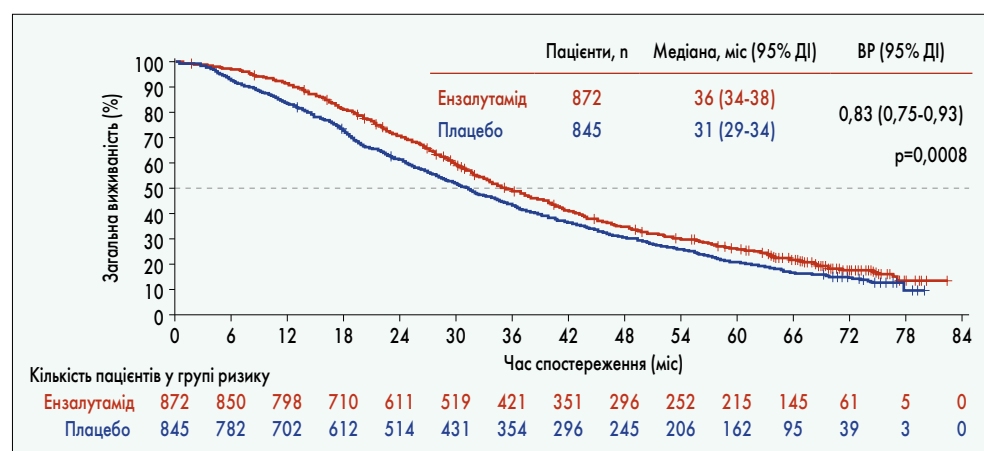


Рис. 1. Загальна виживаність за результатами дослідження PREVAIL

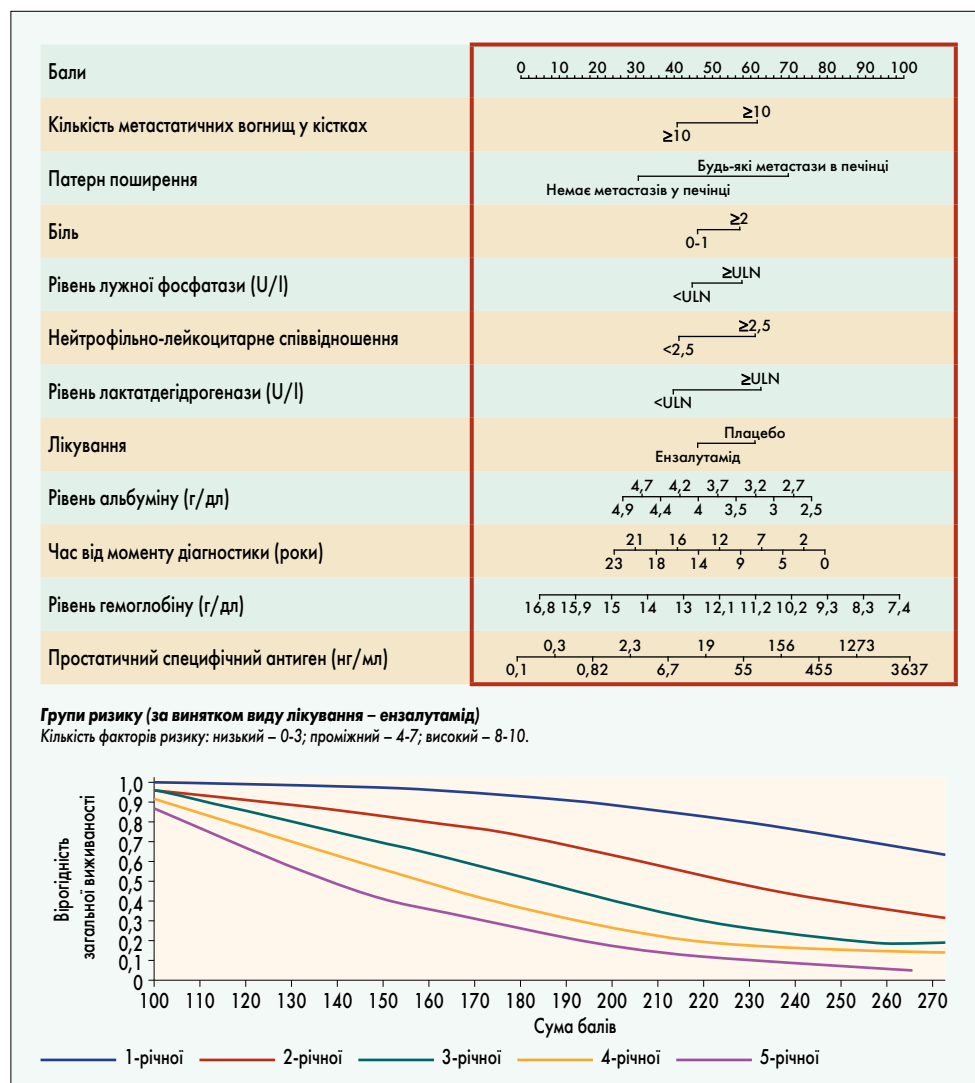


Рис. 2. Прогностична модель, оновлена за даними аналізу 5-річної виживаності дослідження PREVAIL

Істотне прогностичне значення мала динаміка зміни концентрації простатичного специфічного антигену (протягом 3 міс спостереження). Порівняно з відсутністю змін у концентрації онкомаркера чи зниженням менш ніж на 30% від початкового рівня, зменшення відповідного показника більше ніж на 30% (ВР 0,42; 95% ДІ 0,34-0,53) чи більше ніж на 50% (ВР 0,40; 95% ДІ 0,32-0,50) або понад на 90% (ВР 0,32; 95% ДІ 0,25-0,41) були пов'язані з кращими показниками загальної виживаності. Встановлено, що 5-річна загальна виживаність у вищезазначених групах становила 9; 30; 31; 37 та 67% відповідно.

Побічні ефекти, що найчастіше зустрічались у пацієнтів, які отримували ензалутамід, – загальна слабкість, розлади шлунково-кишкового тракту, артеріальна гіпертензія та переломи кісток. Загалом у 9,1% пацієнтів, які приймали ензалутамід, побічні явища були причиною припинення лікування. Водночас у групі плацебо відповідний показник становив 6,0%. Відмічено, що терапія ензалутамідом підвищувала ризик розвитку серцево-судинних ускладнень (особливо у чоловіків старших 75 років), в тому числі з летальним наслідком.

Загалом можна дійти висновку, що протягом більш ніж п'ятирічного спостереження за учасниками дослідження PREVAIL було виявлено кращі показники виживаності у пацієнтів, які отримували ензалутамід, що проте асоціювалося з дещо вищим рівнем летальних серцево-судинних ускладнень. Результат відмічався незалежно від численних можливих варіантів подальшого лікування з приводу прогресування захворювання.

Донедавна 5-річна загальна виживаність пацієнтів із метастатичним кастраційно-резистентним раком передміхурової залози

становила менше 5%. Терапія ензалутамідом дозволяє збільшити цей показник до 40% у групі низького ризику, тоді як у групі високого ризику відповідний показник становить 0%. Істотний вплив на загальну виживаність має чутливість до ензалутаміду, залежно від якої 5-річна загальна виживаність коливається від 9 до 67%.

Таким чином, протягом останнього десятиліття відбувся значний прогрес у лікуванні метастатичного кастраційно-резистентного раку передміхурової залози. Сучасна терапія дозволяє не тільки подовжити тривалість життя пацієнтів, а й залишає його якістю на цілком задовільному рівні. Побічні явища, що виникають при лікуванні ензалутамідом, загалом піддаються корекції, хоча іноді можуть стати причиною зміни лікарського засобу. Дещо підвищений рівень серцево-судинних ускладнень потребує більшої настороженості, особливо у разі призначення ензалутаміду пацієнтам віком понад 75 років і за наявності інших (не пов'язаних із протипухлинним лікуванням) факторів високого ризику розвитку серцево-судинних ускладнень. Подальші дослідження, у тому числі з акцентом на молекулярні маркери, можуть надати більше інформації щодо груп хворих, у яких ензалутамід може бути максимально корисним чи навпаки – неефективним і, відповідно, яким показана інша протипухлинна терапія. Іншим актуальним аспектом майбутніх досліджень буде тактика подальшого ведення пацієнтів, у яких на фоні терапії ензалутамідом відбулося прогресування захворювання.

Підготувала **Олена Поступаленко**

Для пацієнтів з ІТП* у яких захворювання рецидивує після терапії кортикостероїдами¹

Час поглянути за межі імуносупресивної терапії для досягнення стійкої відповіді²⁻⁵

Пероральна терапія один раз на день



РЕВОЛАД™ (REVOLADE™)

Важливо: перед використанням слід ознайомитися з Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. **Склад:** діюча речовина: ельтромбоплаг; 1 таблетка містить 25 або 50 мг ельтромбопагу (у формі ельтромбопагу оламіну). **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антигеморагічні засоби, системні гемостатики. Код АТХ B02B X05. **Клінічні характеристики. Показання.** Лікування пацієнтів із хронічною імунною (ідіопатичною) тромбоцитопенічною пурпурою (ІТП) **віком від 1 року**, які не піддаються лікуванню іншими лікарськими засобами (наприклад, кортикостероїдами, імуноглобулінами). Лікування тромбоцитопенії у дорослих пацієнтів із хронічним вірусним гепатитом С, якщо ступінь тромбоцитопенії є головним чинником, що заважає розпочати або обмежує можливість продовжувати оптимальну терапію на основі інтерферону. Лікування дорослих пацієнтів із набутою апластичною анемією тяжкого ступеня (ТАА), які не піддавалися попередній імуносупресивній терапії або важко піддавалися попередньому лікуванню та не підходять для трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин. **Противпоказання.** Гіперчутливість до ельтромбопагу або будь-якого іншого компонента препарату. **Особливості застосування.** Застосування ельтромбопагу може спричинити порушення функції печінки і проявляти серйозний токсичний вплив на печінку, що може бути небезпечним для життя. Під час клінічних досліджень лікування ІТП із застосуванням ельтромбопагу за участю пацієнтів спостерігалось підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ) та білірубіну. Ці порушення були легкими (ступінь 1-2), мали зворотний характер та не супроводжувалися клінічно значущими симптомами, які свідчили б про порушення функції печінки. Слід вимірювати рівні сироваткових АЛТ, АСТ та білірубіну перед початком лікування ельтромбопагом, через кожні 2 тижні під час короткої дози та щомісячно після стабілізації дозового режиму. Пацієнтам з ІТП та ураженням печінки лікування ельтромбопагом слід починати зі зниженої дози. При призначенні пацієнтам з порушенням функції печінки необхідний ретельний моніторинг тромбоцитів/тромбоемболічних ускладнень (ТЕУ) включаючи як венозні, так і артеріальні події більшості. ТЕУ були несерйозними, їх усунули до кінця дослідження. Не спостерігалось жодних специфічних зв'язків між часом початку лікування та розвитком ТЕУ. Після припинення лікування ельтромбопагом у пацієнтів з ІТП може повторно виникнути тромбоцитопенія. У разі припинення терапії ельтромбопагом лікування ІТП рекомендується відновити згідно з наявними клінічними рекомендаціями. Кількість тромбоцитів слід перевіряти щотижня протягом 4 тижнів після припинення лікування ельтромбопагом. **Діти.** Зазначені особливості застосування ельтромбопагу для лікування ІТП необхідно враховувати у разі призначення препарату дітям. **Спосіб застосування та дози.** Лікування ельтромбопагом потрібно починати та проводити під наглядом лікаря, який має досвід лікування гематологічних захворювань або хронічного гепатиту С та його ускладнень. Режим дозування є індивідуальним і базується на кількості тромбоцитів у кожного пацієнта. **Лікування пацієнтів із хронічною ІТП.** Для досягнення та підтримки кількості тромбоцитів $\geq 50\ 000/\text{мкл}$ необхідно застосовувати мінімальну ефективну дозу ельтромбопагу. Коригування дози базується на зміні кількості тромбоцитів. Не слід використовувати ельтромбоплаг для нормалізації кількості тромбоцитів. У клінічних дослідженнях збільшення кількості тромбоцитів спостерігалось впродовж 1-2 тижнів терапії ельтромбопагом і зменшення їх кількості спостерігалось впродовж 1-2 тижнів після припинення застосування препарату. **Дорослі пацієнти та діти віком від 6 до 17 років.** Рекомендована початкова доза ельтромбопагу – 50 мг 1 раз на добу. Лікування пацієнтів східноазійського походження слід розпочати зі зменшеної дози – 25 мг 1 раз на добу. **Діти віком від 1 до 5 років.** Рекомендована початкова доза ельтромбопагу – 25 мг 1 раз на добу. **Моніторинг та коригування дози.** Після початку лікування ельтромбопагом дозу потрібно коригувати так, щоб досягнути рівня тромбоцитів $\geq 50\ 000/\text{мкл}$ та підтримувати його для зниження ризику виникнення кровотеч. Не слід перевищувати дозу 75 мг на добу. Під час лікування ельтромбопагом необхідно регулярно контролювати показники печінкових ферментів і гематологічні показники та коригувати дозу ельтромбопагу. **Припинення лікування.** Застосування ельтромбопагу слід припинити, якщо рівень тромбоцитів не підвищився до достатнього для уникнення клінічно значущої кровотечі після 4 тижнів лікування ельтромбопагом у дозі 75 мг 1 раз на добу. Періодично потрібно проводити клінічне обстеження пацієнта та приймати рішення про продовження лікування на індивідуальній основі. У пацієнтів з істотною селезінкою слід оцінити можливість проведення спленектомії. Після припинення лікування можлива повторна поява тромбоцитопенії. **Побічні реакції.** Найбільш частими побічними реакціями (перенесеними принаймні 10% пацієнтів) будь-якого ступеня в дослідженнях лікування ІТП або вірусного гепатиту С були головний біль, анемія, зниження апетиту, безсоння, кашель, нудота, діарея, алопеція, свербіж, біль у м'язах, гіпертермія, втома, гриппоподібні захворювання, астения, озноб і периферичні набряки. **При лікуванні ІТП.** Дуже часто: назофарингіт, інфекції верхніх дихальних шляхів. Часто: риніт, парестезія, сухість очей, кашель, біль у роті/глотці, ринорея, нудота, діарея (дуже часто – у дітей з ІТП), виразковий стоматит, зубний біль, збільшення рівня АЛТ, АСТ та білірубіну крові, порушення функції печінки, висипання, алопеція, міалгія, судороги м'язів, біль у кістках, біль у спині, скелетно-м'язовий біль, меноралгія, пірексія. **При лікуванні ТАА.** Дуже часто: безсоння, головний біль, запаморочення, кашель, задишка, біль у роті/глотці, ринорея, біль у животі, діарея, нудота, підвищений рівень трансаміназ, ехімоз, артралгія, м'язові спазми, біль у кістках, втома, фебрильна нейтропенія, пірексія. Часто: нейтропенія, інфаркт селезінки, перенасиченість залізом, знижений апетит, нудота, підвищений апетит, дискомфорт у животі, біль у животі, запор, здуття живота, дисфагія, знебарвлення випорожнень, набряк язика, порушення моторики шлунково-кишкового тракту, метеоризм, підвищений рівень білірубіну крові (гіпербілірубінемія), жовтяниця, петехії, висипання, свербіж, кропив'янка, лущення шкіри, макулозні висипання, біль у шлунку, міалгія, біль у кістках, хроматурія, астения, периферичні набряки, озноб, нездужання, підвищення рівня креатинінфосфокінази в крові. **Упаковка.** По 7 таблеток у блистері з поліаміду/алюміном свої фольги/полівінілхлориду. По 4 блистери (для таблеток по 25 мг) або по 2 блистери (для таблеток по 50 мг) у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Револад Р.П.** UA/11300/01/01; UA/11300/01/02; Індекс МОЗ #2759 від 30.11.2020

* ІТП — імунна тромбоцитопенія

Література: 1. Інструкція з медичного застосування лікарського засобу Револад. Інформація представлена в скороченому вигляді, повний обсяг міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Револад. 2. Trotter P1, Hill QA3. Immune thrombocytopenia: improving quality of life and patient outcomes. Patient life at Outcome Meas. 2018 Nov 27;9:369-384. 3. Bohn JP1, Steurer M1. Current and evolving treatment strategies in adult immune thrombocytopenia. Mueno. 2018;11(3):241-246. doi: 10.1007/s12254-018-0428-4. Wong RSM1, Saleh MN2, Khelif A3, Salama A4, Portella MSO5, Burgess H6, Busell J4. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the ELIND study. Blood. 2017 Dec 7;130(23):2527-2536. 5. <http://www.revolade.com/>

Дана інформація призначена виключно для використання медичними та фармацевтичними працівниками. Дана інформація гідна розповсюдження 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 групи компаній ІНОВАРТИС. Використані зображення не є зображеннями реальних пацієнтів.

Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +38 (044) 389 39 33; drugs_safety_ukraine@novartis.com; www.sandoz.ua
Представництво компанії «Новаartis Фарма Сервісес 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

Сучасні підходи до діагностики та терапії імунної тромбоцитопенії у дорослих і дітей

29-30 квітня у режимі онлайн пройшла XI науково-практична конференція з міжнародною участю «Перспективи діагностики та лікування гематологічних захворювань». У секції неонкологічної гематології особливу увагу приділили актуальним питанням імунної тромбоцитопенії з позиції міжнародних стандартів і доказової медицини.



Доповідь завідувача гематологічного відділення КПН «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР, професора кафедри внутрішніх хвороб Запорізького державного медичного університету, доктора медичних наук **Бориса Борисовича Самури** була присвячена сучасним підходам до діагностики та терапії імунної тромбоцитопенії у дорослих.

— Імунна тромбоцитопенія (ІТП; раніше застосовували термін «імунна, або ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура») є імунно-опосередкованим набутих захворюванням дорослих і дітей, що характеризується тимчасовим або постійним зниженням кількості тромбоцитів і, залежно від ступеня тромбоцитопенії, підвищеним ризиком кровотечі. У 2009 р. Міжнародна робоча група з вивчення імунної тромбоцитопенії провела стандартизацію термінології, визначення та критеріїв оцінки ступеня тяжкості ІТП. Комісія вирішила уникати терміна «ідіопатичний», віддаючи перевагу «імунний», щоб підкреслити імуномедіаторний механізм захворювання. Термін «пурпура» було визнано недоречним, оскільки у значній частині випадків симптоми кровотечі відсутні або мінімальні, проте акронім ІТП зберігся через його широке використання в медичній літературі.

Відповідно до рекомендацій Міжнародної робочої групи з вивчення імунної тромбоцитопенії (2009), розрізняють первинну та вторинну ІТП. Первинна ІТП — це аутоімунний розлад, який характеризується ізольованою тромбоцитопенією ($<100 \times 10^9/\text{л}$ тромбоцитів) у периферичній крові за відсутності будь-якої очевидної ініціальної та/або основної причини тромбоцитопенії. Первинна ІТП залишається діагнозом виключення; на сьогодні відсутні надійні клінічні або лабораторні параметри для точного встановлення діагнозу. До вторинної ІТП належать усі форми імунно-опосередкованої тромбоцитопенії, крім первинної. Вторинна ІТП є гетерогенним розладом, що виникає на тлі додаткової аутоімунної цитопенії або імунodefіцитних станів, асоціюється з інфекцією (віруси імунodefіциту людини, гепатиту С, вітряної віспи, *Helicobacter pylori*, цитомегаловірус), системними захворюваннями (системний червоний вовчак), хворобами печінки, застосуванням лікарських засобів, наркотичних речовин, хворобами кісткового мозку, нещодавними переливаннями крові та щепленнями проти кору, паротиту та краснухи, спадковою тромбоцитопенією.

Диференціювання первинної та вторинної ІТП є клінічно значущим через їх різну етіологічну природу та різні методи лікування. При вторинній тромбоцитопенії лікування часто спрямоване на основну патологію. У 2019 р. вийшли оновлені керівні принципи Американського товариства гематологів (ASH) щодо ведення пацієнтів з ІТП. Ці рекомендації присвячені лікуванню дорослих і дітей з ІТП та кровотечами, що не загрожують життю. У цьому документі була переглянута термінологія ІТП щодо визначення залежності від кортикостероїдів, відповіді на лікування та дефініції фаз захворювання.

Основною клінічною проблемою первинної ІТП є підвищений ризик кровотечі, хоча симптоми кровотечі не завжди можуть бути наявні. У більшості пацієнтів симптомів немає, незважаючи на низький рівень тромбоцитів. Проте у когортному дослідженні за участю 152 дорослих пацієнтів із тяжкою формою тромбоцитопенії та стійким рівнем тромбоцитів $<30 \times 10^9/\text{л}$ спостерігалось 4-разове підвищення смертності порівняно із загальною популяцією та 4-разове підвищення захворюваності порівняно з іншими пацієнтами. Кровотечі та інфекції однаково часто були причинами смерті пацієнтів, які отримували численні схеми імуносупресивної терапії (J.E.A. Portielje et al., 2001).

Рішення щодо лікування ІТП залежить від багатьох факторів. Дорослим з уперше діагностованою ІТП і кількістю тромбоцитів $<30 \times 10^9/\text{л}$, які не мають симптомів або мають незначні кровотечі зі слизових оболонок і шкіри, за оновленими рекомендаціями ASH слід призначати кортикостероїди (КС) та не використовувати тактику спостереження (умовна рекомендація). Однак для деяких пацієнтів тактика спостереження може бути виправданою. При цьому слід враховувати тяжкість тромбоцитопенії, додаткові супутні захворювання, використання антикоагулянтів або антитромбоцитарних препаратів, потребу у процедурах в майбутньому і вік пацієнта. Дорослим із вперше діагностованою ІТП та кількістю тромбоцитів $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$, які не мають симптомів або мають мінімальні кровотечі зі слизових оболонок і шкіри, експерти ASH рекомендують активне спостереження без лікування КС (сильна рекомендація). У пацієнтів з кількістю тромбоцитів на нижньому рівні цього порогу або з додатковими супутніми захворюваннями, які приймають антикоагулянти чи антиагреганти, у майбутньому планують хірургічні втручання, а також у хворих літнього віку (понад 60 років) лікування КС може бути доцільним. У дорослих із вперше діагностованою ІТП та кількістю тромбоцитів $<20 \times 10^9/\text{л}$, які не мають симптомів або мають незначні кровотечі зі слизових оболонок і шкіри, передбачається госпіталізація, а не амбулаторне лікування (умовна рекомендація). У дорослих із кількістю тромбоцитів $\geq 20 \times 10^9/\text{л}$, які не мають симптомів або мають незначні кровотечі зі слизових оболонок і шкіри, фахівці ASH пропонують амбулаторне лікування, а не госпіталізацію (умовна рекомендація). Госпіталізація може бути корисною для пацієнтів із резистентністю до лікування, при наявності соціальних факторів, невпевненості щодо правильності діагнозу, наявності тяжкої супутньої патології, яка супроводжується високим ризиком розвитку кровотечі, вираженими кровотечами зі слизових оболонок. Пацієнтів, яких не госпіталізують, має спостерігати гематолог протягом 24-72 год з моменту встановлення діагнозу або рецидиву захворювання. У дорослих із вперше діагностованою ІТП експерти ASH рекомендують не застосовувати тривалий курс (>6 тижнів, включаючи лікування та зменшення кількості) преднізолону, а також віддавати перевагу короткому курсу (≤ 6 тижнів; сильна рекомендація). Дорослим із вперше діагностованою ІТП слід вводити

преднізолон (0,5-2,0 мг/кг маси тіла на день) або дексаметазон (40 мг на день протягом 4 днів) як тип КС для початкової терапії (умовна рекомендація). У дорослих із вперше діагностованою ІТП ASH рекомендує застосовувати для початкової терапії лише КС, а не ритуксимаб і КС (умовна рекомендація). Пацієнтам, у яких не досягнута відповідь на лікування КС, як друга лінія терапії пропонується спленектомія, введення агоністів рецепторів тромбопоєтину (ТРО-РА) та ритуксимабу.

На підставі даних порівняльного дослідження ефективності різних методів лікування колегія ASH розробила такі доказові настанови. У дорослих із персистуючою понад ≥ 3 міс ІТП, що залежить від КС, або пацієнтів, у яких не досягнута відповідь на КС і заплановане лікування ТРО-РА, ASH рекомендує застосовувати ельтромбопаг або роміплостим (умовна рекомендація). У дорослих з ІТП, яка залежить від КС, тривалістю ≥ 3 міс або без відповіді на лікування КС ASH пропонує проведення спленектомії або призначення ТРО-РА (умовна рекомендація). За можливості спленектомію слід відкласти щонайменше на 1 рік після встановлення діагнозу через можливість спонтанної ремісії протягом 1 року. У дорослих з ІТП, яка залежить від КС, тривалістю ≥ 3 міс або без відповіді на застосування КС експертна група пропонує ритуксимаб, а не спленектомію (умовна рекомендація), ТРО-РА, а не ритуксимаб (умовна рекомендація).

Кожен з методів лікування другої лінії може бути ефективним, тому підбір препаратів має бути індивідуальним з урахуванням тривалості ІТП, частоти епізодів кровотеч, що вимагають госпіталізації, супутніх захворювань, віку, дотримання прийому ліків, медичної та соціальної підтримки, цінностей та уподобань пацієнта, вартості та доступності лікування (С. Neunert et al., 2019).

Оскільки патологія є рідкісною, основною проблемою всіх рекомендацій щодо ІТП є недостатня кількість інформації про хворобу, невелика кількість порівняльних досліджень щодо різних методів лікування та оновлених даних про старі методи, а через відсутність патофізіологічних відмінностей між стадіями хвороби до кінця не зрозуміло, коли треба розпочинати терапію. Майже всі світові рекомендації засновані на думці експертів (рівень доказовості С), в настановах ASH тільки 2 сильні рекомендації.

Безумовно, КС є стандартною початковою першою лінією терапії для пацієнтів із вперше діагностованою ІТП. Хоча лікування є ефективним в більшості пацієнтів, наявний ризик розвитку ускладнень, зумовлених застосуванням гормональних препаратів, які залежать від дози та тривалості їх прийому. Пульс-терапія дексаметазоном може «працювати» швидше за преднізолон, проте частіше викликає побічні ефекти з боку центральної нервової системи. У невеликої кількості пацієнтів може бути доцільним тривале введення преднізолону в дозі ≤ 5 мг/добу, у більшості пацієнтів ≤ 10 мг/добу при рівні тромбоцитів $>30 \times 10^9/\text{л}$. Тривалість лікування КС — до 6 тижнів. Немає переваг раннього призначення ритуксимабу. Внутрішньовенне введення імуноглобуліну (в/в Ig) або анти-D імуноглобуліну може розглядатися як перша лінія терапії при тяжких кровотечах.

Необхідно забезпечити належний моніторинг стану пацієнтів, які отримують КС, через можливі побічні ефекти: артеріальну гіпертензію, гіперглікемію, розлади сну та настрою, розлади з боку шлунка, глаукому, міопатію та остеопороз. Побічна дія у різних КС має деякі особливості: дексаметазон частіше спричиняє розлади центральної нервової системи, метилпреднізолон — порушення

Продовження на стор. 16.

Визначення термінів у рекомендаціях ASH (2019) при ІТП (С. Neunert, 2019)

Залежна від кортикостероїдів ІТП — постійна потреба у застосуванні преднізолону >5 мг/добу (чи еквівалент кортикостероїдів) або частих курсів кортикостероїдів для підтримання кількості тромбоцитів $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$ та/або для уникнення кровотечі

Тривала відповідь — кількість тромбоцитів $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$ і збільшення її принаймні у два рази від початкового рівня через 6 міс

Рання відповідь — кількість тромбоцитів $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$ і принаймні подвоєння її від початкового рівня через 1 тиждень

Початкова відповідь — кількість тромбоцитів $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$ і збільшення її принаймні у два рази від початкового рівня через 1 міс

Вперше діагностована ІТП — тривалість ІТП <3 міс

Персистуюча ІТП — тривалість ІТП 3-12 міс

Хронічна ІТП — тривалість ІТП >12 міс

Ремісія — кількість тромбоцитів $>100 \times 10^9/\text{л}$ протягом 12 міс

Сучасні підходи до діагностики та терапії імунної тромбоцитопенії у дорослих і дітей

Продовження. Початок на стор. 15.

вуглеводного обміну й артеріальну гіпертензію, преднізолон — шлунково-кишкову кровотечу (С.Н. Tarantino, 2009).

КС і в/в Ig забезпечують відповідь з боку рівня тромбоцитів у більшості пацієнтів протягом декількох днів, хоча різні критерії частоти відповіді в дослідженнях ускладнюють проведення прямого порівняння між різними видами терапії. Незважаючи на хорошу початкову відповідь, частота стійкої відповіді на використання КС залишається недостатньою. При призначенні повторних циклів терапії КС у спробі досягти або підтримати відповідь з боку рівня тромбоцитів шкода від побічних реакцій може переважити користь від лікування. При неефективності КС у дорослих залучається друга лінія лікування, що включає спленектомію, введення азатиоприну, циклоспорину А, циклофосфаміду, даназолу, дапсону, мікофенолату мофетилу, ритуксимабу та ТРО-РА.

На 2011 р. було зареєстровано щонайменше 17 досліджень лікування ритуксимабом у дітей і дорослих з ІТП. У дослідженні V.L. Patel (2012) у 26% дітей та 21% дорослих із хронічною ІТП, які отримували монотерапію ритуксимабом у стандартних дозах, підтримувалася відповідь без лікування протягом щонайменше 5 років без значної токсичності. Статистичний аналіз тривалості відповіді з боку рівня тромбоцитів на комбіновану терапію ритуксимабом у дозі 375 мг/м² площі поверхні тіла по 4 інфузії щотижня одночасно з трьома 4-денними циклами дексаметазону по 28 мг/м² через кожні 14 днів з максимальною добовою дозою 40 мг (R + 3Dex) показав, що 44% пацієнтів, які отримували таке лікування, мали довготривалу відповідь понад 5 років після лікування. Жінки мали краще прогнозований довгостроковий результат, ніж чоловіки. Ритуксимаб та три цикли дексаметазону забезпечували відповідь, подібну до такої після спленектомії, у жінок та осіб із тривалістю ІТП менш ніж два роки (J.B. Bussel et al., 2014).

До ТРО-РА, схвалених для лікування ІТП, належать роміплостим та ельтромбопаг. В Україні з групи ТРО-РА доступний тільки ельтромбопаг. Ельтромбопаг — непептидний ТРО-міметик із невеликою молекулярною масою 442,5 d, який зв'язується з трансмембранним доменом рецепторів ТРО людини та індукує фосфорилування рецепторів ТРО з подальшою активацією шляхів JAK2, STAT5, PI-3-кінази та MAP-кінази, але з меншою інтенсивністю, ніж ТРО. Його призначають щодня перорально у формі таблеток (D.J. Kuter, 2010).

У відкритому дослідженні EXTEND оцінювали безпеку та ефективність тривалого лікування ельтромбопагом хронічної/стійкої ІТП у дорослих. Для 302 включених пацієнтів середня тривалість лікування препаратом становила 2,37 року. Введення ельтромбопагу сприяло підвищенню середнього рівня тромбоцитів до 50×10⁹/л або більше протягом 2 тижнів. Загалом 85,8% пацієнтів досягли відповіді (кількість тромбоцитів ≥50×10⁹/л принаймні 1 раз за відсутності терапії порятунку), а 52,0% хворих — тривалої відповіді 25 тижнів або довше. Частота симптомів кровотечі зменшилася з 57% на початку лікування до 16% через 1 рік терапії. 14% пацієнтів вийшли з дослідження через несприятливі явища (гепатобіліарна дисфункція, катаракта, тромбоз глибоких вен, інсульт, головний біль, мієлофіброз). У хворих із кількістю тромбоцитів <15×10⁹/л, більшою кількістю застосованих попередньо методів лікування, включаючи спленектомію, ефект від лікування ельтромбопагом був дещо нижчим (R.S.M. Wong, 2017).

Мікофенолату мофетил (МФМ) є антипроліферативним імунодепресантом. Це препарат того самого класу, що й азатиоприн, хоча справляє більш вибірково дію і часто використовується як стероїдозберігаючий засіб, особливо при аутоімунних захворюваннях, включаючи ІТП, і в трансплантології. Протягом багатьох років МФМ був варіантом другої лінії лікування при хронічній ІТП. У британському ретроспективному дослідженні за участю 46 хворих із первинною та вторинною ІТП, третина з яких мала вірусасоційоване захворювання, 52% респондентів досягли відповіді, а 33% — повної відповіді на стандартну дозу МФМ 1 г/добу. Загалом препарат добре

переноситься. Серед небажаних явищ — рідкісні випадки фатальних інфекцій, прогресивної мультифокальної лейкоенцефалопатії. МФМ не використовують у період вагітності, він може бути менш ефективним при вірусасоційованій ІТП (А. Taylor et al., 2015).

До хірургічних методів лікування при хронічній ІТП належить спленектомія. Її основними перевагами є висока ймовірність досягнення тривалої ремісії у пацієнтів, невисока вартість порівняно з лікуванням сучасними препаратами, ймовірність відновлення відповіді на лікування лікарськими засобами, лише у 10% хворих відмічається рефрактерність. Попри потенційну ефективність цей метод все рідше використовується у дорослих пацієнтів у США та Європі у зв'язку з наявністю альтернативних варіантів терапії та можливим розвитком несприятливих явищ. Найвідомішим віддаленим ускладненням спленектомії є так званий OPSI-синдром (overwhelming post splenectomy infection), що характеризується тяжкими інфекціями з масивною бактеріємією. Останнім часом визнано, що потенційними небажаними наслідками після зазначеного втручання є тромбози та злоякісні новоутворення. Підвищений ризик розвитку судинних ускладнень стосується як венозної, так і артеріальної системи кровообігу (атеротромбоз, венозний тромбоз, легенева гіпертензія, кардіоваскулярні події). Через ці віддалені ризики показання та терміни спленектомії обговорюються в медичній спільноті (S. Crary, G. Buchanan, 2009; S.Y. Kristinsson, 2014). За можливості спленектомію відкладають на 12–24 міс; перед операцією необхідна аспірація/біопсія кісткового мозку, рекомендується належна імунізація хворих, обов'язкове інформування пацієнтів про побічні ефекти лікування; перевага надається лапароскопічному методу втручання.

При неефективності другої лінії терапії ІТП перед призначенням альтернативних стратегій третьої лінії необхідно оцінити показання до лікування, переглянути діагноз (можлива аспірація і/або біопсія кісткового мозку), оцінити переваги для пацієнта, доцільність спленектомії, розглянути участь хворих у клінічних дослідженнях, врахувати, що синергізм дії препаратів може сприяти зниженню дози КС. Оскільки послідовність ліній терапії не вивчалася у великих дослідженнях, спроби змінити цю послідовність та методи лікування можуть бути ефективними. При виборі варіанта терапії необхідно враховувати уподобання пацієнтів: їх страх і занепокоєння при зниженні рівня тромбоцитів та сприйняття цього факту, толерантність до незначних кровотеч, рівень активності, ставлення до тривалого лікування, бажання уникнути введення КС або спленектомії. Думка пацієнта має бути пріоритетною у прийнятті клінічних рішень.



Про сучасні підходи до ведення ІТП у дітей розповіла **завідувачка кафедри педіатрії № 2 Харківського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор Наталія Іванівна Макеєва.**

— Якщо проаналізувати еволюцію підходів щодо діагностики ІТП, то виявиться, що вони не зазнали істотних змін протягом останнього століття. У 1939 р. Egerton Elliot написав, що цей «діагноз може бути встановлено лише шляхом виключення інших чинників, які викликають пурпур». ASH у настановах 2011 р. також задекларувало, що діагноз ІТП встановлюється шляхом виключення інших причин тромбоцитопенії (С. Neunert et al., 2011). У 2019 р. вийшли оновлені керівні принципи ASH щодо підходів до ведення ІТП у дорослих і дітей, які включали тактику спостереження, застосування КС, в/в Ig, анти-D імуноглобуліну, ритуксимабу, спленектомії та ТРО-РА.

У дітей із вперше діагностованою ІТП за відсутності кровотеч або з мінімальними кровотечами експерти ASH рекомендують використовувати тактику спостереження, а не КС (умовна рекомендація). Дітям з уперше діагностованою ІТП, у яких відсутні кровотечі або наявні незначні кровотечі, показана тактика спостереження проти в/в Ig або анти-D імуноглобулін (сильна рекомендація). У разі вперше діагностованої ІТП та незагрозливих для

життя кровотеч зі слизових оболонок та/або погіршення якості життя ASH пропонує преднізолон у дозі 2–4 мг/кг щодня, максимум 120 мг на день, протягом 5–7 днів проти дексаметазону 0,6 мг/кг на день, максимум 40 мг на день, протягом 4 днів (умовна рекомендація). У дітей із вперше діагностованою ІТП із незагрозливими для життя кровотечами зі слизових оболонок та/або погіршенням якості життя рекомендовано курс КС 7 днів або менше. При вперше діагностованій ІТП із незагрозливими для життя кровотечами зі слизових оболонок та/або погіршенням якості життя більш доцільним є застосування КС, а не в/в Ig чи анти-D імуноглобуліну. У дітей з ІТП, у яких не досягнута відповідь на першу лінію терапії, наявні незагрозливі для життя кровотечі зі слизових оболонок та/або погіршення якості життя, ASH пропонує використовувати ТРО-РА замість ритуксимабу (умовна рекомендація). У разі ІТП без загрозливих для життя кровотеч зі слизових оболонок та/або погіршення якості життя та відповіді на першу лінію терапії ASH рекомендує ТРО-РА проти спленектомії (умовна рекомендація). У дітей з ІТП без загрозливих для життя кровотеч зі слизових оболонок та/або погіршення якості життя і відповіді на першу лінію лікування ASH пропонує замість спленектомії використовувати ритуксимаб (умовна рекомендація; С. Neunert et al., 2019). Отже, для ведення дітей, у яких не отримана відповідь на першу лінію лікування, пріоритет слід надавати ТРО-РА.

Безпеку й ефективність застосування ельтромбопагу у дітей із хронічною ІТП вивчали у рандомізованих багатоцентрових плацебо-контрольованих дослідженнях RETIT та RETIT2. Учасниками стали пацієнти віком 1–17 років із кількістю тромбоцитів <30×10⁹/л, підтвердженою хронічною ІТП протягом принаймні 1 року, у яких не досягнута відповідь щонайменше на один попередній курс терапії ІТП або стався рецидив під час такої терапії та які раніше не отримували ТРО-РА. Діти були розподілені на 3 групи за віком (12–17 років, 6–11 років, 1–5 років) перед рандомізованим розподілом у співвідношенні 2:1 для прийому ельтромбопагу або плацебо впродовж 13-тижневого подвійного сліпого періоду. Пацієнтів, які закінчили подвійний сліпий період, включили у 24-тижневий відкритий період лікування, коли всі вони отримували ельтромбопаг. Первинною кінцевою точкою дослідження RETIT2 була стійка відповідь, визначена як частка осіб, які отримували ельтромбопаг і досягли кількості тромбоцитів ≥50×10⁹/л протягом щонайменше 6 з 8 тижнів з 5-го по 12-й тиждень під час подвійної сліпої рандомізованої фази при відсутності резервної терапії. За даними дослідження, під час застосування ельтромбопагу 40% пацієнтів досягли первинної кінцевої точки. Препарат сприяв підвищенню рівня тромбоцитів у крові в усі періоди спостереження, зниженню частоти виникнення кровотеч з 71% на початковому етапі до 13% під час відкритого періоду, зниження потреби у резервній терапії з 19% спочатку до 13% під час відкритого періоду, зменшення дози базових препаратів для лікування ІТП у 52% дітей на початковому рівні. Загалом ельтромбопаг характеризувався хорошою переносимістю та безпекою. Побічні ефекти, які частіше виникали у разі прийому ельтромбопагу, ніж плацебо, включали назофарингіт (17%), риніт (16%), інфекції верхніх дихальних шляхів (11%) та кашель (11%). Серйозні побічні явища мали місце у 8% пацієнтів, які отримували ельтромбопаг, та 14% дітей, які приймали плацебо. Підвищення рівня аспартатамінотрансферази/аланінамінотрансферази було найпоширенішим небажаним явищем, що призводило до припинення застосування досліджуваного препарату. Про випадки тромбоемболічних подій або злоякісних захворювань системи крові не повідомлялося (J.D. Grainger, 2015).

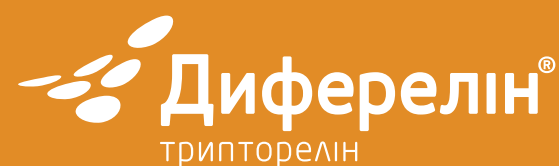
Фармакотерапія при ІТП у дорослих і дітей має переваги порівняно з хірургічним лікуванням протягом 12–24 міс. Застосування ТРО-РА має переваги над ритуксимабом. Недоцільно чекати хронічної фази ІТП для застосування ТРО-РА, ритуксимабу. При обмеженні ресурсів допускається використання старих методів лікування (МФМ, азатиоприн). Необхідно переглядати діагноз та оцінювати показання до призначення препаратів перед кожною лінією лікування з врахуванням уподобань пацієнтів.

Підготувала **Вікторія Бандалетова**

Більше матеріалів
тут:



Діяти разом, щоб досягти мети



Скорочена Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Диферелін® 11,25 мг

Склад: *діюча речовина:* трипторелін; 1 флакон містить триптореліну памоат, що відповідає триптореліну 11,25 мг; допоміжні речовини: D, L-лактид когліколід полімер, маніт (Е 421), натрію кармелоза, полісорбат 80. **Лікарська форма.** Порошок та розчинник для суспензії для ін'єкцій (внутрішньом'язових або підшкірних) пролонгованого вивільнення. **Основні фізико-хімічні властивості.** Порошок є пухкою злегка жовтуватою масою. **Загальні характеристики відновленої суспензії:** гомогенна суспензія. Розчинник: безбарвний, прозорий розчин. **Фармакотерапевтична група.** Аналоги гонадотропін-рилізінг-гормону. Код АТХ L02A E04. **Фармакологічні властивості.** **Фармакодинаміка.** Трипторелін – синтетичний декапептид, аналогічний натуральному гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ). **Клінічні характеристики.** **Показання.** Рак передміхурової залози. Лікування місцево-поширеного або метастатичного раку передміхурової залози. Лікування високоризикованого локалізованого або місцево-поширеного раку передміхурової залози у поєднанні з радіотерапією (див. розділ «Фармакодинаміка»). Сприятливий результат лікування є більш виражений та спостерігається частіше, якщо раніше пацієнт не отримував будь-якої іншої гормональної терапії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до ГнРГ або до будь-якої з допоміжних речовин. Період вагітності або годування груддю. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** При застосуванні триптореліну разом з лікарськими засобами, які модифікують секрецію гіпофізарних гонадотропних гормонів, необхідно дотримуватися застережних заходів, а також рекомендується проведення ретельного контролю за гормональним рівнем. **Особливості застосування.** Застосування агоністів ГнРГ може викликати зниження мінеральної щільності кісткової тканини. Попередні дані показують, що у чоловіків застосування бісфосфонату разом з агоністом ГнРГ може знизити втрату мінеральної щільності кісткової тканини. Особливу увагу необхідно приділяти пацієнтам з додатковими факторами ризику захворювання на остеопороз (такими як зловживання алкоголем, куріння, тривале лікування препаратами, що спричиняють зниження мінеральної щільності кісткової тканини, наприклад, протисудомними засобами або кортикостероїдами, спадкова схильність до захворювання на остеопороз, недостатність харчування). **Спосіб застосування та дози. Дозування.** Рак передміхурової залози: одна внутрішньом'язова або підшкірна ін'єкція Дифереліну® (11,25 мг) через кожні 3 місяці. При лікуванні високоризикованого локалізованого або місцево-поширеного гормонозалежного раку передміхурової залози, коли лікарський засіб застосовують як супутню терапію та після радіотерапії, клінічні дані продемонстрували, що радіотерапія з подальшою тривалою антиандрогенною терапією є більш прийнятною, ніж радіотерапія з подальшою короткочасною антиандрогенною терапією (див. розділ «Фармакодинаміка»). Тривалість антиандрогенної терапії, рекомендована протоколами лікування пацієнтів з високоризикованим локалізованим або місцево-поширеним раком передміхурової залози, які проходять радіотерапію, становить 2-3 роки. Пацієнтам з метастатичним кастраційно-резистентним раком передміхурової залози, які не проходили хірургічну кастрацію та отримують агоніст ГнРГ, наприклад трипторелін, і для яких лікування абіратерону ацетатом як інгібітором біосинтезу андрогенів або ензалутамідом як інгібітором функції рецепторів андрогенів є прийнятним, терапію агоністом ГнРГ слід продовжувати. **Побічні реакції.** Загальна переносимість у чоловіків – див. розділ «Особливості застосування». У зв'язку з тим, що пацієнти з місцево-поширеним чи метастатичним гормонозалежним раком передміхурової залози зазвичай є особами літнього віку та мають інші захворювання, які часто зустрічаються у пацієнтів цієї вікової групи, більш ніж у 90% хворих, що брали участь у клінічних дослідженнях, спостерігалися небажані явища та нерідко було складно дати оцінку причинно-наслідковому зв'язку. Згідно з результатами лікування іншими агоністами ГнРГ або після хірургічної кастрації, побічні реакції, що спостерігаються найчастіше та пов'язані з терапією триптореліном, виникали внаслідок очікуваної фармакологічної дії. Ці ефекти включали припливи та зниження лібідо. За винятком імуноалергічних реакцій (рідко) та реакцій у місці ін'єкції (<5%), усі побічні явища відомі як такі, що пов'язані зі змінами рівнів тестостерону. **Термін придатності.** 3 роки. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С у недоступному для дітей місці. Вводити лікарський засіб одразу після його відновлення. **Упаковка.** 1 флакон з порошком у комплекті з розчинником по 2 мл (маніт (Е 421), вода для ін'єкцій) в ампулі, 1 шприцом для одноразового використання та трьома голками (у блістерній упаковці) в коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. Виробник. ІПСЕН ФАРМА БІОТЕК/IPSEN PHARMA BIOTECH. **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** Парк д'актівіте дю Плато де Сінь, департаментська дорога № 402, 83870 СІНЬ, Франція.

Реєстраційне посвідчення: UA/9454/01/01, зміни внесені наказом МОЗ № 1980 від 28.08.2020.

Інформація про лікарський засіб для застосування у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.

№DIP-UA-000166

ТОВ Іпсен Юкрейн Сервісіз, вул. Дегтярівська, 27-Т, Київ, Україна, 04119; телефон/факс: +38(044) 502-65-29; www.ipsen.ua.



Андрогендеприваційна терапія у лікуванні хворих на місцево-поширений і метастатичний рак передміхурової залози

Андрогендеприваційна терапія (АДТ) є основним методом лікування хворих на місцево-поширений і метастатичний рак передміхурової залози (РПЗ). Вона спрямована на зниження продукції тестостерону до рівня, що відповідає такому після хірургічної кастрації. Однак, порівняно з останнім методом, АДТ не становить такої психологічної травми для пацієнта. Одним із найпоширеніших напрямів АДТ є застосування агоністів гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ), які демонструють ефективність і безпеку у лікуванні РПЗ. Наявні препарати із пролонгованим вивільненням, які застосовуються один раз на 1, 3 та 6 місяців, що зручно для пацієнта та дозволяє підтримувати кастраційний рівень тестостерону протягом тривалого періоду.

Епідеміологія РПЗ

РПЗ є найпоширенішим типом раку у чоловічого населення Європи та Великої Британії. За даними Асоціації з дослідження раку Великої Британії, у різних європейських країнах рівень захворюваності коливається в межах 25-193 на 100 000 населення. За даними Національного інституту раку, у США рівень захворюваності на РПЗ складає 138 на 100 000 населення. У багатьох країнах рівень захворюваності на РПЗ помітно зріс, зокрема, у Великій Британії за 1979-2012 рр. цей показник підвищився на 147%. Однією з причин такого зростання є підвищення частоти ранньої діагностики хвороби за допомогою визначення рівня простатичного специфічного антигену (ПСА). Як результат ранньої діагностики — з 1970-х рр. значно зросла довготривала виживаність пацієнтів з РПЗ — із 25 до близько 80% (P. Cornford et al., 2018; J. Ferlay et al., 2013).

За даними бюлетеня № 22 Національного канцер-реєстру «Рак в Україні 2019-2020», рівень захворюваності на РПЗ становить 16,1 на 100 000 населення (34,6 на 100 000 чоловічого населення). Слід зазначити, що велику кількість нових випадків РПЗ виявляють на пізніх стадіях хвороби (I стадія — у 0,3%, II — у 36,6%, III — у 18,4%, IV стадія — у 30,1%), що дещо відрізняється від світової тенденції.

Вплив на андрогеновий сигнальний шлях у лікуванні РПЗ

РПЗ переважно є гормонозалежною пухлиною. Розуміння механізму андрогенового сигнального шляху, його ролі в рості клітин і виявлення вразливих точок для маніпуляцій є важливим для розроблення фармакологічних методів лікування РПЗ. Ініціація секреції тестостерону відбувається в гіпоталамусі за рахунок вивільнення ГнРГ з подальшим зв'язуванням і стимуляцією у передній частці гіпофіза ГнРГ-рецепторів, що спричиняють вивільнення лютеїнізуючого та фолікуло-стимулюючого гормонів. Лютеїнізуючий гормон (ЛГ) стимулює рецептори на клітинах Лейдіга в яєчках, що індукує секрецію тестостерону. Пригнічення осі гіпоталамус — гіпофіз — гонади є механізмом, за допомогою якого агоністи й антагоністи ГнРГ знижують рівень тестостерону в крові (C. Grundker et al., 2017; рис.). Інгибування секреції гормонів, що беруть участь у стимуляції синтезу тестостерону, є точкою прикладання новітніх методів лікування. Фінальні етапи біосинтезу

включають ферменти 17 α -гідроксилазу та С17,20-ліазу, які перетворюють попередники: прегненолон у слабший андроген — дегідроепіандростерон, а прогестерон — в андростендіон. Ці ферменти зазвичай містяться в яєчках і надниркових залозах, однак деякі клітини РПЗ також можуть їх синтезувати і виробляти тестостерон поза контролем нормальних механізмів регуляції. Інгибування цих ферментів також запобігає синтезу тестостерону. Крім того, андрогеновий сигнальний шлях може безпосередньо пригнічуватися молекулами антиандрогенів, які перешкоджають зв'язуванню андрогену з його рецепторами.

У здорових чоловіків андрогени тестостерон та дигідротестостерон є важливими для виживання клітин і нормальної функції передміхурової залози (G. Wilding et al., 1992). Однак клітини РПЗ здійснюють надмірну активацію андрогенового сигнального шляху, що призводить до неконтрольованої проліферації пухлинних клітин (Z. Culig et al., 2014). Накопичені докази того, що гормони чинять безпосередній вплив на розміри та функцію передміхурової залози, а андрогени стимулюють розвиток РПЗ, стали підставою для розроблення АДТ, яка до сьогодні є основним методом лікування місцево-поширеного та метастатичного РПЗ. Оригінальною формою АДТ є двобічна орхіектомія, яка залишається ефективним та економічно вигідним методом лікування, однак має такі недоліки, як психологічне травмування пацієнта та незворотність процесу. Тому золотим стандартом терапії запущеного РПЗ сьогодні є медикаментозна АДТ (E.D. Crawford et al., 2018).

За останні роки відбувся «науковий вибух» досліджень ефективності та ролі АДТ, накопичилося багато доказів того, що пригнічення активності тестостерону має велике значення у веденні пацієнтів з поширеним і метастатичним РПЗ. На основі досліджень щодо виживаності пацієнтів та продовження періоду без прогресування хвороби бажаним рівнем тестостерону при лікуванні РПЗ є 20 нг/дл (стандартний кастраційний рівень тестостерону — нижче 50 нг/дл). Більшість пухлин реагують на АДТ, проте при тривалій андрогеновій супресії деякі клітини стають рефрактерними — розвивається кастраційно-резистентний РПЗ, який визначають у разі вмісту ПСА >2 нг/мл при рівні тестостерону сироватки крові <50 нг/дл. При кастраційно-резистентному РПЗ відбувається реактивація сигнального андрогенового шляху за допомогою різних механізмів, зокрема продукції андрогенів наднирковими залозами та безпосередньо пухлинними клітинами, андрогенонезалежної активації сигнального шляху, за рахунок ампліфікації гена або гіперекспресії андрогенових рецепторів, конститутивно активних лігандонезалежних варіантів сплайсингу андрогенових рецепторів та посилення функціональних мутацій за участю домену, що зв'язує андрогеновий ліганд. Незважаючи на ці механізми, супресія тестостерону до кастраційного рівня залишається важливим методом лікування навіть при розвитку резистентності. Одним із проявів неоднорідності популяцій пухлинних клітин РПЗ є різний ступінь чутливості до андрогенів (L. Klotz et al., 2013). У середовищі

із низьким рівнем тестостерону пригнічується ріст андрогеночутливих клітин, що зумовлює потребу у проведенні ефективної АДТ, проте росту андрогенонечутливих клітин не можна запобігти.

З'являється все більше доказів того, що досягнення дуже низького рівня тестостерону протягом перших місяців АДТ, відсутність істотних тимчасових сплесків рівня тестостерону можуть бути асоційовані з кращими клінічними результатами, включаючи показники виживаності (M. Perachino et al., 2010; L. Klotz et al., 2015). Тому для АДТ важливо обирати лікарський засіб з найбільшим впливом на рівень тестостерону.

Агоністи й антагоністи ГнРГ

Агоністи й антагоністи ГнРГ стали одними з перших засобів для супресії андрогенового сигнального шляху у пацієнтів з РПЗ. Мішенню для цих препаратів є рецептори ГнРГ у передній частці гіпофіза. Постійна (не імпульсивна) присутність агоністів ГнРГ у сироватці крові супроводжується стимуляцією ГнРГ-рецепторів і тимчасовим різким підвищенням рівня ЛГ та тестостерону з подальшим пригніченням рецептора на 2-3-му тижні та зниженням рівня ЛГ, фолікуло-стимулюючого гормону (ФСГ) і пригніченням виділення тестостерону яєчками (B.A. Cooke et al., 1985). Амплітуда початкового підвищення рівня ЛГ і тестостерону залежить від базового рівня гормону: чим він вищий, тим більш вираженим буде підвищення (J.E. Damber et al., 2012). І навпаки — антагоністи ГнРГ конкурентно та зворотно зв'язуються з рецепторами ГнРГ і блокують їх, інгибуючи вивільнення ЛГ і тестостерону без початкового підвищення його рівня.

У клінічній практиці найбільш широко використовують саме агоністи ГнРГ, зокрема трипторелін (Диферелін®). Показаннями до застосування препарату Диферелін® є місцево-поширений або метастатичний гормонозалежний РПЗ, локальний або місцево-поширений РПЗ з високим ризиком прогресування (у поєднанні з променевою терапією), а також передчасне статеве дозрівання центрального генезу у дітей віком від 2 років. Трипторелін призначають пацієнтам у формі ацетатної або памоатної (також відомої як ембонатна) солі. Для зручності пацієнта та полегшення дотримання схеми лікування розроблені рецептурні

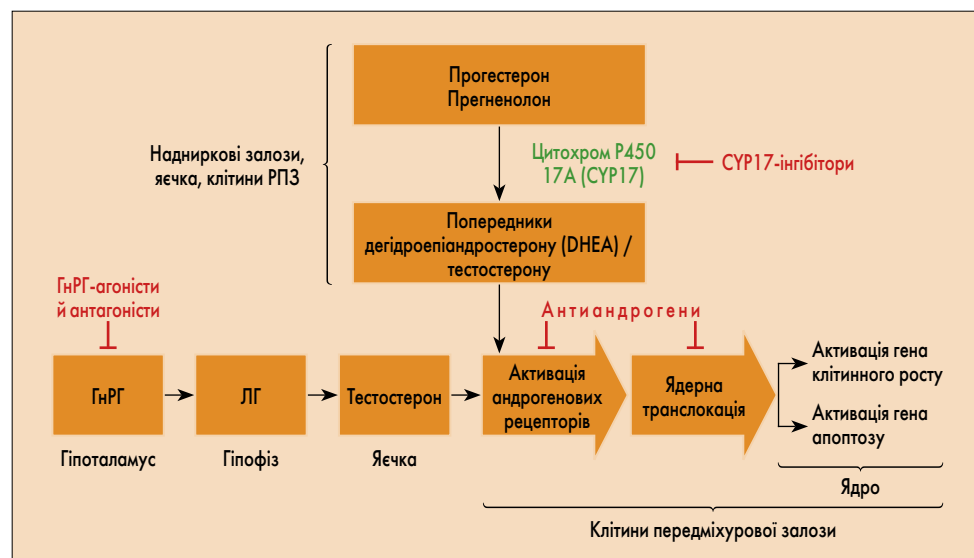


Рис. Механізми пригнічення андрогенового сигнального шляху

Продовження на стор. 20.

Андрогендеприваційна терапія у лікуванні хворих на місцево-поширений і метастатичний рак передміхурової залози

Продовження. Початок на стор. 19.

форми препарату з пролонгованим вивільненням: 1-місячні (3 або 3,75 мг), 3-місячні (11,25 мг) та 6-місячні (22,5 мг). Препарати триптореліну з пролонгованим вивільненням містять мікрочастинки декапептиду, що є біосумісними і біорозкладними кополімерами (полілактид-когліколід).

Фармакокінетика триптореліну

Після внутрішньовенного болюсного введення трипторелін розподіляється й елімінується печінкою та нирками згідно з моделлю з трьома відділеннями, що відповідає періоду напіввиведення із плазми крові 6; 45 та 180 хв. Одразу після внутрішньом'язового (в/м) введення триптореліну з пролонгованим вивільненням відбувається стимуляція продукції ЛГ і ФСГ, а далі — тестостерону. Результати дослідження біоеквівалентності свідчать про максимальне підвищення рівня тестостерону приблизно через 4 дні після введення триптореліну. На тлі постійного впливу триптореліну рівень тестостерону поступово знижується. Згідно з фармакодинамічною/фармакокінетичною моделлю E. Romero та співавт. (2012), у 95% пацієнтів зі стійкою концентрацією триптореліну (C_{min}), що перевищує 0,0609 нг/мл, утримувався кастраційний рівень тестостерону. Зазвичай трипторелін вводиться в/м. Через 1 місяць після одноразової ін'єкції 3-місячної форми препарату середній рівень триптореліну в сироватці крові був стабільним і становив 0,06 нг/мл протягом приблизно 12 тижнів (із середнім (стандартне відхилення) C_{max} 35,7 нг/мл (18,3 нг/мл) та C_{min} 0,063 нг/мл (діапазон 0,021-0,174 нг/мл); O. Bouchot et al., 1998). Одноразове в/м введення 6-місячної форми триптореліну памоату супроводжується C_{max} 40,0 нг/мл (діапазон 22,2-76,8 нг/мл; E.A. Lundstrom et al., 2009). Також доступні препарати триптореліну для підшкірного введення, що може бути альтернативним методом доставки лікарського засобу для деяких пацієнтів (наприклад для хворих, які мають підвищений ризик розвитку кровотечі через додатковий прийом антикоагулянтів). Ключові

фармакокінетичні параметри (C_{max} та C_{min}) при підшкірному введенні триптореліну памоату 11,25 мг (3-місячна форма) перебувають у тому ж діапазоні, що і при в/м введенні (O. Bouchot et al., 1998; T. Lebre et al., 2015).

Клінічна ефективність триптореліну

Значна кількість доказів підтверджує ефективність і безпеку триптореліну з тривалим вивільненням для лікування пацієнтів з місцево-поширеним неметастатичним або метастатичним раком передміхурової залози. Біохімічну ефективність АДТ оцінюють за рівнем тестостерону: традиційний поріг <50 нг/дл (<1,7 нмоль/л), однак більш бажаним є рівень 20 нг/мл. У японському дослідженні за участю 225 пацієнтів, яким виконали комбіновану андрогенову блокаду (медіана спостереження — 45,8 міс), порівнювали різні прогностичні маркери щодо загальної виживаності та виживаності без прогресування. Результати багаторежимного аналізу показали, що рівень тестостерону <20 нг/дл є найбільш значущим прогностичним маркером загальної виживаності хворих на РПЗ (S. Kamada et al., 2015). Рівень ПСА також можна застосовувати для оцінювання відповіді на лікування. Проте визначення рівня ПСА має багато обмежень: наприклад, мало точних прогностичних значень рівня ПСА, немає єдиної думки щодо величини або тривалості його зниження, які можна використовувати для встановлення відповіді на лікування, а кінетика ПСА має невелике значення у прийнятті клінічних рішень.

У дослідженні M. Shim та співавт. (2015), у якому порівнювали ефективність трьох різних агоністів ГнРЛ (гозереліну, триптореліну та лейпроліду) у 125 хворих на РПЗ, трипторелін забезпечив найкращий результат. Слід зазначити, що усі три режими були ефективними щодо зниження рівня тестостерону <20 нг/дл, однак найнижчий середній рівень тестостерону було досягнуто у пацієнтів, які отримували трипторелін ($p < 0,001$). Через 9 місяців лікування агоністами ГнРГ рівень тестостерону <10 нг/дл був досягнутий у 54,2% хворих, які отримували гозерелін,

у 86,4% — лейпролід та у 93,2% — трипторелін (M. Shim et al., 2019).

Ефективність 1-, 3- та 6-місячної форми триптореліну з пролонгованим вивільненням була продемонстрована у ретроспективному аналізі 9 досліджень із загальною кількістю хворих на запущений або метастатичний РПЗ 920 осіб віком 42-96 років. Первинною кінцевою точкою всіх досліджень було визначення рівня тестостерону в сироватці крові. «Успішним результатом лікування» вважалося досягнення порогового рівня тестостерону 20 нг/дл. У дослідженнях використовували різні форми триптореліну з пролонгованим вивільненням: 1-, 3- та 6-місячну. Результати аналізу показали, що через 1; 3; 6; 9 та 12 місяців лікування 79; 92; 93; 90 та 91% пацієнтів відповідно досягли порогового значення тестостерону 20 нг/дл. Рівень успіху лікування коливався в межах 80-92; 83-93 та 65-97% у пацієнтів, які отримували 1-, 3- та 6-місячну форму препарату з медіаною (міжквартильний діапазон) сироваткового значення тестостерону 2,9 (2,9-6,5); 5,0 (2,9-8,7) та 8,7 (5,8-14,1) нг/дл відповідно на кінець дослідження. Таким чином, у більшості пацієнтів з РПЗ, котрі отримують трипторелін, вдається досягти бажаного рівня тестостерону у сироватці крові (J. Breul et al., 2017).

Перші синтетичні агоністи ГнРГ, які були розроблені у 1970-х рр., потребували щоденних підшкірних ін'єкцій. Їм на зміну прийшли агоністи ГнРГ із пролонгованим вивільненням (1-, 3-, 6-місячні форми), які характеризуються такою ж ефективністю та профілем токсичності. У ключовому дослідженні 6-місячної форми триптореліну у 97,5% хворих на місцево-поширений і метастатичний РПЗ було досягнуто кастраційного рівня тестостерону через 29 днів після введення препарату, у 98,3% він підтримувався до 12 місяців (G.M. Keating, 2010; E.A. Lundstrom et al., 2009). Пацієнти обирають препарати тривалої дії, які мають низку переваг: потребують меншої кількості ін'єкцій, що відповідно супроводжується меншою кількістю місцевих реакцій (болю), кращою комплаєнтністю (E.D. Crawford et al., 2011). Крім того, використання 6-місячної форми триптореліну дозволяє пацієнтам

менше обмежувати свою щоденну діяльність, мати вищу якість життя та менше згадувати про хворобу (M. Fode et al., 2014; A. Khan et al., 2011; C. Schulman, 2007).

Ще одним аспектом проблеми є фінансовий тягар для системи охорони здоров'я загалом та кожного пацієнта зокрема. Зі збільшенням захворюваності на РПЗ зростає і навантаження на систему охорони здоров'я. Застосування 6-місячної форми триптореліну може зменшити навантаження на лікарів, витрати та покращити результати лікування порівняно з 1- та 3-місячними формами.

P. Cornford та співавт. (2018) провели ретроспективне неінтервенційне дослідження рутинної клінічної практики, у якому протягом 24 місяців прослідкували чіткий взаємозв'язок між застосуванням різних форм триптореліну із пролонгованим вивільненням та кількістю контактів пацієнта із системою охорони здоров'я (огляд пацієнта, проведення тесту на ПСА, безпосередня ін'єкція препарату). У дослідженні було включено 47 пацієнтів, котрі одразу розпочали лікування з прийому 6-місячної форми триптореліну, та 41 хворого, який отримував 1- або 3-місячну форму препарату протягом 12 місяців перед тим, як перейти на 6-місячну форму. Після переходу на 6-місячну форму триптореліну спостерігалось статистично значуще зменшення частоти оглядів пацієнтів (46,8%), ін'єкцій (46,8%) та тестів на ПСА (26,6%; усі — $p < 0,0001$). Загалом частота взаємодії хворого із системою охорони здоров'я істотно зменшилася (41,5%; $p < 0,0001$), також зменшилися і витрати на лікування. Через 12 місяців медіана рівня ПСА становила 1,30 нг/мл (23,50 нг/мл на момент встановлення діагнозу) для пацієнтів, котрі одразу отримували 6-місячну форму триптореліну, та 0,24 нг/мл (0,35 нг/мл на момент переходу) для осіб, які перейшли на інше лікування. Проблем із безпекою лікування не виявлено (P. Cornford et al., 2018).

Отже, застосування 6-місячної форми триптореліну є оптимальним рішенням для лікування хворих на місцево-поширений і метастатичний РПЗ, що дозволяє досягти кастраційного рівня тестостерону та є зручним для пацієнта.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала Ілона Цюпа



КОМЕНТАРІ ЕКСПЕРТІВ



Професор кафедри хірургії № 1 ДЗ «Дніпровський державний медичний університет», доктор медичних наук Роберт Миколайович Молчанов.

— Пролонговані форми агоністів ГнРГ відіграють важливу роль у лікуванні місцево-поширеного і метастатичного РПЗ. Як відомо, важливою умовою АДТ у хворих на РПЗ є підтримка постійного кастраційного рівня тестостерону в крові, що істотно впливає на час до прогресування або розвитку кастраційно-резистентної фази РПЗ.

Основними факторами, що компрометують цю умову, можуть бути порушення пацієнтом термінів введення препарату, правил його зберігання, приготування і введення, що позначається поняттям «порушення комплаєнсу». При застосуванні пролонгованих форм забезпечуються найкращі умови для дотримання комплаєнсу за рахунок зменшення кількості ін'єкцій, необхідності частих візитів до лікаря, зниження ризику виникнення небажаних явищ після введення препаратів. Використання цієї форми препаратів виправдане для певних схем лікування, коли показане тривале введення препарату з низькою імовірністю змін у плані лікування, а саме: постійна андрогенова блокада, ініціальний курс антиандрогенової терапії (6-7 міс) у пацієнтів з гормонально-наївним РПЗ, АДТ у пацієнтів, що одержують променеву терапію та після неї, осіб із кастраційно-резистентним РПЗ. Для першої ін'єкції

завжди бажано використовувати 1-місячне депо, щоб проконтролювати переносимість препарату пацієнтом. Для інтермітуючої терапії оптимальним є 3-місячне депо, тоді як для вищевказаних випадків комплаєнс більшою мірою досягається при використанні 6-місячних пролонгованих форм, у разі потреби комбінованих із 3-місячними. Особливої актуальності використання пролонгованих форм набуває під час пандемії COVID-19, коли часті відвідування лікувального закладу для чергової ін'єкції небажані.



Провідний науковий співробітник відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку (м. Київ), кандидат медичних наук Олег Анатолійович Войленко.

— АДТ залишається базисним методом лікування всіх форм РПЗ, починаючи з неметастатичного гормоночутливого, продовжується при появі метастазів і кастраційної рефрактерності та не відміняється до летального результату при метастатичній кастраційно-резистентній фазі. Серед переваг використання пролонгованих 6-місячних форм триптореліну у хворих на РПЗ слід відмітити, що така терапія дозволяє отримувати максимально ефективне лікування (з досягненням рівня тестостерону крові <20 нг/мл) із максимальною тривалістю ефекту при мінімальній кількості лікувальних процедур, забезпечуючи постійний низький рівень тестостерону за відсутності пікоподібних підвищень, що сприятливо впливає на виживаність пацієнтів.

Хвороба Гоше у практиці гематолога: рання діагностика та сучасні підходи до вибору ферментозамісної терапії

У клінічній практиці лікаря-гематолога можуть траплятися пацієнти з орфаними захворюваннями, зокрема хворобою Гоше. Рання діагностика цієї патології надзвичайно важлива, оскільки дозволяє своєчасно розпочати патогенетичну ферментозамісну терапію (ФЗТ) та запобігти розвитку незворотних уражень кісток і суглобів та інших життєво важливих органів.

Можливістю ознайомитися з останніми даними щодо діагностики та вибору ФЗТ у пацієнтів з хворобою Гоше стала XI науково-практична конференція з міжнародною участю «Перспективи діагностики та лікування гематологічних захворювань», на якій експерти з різних регіонів України, Ізраїлю, Італії, Угорщини, клініцисти й початківці обговорювали сучасні тенденції ведення пацієнтів.



З доповіддю «Хвороба Гоше в практиці гематолога: клінічні випадки, ефективність лікування іміглюцеразою» виступила доцент кафедри клінічної фармації Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, кандидат медичних наук Зоя Петрівна Мандзій.

— За даними Європейського комітету експертів із рідкісних захворювань, у світі наявні близько 8 тисяч орфаних нозологій. До них належить хвороба Гоше —

лізосомна хвороба накопичення. Патогенетично основною причиною розвитку захворювання є дефіцит кислої β -глюкозидази, що зумовлює накопичення глюкоцереброзиду в лізосомах тканинних макрофагів, з ураженням переважно селезінки, легень, печінки, кісток і кісткового мозку. Виділяють три типи хвороби Гоше, однак найчастіше зустрічається перший тип. Для нього не характерне первинне ураження центральної нервової системи, а перебіг супроводжується органомегалією, гематологічними порушеннями й ураженням кісткової тканини. Залежно від ступеня тяжкості захворювання дорослі пацієнти можуть скаржитися на загальну слабкість, біль у животі, кістках, зниження апетиту, менорагії та прояви гепатоспленомегалії, анемії та тромбоцитопенії. В окремих хворих також спостерігаються кісткові кризи, які виникають унаслідок гострої ішемії кісткової тканини та порушення кровообігу і супроводжуються виснажливим болем у кістках, гіперемією та лихоманкою. Демінералізація кісток може призводити до остеопенії/остеопору та патологічних переломів, а некроз скелетної тканини — до потреби у заміні суглоба. Тобто профілактика кісткових уражень є тим ключем, який дозволяє уникнути серйозних наслідків кісткової патології при хворобі Гоше (G. Marcucci et al., 2014).

Для лабораторного підтвердження хвороби Гоше слід виконати загальний аналіз крові (ЗАК), біохімічний аналіз крові (БАК) із визначенням активності аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини (ОЧП), стеральну пункцію, рентгенологічне дослідження кісткової тканини. Для остаточного підтвердження діагнозу необхідно визначити активність ферменту глюкоцереброзидази методом сухої плями крові (методика Dry Blood Spot, DBS), при її зниженні проводиться додаткова ДНК-діагностика у лабораторії в Австрії, що є повністю безкоштовною для пацієнтів. (Щоб отримати карту для взяття біоматеріалу з метою діагностики рідкісних захворювань, слід звернутися до представників ТОВ «Санофі-Авентіс Україна».)

Диференційну діагностику хвороби Гоше проводять від гострого лімфобластного лейкозу, неходжкінської лімфому, хронічного мієлоцитарного лейкозу, мієлофіброзу та інших гематологічних захворювань. Затримка діагностики може призвести до розвитку найбільш частих ускладнень: патологічних переломів, прогресуючого ураження печінки, хронічного болю у кістках, затримки росту, загрозливих для життя кровотеч, тяжких септичних ускладнень. Своєчасне встановлення діагнозу й належне лікування дозволяють знизити тяжкість хвороби та її негативний вплив на якість життя пацієнтів, а також запобігти розвитку незворотних ускладнень. Раннє встановлення діагнозу в дитячому віці є вкрай важливим, оскільки сьогодні доступна ефективна та безпечна терапія.

Лікування хвороби Гоше має симптоматичну (використання знеболюючих препаратів, бісфосфонатів, препаратів заліза, проведення ортопедичних операцій) та патогенетичну складові (ФЗТ та субстратзнижуюча терапія). Оптимальне лікування включає як специфічну патогенетичну терапію, так і симптоматичні методи та лікарські засоби.

Основою патогенетичної терапії є призначення аналога людського ферменту глюкоцереброзидази, отриманого за допомогою генно-інженерних технологій, — іміглюцерази. На фармацевтичному ринку України він представлений препаратом **Церезим® 400 ОД*** (ТОВ «Санофі-Авентіс Україна»). Метою такого лікування є запобігання розвитку незворотних уражень кісток, суглобів та інших життєво важливих органів (печінки, легень, нирок, селезінки), а також регресування або зменшення вираженості цитопенічного синдрому, зменшення розмірів селезінки й печінки (N.J. Weinreb et al., 2015). За даними N.J. Weinreb та співавт. (2006), іміглюцераза є препаратом вибору для патогенетичної терапії при хворобі Гоше, особливо в педіатричних пацієнтів та у вагітних. Дозу препарату визначають індивідуально для кожного пацієнта з урахуванням клінічних проявів захворювання. Стандартною схемою лікування є внутрішньовенне введення препарату **Церезим® 400 ОД** через кожні 2 тижні пожиттєво. Дітям лікарський засіб застосовують у дозі 60 ОД/кг маси тіла з інтервалом 2 тижні. Лікування в Україні стало доступним завдяки гуманітарній програмі Sanofi Genzyme та державній програмі. Ключовими завданнями терапії протягом 12-24 міс є зменшення розмірів внутрішніх органів (печінки, селезінки), покращення

гематологічних показників (підвищення рівня гемоглобіну та тромбоцитів), зменшення вираженості чи купірування болю у кістках і кісткових кризів, покращення якості життя.

За даними N.J. Weinreb та співавт. (2006), ФЗТ іміглюцеразою протягом 4 років у 196 пацієнтів супроводжувалося у 99% випадках відсутністю кісткових кризів, у 70% — зменшенням болю в кістках, у 92% — корекцією анемії, у 91% — реверсією гепатомегалії, у 79% — реверсією спленомегалії та у 80% — підвищенням кількості тромбоцитів. Отже, головною метою лікування препаратом **Церезим® 400 ОД** є забезпечення нормальної тривалості та якості життя пацієнтів з хворобою Гоше, а також зниження ризику розвитку клінічно значущих віддалених наслідків, таких як кісткові ускладнення.

Клінічний випадок 1

Хвора Н., 29 років. Скарги на загальну слабкість та запаморочення.

Анамнез. При огляді у дитячому віці виявлено блідість шкірних покривів, затримку психомоторного розвитку та деяке відставання в рості. Для подальшого обстеження дитину було госпіталізовано у дитяче гематологічне відділення клінічної лікарні м. Тернопіль.

Результати лабораторних та інструментальних досліджень. ЗАК: анемія середнього ступеня тяжкості, підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ); БАК: підвищення рівня АЛТ, АСТ; коагулограма: зниження протромбінового індексу, тромбінового часу та вмісту фібриногену; УЗД ОЧП: гепатоспленомегалія; стеральна пункція: виявлення клітин Гоше. Після направлення у Національну дитячу спеціалізовану лікарню (НДСЛ) «ОХМАТДИТ» МОЗ України (м. Київ) для уточнення діагнозу дитині було проведено цитологічне дослідження препарату кісткового мозку та визначено активність глюкоцереброзидази в лейкоцитах периферичної крові (відмічалось зниження активності ферменту).

Діагноз: хвороба Гоше 1 типу; гепатолієнальний синдром; синдром гіперспленізму; встановлений у 2002 р.

Лікування:

- препарат **Церезим® 400 ОД** у дозі 60 ОД/кг на одне введення;
- гепатопротектори;
- вітамінотерапія.

Уже після першого введення іміглюцерази стан дитини значно покращився за рахунок зменшення вираженості гепатолієнального синдрому, задишки. Сьогодні хвора Н. постійно отримує препарат **Церезим® 400 ОД** у підтримуючій дозі 40 ОД/кг двічі на місяць. Стан хворої задовільний, показники ЗАК у нормі, розміри печінки і селезінки значно зменшилися. Завдяки вчасному призначенню ФЗТ у пацієнтки не спостерігалися зміни з боку кісткової системи.

Варто пам'ятати й про важливість контролю ефективності ФЗТ, який включає моніторинг показників: ЗАК (1 раз на 1-3 міс), БАК (1 раз на 3-6 міс), визначення активності глюкоцереброзидази, сироваткової хітотріозидази, розмірів селезінки й печінки, оцінювання стану кісток і суглобів.

Клінічний випадок 2

Хвора Л., 28 років.

Анамнез. У дитячому віці — скарги на загальну слабкість, запаморочення, носові кровотечі та наявність петехіальних крововиливів на тілі. При огляді виявлено блідість шкірних покривів, петехіальні крововиливи по всьому тілі, деяке відставання в рості, гепатоспленомегалію. Для дообстеження була госпіталізована у дитяче гематологічне відділення клінічної лікарні м. Тернопіль.

Результати лабораторних та інструментальних досліджень. ЗАК: анемія тяжкого ступеня, тромбоцитопенія тяжкого ступеня, підвищення ШОЕ; БАК: підвищення рівня АЛТ, АСТ; коагулограма: зниження протромбінового індексу, тромбінового часу та вмісту фібриногену; УЗД ОЧП: гепатоспленомегалія; стеральна пункція: виявлені клітини Гоше. Для уточнення діагнозу дитині була направлена у НДСЛ «ОХМАТДИТ» в м. Київ, де проведено цитологічне дослідження препарату кісткового мозку та визначено активність цереброзидази в лейкоцитах периферичної крові (активність β -глюкозидази становила 1,58 при нормі 14,0 $\pm$ 1,0).

Діагноз: хвороба Гоше 1 типу; гепатолієнальний синдром; синдром гіперспленізму; нормохромна анемія тяжкого ступеня; тромбоцитопенія; діагноз встановлений у 2001 р.

Лікування:

- препарат **Церезим® 400 ОД** у дозі 60 ОД/кг на одне введення;
- гепатопротектори;
- вітамінотерапія;
- препарати заліза;
- переливання крові.

Після шестимісячного лікування стан пацієнтки значно покращився за рахунок зменшення проявів анемічного синдрому, задишки. Протягом всього життя хвора Л. постійно отримує ФЗТ препаратом **Церезим® 400 ОД**, гепатопротектори та періодично — препарати заліза. Останнім часом підтримуюча доза лікарського засобу **Церезим® 400 ОД** становить 30 ОД/кг. Стан

пацієнтки сьогодні задовільний: рівень гемоглобіну 120 г/л, тромбоцити 130 тис.; ознак гепатоспленомегалії немає; активність хітотріозидази зменшилася від 6630 нмоль/годхмл станом на 28.07.2014 р. до 3006 нмоль/годхмл 28.04.2017 р.

Таким чином, своєчасна діагностика хвороби Гоше дає можливість призначати необхідну ФЗТ та запобігти розвитку незворотних ускладнень із боку кісток і суглобів та інших органів і систем, а також покращити якість життя пацієнтів.



Завідувачка Центру орфаних захворювань НДСЛ «ОХМАТДИТ» МОЗ України (м. Київ), кандидат медичних наук Наталія Олександрівна Пічкур висвітлює тему вибору терапії при хворобі Гоше.

— ФЗТ — єдиний ефективний метод патогенетичного лікування хвороби Гоше в Україні. Сьогодні на фармацевтичному ринку України доступними лікарськими засобами є іміглюцераза (препарат **Церезим® 400 ОД**), велаглюцераза альфа та таліглюцераза альфа. Доза двох останніх препаратів для ферментозамісної терапії є стандартною, тоді як при застосуванні іміглюцерази дозу слід підбирати індивідуально, а після досягнення необхідного терапевтичного ефекту її можна зменшити. Препарат **Церезим® 400 ОД** можна призначати пацієнтам з хворобою Гоше 3 типу та вагітним. Іміглюцераза вважається найбільш вивченим препаратом для ФЗТ. Це особливо цінне, оскільки для детального вивчення засобу, що застосовується для лікування орфаних захворювань, необхідно дуже багато часу. На сьогодні накопичена велика доказова база, яка підтверджує безпеку іміглюцерази, у тому числі у вагітних.

Усі препарати ФЗТ, які використовуються для лікування хвороби Гоше, є біологічними препаратами та сприяють покращенню гематологічних показників (збільшують концентрацію гемоглобіну, підвищують кількість тромбоцитів), зменшують середній об'єм селезінки та печінки, сприяють нормалізації росту в педіатричних пацієнтів, зменшенню болю в кістках та зниженню рівня ключових біомаркерів тяжкості перебігу захворювання.

Вибір оптимальної терапії у пацієнтів із хворобою Гоше потребує в цілому розуміння клінічного перебігу орфанного захворювання, врахування різноманітності генотипів і фенотипів у популяції цих пацієнтів та знань щодо особливостей біологічних препаратів. Однак, на думку експертів Міжнародної експертної ради з орфаних метаболічних захворювань, засідання якої було проведено за підтримки ТОВ «Санофі-Авентіс Україна» 3 грудня 2020 р., біологічні лікарські засоби не є ідентичними через їхню складну структуру, складний процес біотехнологічного виробництва та різноманітність посттрансляційних модифікацій. Вирішальним моментом у питанні біоеквівалентності та взаємозамінності лікарських засобів є імуногенність. Проте довести біоеквівалентність біологічних лікарських засобів, які використовуються при рідкісних захворюваннях, майже неможливо. Тому не можна бути впевненим, що при зміні одного лікарського засобу на інший будуть досягнуті однакової терапевтичні ефекти і що така зміна буде безпечною. Таким чином, біологічні лікарські засоби не можна вважати взаємозамінними.

Отже, вибір терапії у пацієнтів з хворобою Гоше проводиться індивідуально для кожного пацієнта за участю лікарів різних спеціальностей, при цьому зміна терапії може проводитися тільки комісійно та за наявності медичних показань, до яких належать непереносимість лікарського засобу або неможливість досягти необхідних терапевтичних цілей при його використанні.

За даними S. Revel-Vilk та співавт. (2018), пацієнтів із рідкісними захворюваннями, такими як хвороба Гоше, має вести багатопрофільна група експертів з великим досвідом роботи з різноманітними клінічними проявами та потенційними супутніми захворюваннями. Автори також зазначають альтернативні методи лікування захворювання — субстратредукуючу терапію (епіглустат та міглустат), препарати для якої станом на 2021 р. в Україні не зареєстровані.

Тобто наявні біологічні лікарські засоби, що застосовуються у лікуванні хвороби Гоше, не є взаємозамінними, а заміна одного лікарського засобу на інший може проводитися тільки комісійно та за наявності відповідних медичних показань.

Таким чином, рання діагностика хвороби Гоше з урахуванням особливостей її клінічного перебігу дає можливість призначати відповідне патогенетичне лікування іміглюцеразою (препарат **Церезим® 400 ОД**, ТОВ «Санофі-Авентіс Україна»), що дозволяє повністю стабілізувати патологічний процес, зменшити вираженість змін у кістках і паренхіматозних органах, запобігти розвитку незворотних ускладнень та в цілому покращити якість життя пацієнтів.

Підготувала Ірина Неміш



*Лікарський засіб Церезим® 400 ОД, порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій по 400 ОД, зареєстрований в Україні. Р.П. № UA/8659/01/02. Наказ МОЗ № 1504 від 16.08.2018, зміни внесені наказом МОЗ № 938 від 14.05.2021.

Сучасний погляд на проблемні питання ДЕРМАТООНКОЛОГІЇ в Україні

Влітку пляжі озер, річок і морів наповнюються людьми, які ніжаться на сонці та засмагають. Але не слід забувати, що надмірний вплив сонячного випромінювання може мати негативні наслідки для здоров'я. Тому весна є ідеальним часом для того, щоб нагадати лікарям і їхнім пацієнтам про злоякісні новоутворення шкіри та їх профілактику. Ці та інші питання детально обговорювалися на II науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання дерматоонкології», яка відбулася 28-29 травня в онлайн-форматі. Організаторами заходу стали Національний інститут раку, комунікаційна платформа OncoHub та Ukrainian Society of Surgical Oncology (USSO). На конференції були представлені доповіді, що стосувалися сучасних уявлень про симптоми, діагностику, лікування, профілактику меланоми та немеланомних новоутворень шкіри. Дерматологи, онкологи, хірурги, лікарі суміжних спеціальностей мали змогу отримати якісні знання, що допоможуть вчасно виявити новоутворення шкіри та призначити раціональне лікування.

З вітальним словом виступив керівник науково-дослідного відділення пухлин шкіри та м'яких тканин Національного інституту раку (м. Київ), доктор медичних наук, професор Сергій Ігоревич Коровін. Він зазначив, що дерматоонкологія — це галузь сучасної онкології, що надзвичайно активно розвивається. Це зумовлено високим рівнем захворюваності, адже злоякісні новоутворення шкіри посідають друге місце в структурі онкологічної захворюваності. У галузі дерматоонкології зроблено чимало відкриттів, яким і присвячений цей захід.



Згодом С.І. Коровін представив доповідь на тему «Скринінг раку шкіри: чи має він сенс?».

— За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, у 2018 р. було зареєстровано 287 723 ви-

падки меланоми шкіри, померло 60 712 людей. 77,8% випадків меланоми у світі діагностують у Північній Америці та Європі, ця патологія більш характерна для білої раси. В Україні показники захворюваності на меланому у 2,5 разу нижчі, ніж у середньому в інших країнах Європи. У 2019 р. в нашій країні на обліку з цим діагнозом перебувало 26 160 хворих, це 2,5% від всіх онкологічних пацієнтів. Насторожує, що за 15 років в Україні рівень захворюваності на меланому зріс на 70%, а рівень смертності — на 15,3%. Основний приріст захворюваності спостерігається за рахунок старших вікових груп, а також збільшення діагностики локалізованих форм цієї патології. Більш ніж 60% усіх пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями шкіри мають високий ризик прогресування захворювання. Це призводить до того, що кумулятивна

5-річна виживаність в Україні дорівнює 52,8%, а в таких високорозвинених країнах, як Швеція, Швейцарія та інших, — більше ніж 80%. Водночас 5-річна виживаність пацієнтів з меланою ІА стадії становить 97%, а ПІС — всього 40%. Така залежність виживання пацієнта від стадії, на якій діагностують меланому, вказує на необхідність її скринінгу.

Скринінг — система первинного обстеження груп осіб без клінічних симптомів з метою виявлення певного захворювання, головним критерієм ефективності якого є зниження смертності після його впровадження в широке використання серед усього населення. На сьогодні доведена ефективність скринінгових програм при раку молочної залози, легені, шийки матки, товстої та прямої кишки. Стосовно їх ефективності щодо злоякісних новоутворень передміхурової залози, яєчника, шкіри та печінки досі тривають дискусії та додаткові дослідження.

З метою проведення скринінгу меланоми необхідно використовувати дерматоскопи з високим рівнем точності та специфічності. У сучасних умовах його можна проводити навіть із застосуванням телемедицини. Для цього необхідні: середній медичний персонал, що пройшов спеціальне навчання та працює під наглядом дерматологів, розроблені дерматологами рекомендації з отримання зображень і спеціальна камера з дерматологічним світлом та лінзами. Після отримання зображень діагноз має встановлювати винятково лікар-дерматолог. Для спостереження за змінами родимок створюють їх карту — MoleMap. Проте вартість всіх цих методик досить висока, а щоб виявити один випадок меланоми, необхідно обстежити щонайменше 20 тис. осіб.

У 2008-2009 р. у Німеччині була спроба запровадити скринінгові програми з діагностики меланоми. Це значно

збільшило захворюваність, але практично не вплинуло на рівень смертності, крім того, ці показники були зіставні з такими в країнах, у яких скринінг взагалі не проводили. Тому впровадження програм з діагностики меланоми залишається дискусійним питанням і його доцільність досі активно досліджується.



Заслужений лікар України, доктор медичних наук, професор Ольга Вадимівна Богомолець представила доповідь «День меланоми у світі та Україні».

— На сьогодні в Україні виявлено понад 1 млн онкологічних хворих, з них 188 298 мають немеланомні злоякісні новоутворення шкіри (ця група посідає перше місце за чисельністю серед усіх онкологічних хвороб), а 27 054 особи — це пацієнти з меланою.

Щоб привернути увагу суспільства до симптомів і діагностики меланоми, уже 13 років поспіль проводиться День меланоми в Україні. Цього року він припав на 24 травня. Його метою є переведення проблеми меланоми з суто медичної спрямованості у культурну, адже тільки в тих країнах, де діти, підлітки, молоді люди, чоловіки, жінки знають, які вона має ознаки, діагностика цієї патології набагато частіше відбувається на початковій стадії, що дозволяє знизити смертність.

Меланома — це одна з найбільш злоякісних пухлин. На відміну від раку шкіри, який утворюється з кератиноцитів, вона формується з пігментних клітин — меланоцитів. Першим шаром шкіри, де починається розвиток меланоми, є епідерміс, у якому немає кровоносних судин. Тому якщо діагностувати

її на початковій стадії, то ризик метастазування пухлини практично відсутній, що значно покращує прогноз для пацієнта в майбутньому. Але якщо відбувається інвазивний ріст меланоми, то вона надзвичайно швидко метастазує. Первинний діагноз меланома встановлюють за допомогою дерматоскопії, а остаточний — після виконання патогістологічного дослідження.

До основних факторів ризику розвитку меланоми належать надмірний вплив ультрафіолетового випромінювання (УВ) через тривале перебування на сонці та відвідування соляріїв, спадковість, світлий фототип шкіри (І-ІІ за Фітцпатріком) і велика кількість родимок на тілі.

Щоб вчасно розпізнати небезпечну родимку, був розроблений алгоритм обстеження, який називається «АКОРД меланоми». Це слово-аббревіатура, в якій кожна літера має своє значення — ознаку переродження родимки: А — асиметрія (умовна вісь ділить родимку на дві нерівні частинки); К — край (він стає нерівним, рваним чи зубчастим); О — окрас (зміни кольору, темніші або світліші вкраплення, зникнення забарвлення можуть свідчити про переродження); Р — розмір (збільшення родимки в ширину або висоту може бути небезпечним симптомом); Д — динаміка (поява кірочок, тріщинок, кровоточивість, випадіння волосся теж будуть нагадувати про небезпеку). Інформація про такі можливі зміни при меланомі має широко розповсюджуватися серед населення. Зокрема, завдяки просвітницьким програмам і щорічному проведенню Дня меланоми, згідно з даними Національного канцер-реєстру України, вдалося збільшити кількість виявлених випадків захворювання і зменшити смертність від нього.

Розроблено глобальний алгоритм, який допоможе звернути увагу суспільства

на проблему меланому. Він передбачає створення експертної групи, яка розробляє рекомендації з самодіагностики для населення, визначення факторів ризику розвитку цього захворювання та шляхів їх мінімізації, забезпечення надання якісної медичної допомоги та медикаментозного лікування. Всі ці кроки повинні відбуватись у тісній взаємодії з органами виконавчої та законодавчої влади. Не менш важливим є інформування населення за допомогою спеціальних просвітницьких програм, проведення масових акцій, залучення до співпраці соціально відповідальних роботодавців і виробників фармацевтичної продукції.



Про контраверсійні питання сонцезахисту розповіла **асистент кафедри дерматології та венерології з курсом косметології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця**

(м. Київ), кандидат медичних наук **Людмила Олександрівна Наумова**.

— У 1960-х роках було визначено, що UVB є однією з причин виникнення злоякісних новоутворень шкіри (H.F. Blum, 1959). Спершу канцерогенами були визнані промені типу B (UVB) через індукування димерів піримідину. Через деякий час з'ясувалося, що промені типу A (UVA) також можуть індукувати пухлинний процес шляхом утворення вільних радикалів, справляючи пряму дію на ДНК та імуносупресію. Навіть 0,1–0,2 мінімальної еритемної дози UVB достатньо для негативного впливу на шкіру. Будь-які сонячні опіки здатні викликати мутації клітин. Незважаючи на ці загальновідомі факти, все одно існує мода на засмагу, яка постійно збільшує частоту розвитку онкопатології шкіри.

Для боротьби зі шкідливим впливом UVB були розроблені сонцезахисні креми (санскрини), що мають певний коефіцієнт захисту від сонця (sun protection factor — SPF). Склад і рівень захисту в різних засобах відрізняється. Якщо раніше SPF-креми захищали в основному від UVB, то зараз вони мають захисні властивості і від UVB, і від UVA. Проте навіть креми з належним рівнем захисту рідко застосовуються правильно, що викликає оманливе відчуття безпеки. Адже захисні властивості досягаються при дозі санскрину 2 мг/см² шкіри, а люди, як правило, наносять креми в приблизному дозуванні 0,5 мг/см². Тому потрібно обговорювати з пацієнтами не лише необхідність, а й правильність застосування сонцезахисного засобу.

Відомо, що велика кількість меланоцитарних невусів є одним з факторів ризику розвитку меланому. Регулярне використання сонцезахисного крему (широкоспектровий SPF 30) запобігає ушкодженню від 30 до 40% невусів порівняно з його відсутністю. Також варто зазначити, що санскрини здатні захищати шкіру людини від негативного впливу UVB, якщо їхній SPF є більшим за 15, тому на цей показник слід обов'язково звертати увагу (A.C. Green, 2011).

Хоча експериментально було доведено ефективність використання сонцезахисних засобів для зменшення пошкодження шкіри, спричиненого UVB, але при цьому зниження рівня захворюваності на меланому в людей залишається не визначеною (C.S. Rueegg, 2019). Також використання сонцезахисних кремів не має істотного впливу на виникнення базально-клітинного раку шкіри, але знижує частоту розвитку плоскоклітинних злоякісних новоутворень шкіри на 39% (A.C. Green, 1999).

Таким чином, сонцезахисні креми не забезпечують 100% захисту від раку шкіри чи меланому, тому їх використання не можна вважати способом первинної профілактики. Вчасному виявленню цих захворювань можуть сприяти періодичні превентивні огляди у дерматолога чи дерматоонколога. Разом із сонцезахисними кремами слід використовувати засоби тінювого захисту: окуляри, головні убори, одяг, що закриває якомога більші ділянки шкіри. Лише ці заходи в комплексі можуть створити необхідний захист від злоякісних новоутворень шкіри.



Дерматоонколог Клініки персоналізованої медицини EuroDerm (м. Київ) Сергій Сергійович Василенко представив доповідь «Картування родимок: кому, коли, як?»

— Карта родимок (Total Body mapping — TBM) — стандартизована процедура фотодокументації родимок на всій поверхні тіла. Вона дозволяє діагностувати меланому на найбільш ранніх стадіях завдяки автоматичному програмному аналізу зображень, швидко виявляти й аналізувати нові меланоцитарні утворення шкіри, а також зміни тих, що утворилися раніше, забезпечує максимально ефективний контроль за всіма невусами.

Ця процедура виконується в декілька етапів: створення електронної картки пацієнта в системі обліку, його підготовка, проведення серії з 20 стандартизованих фотознімків (за необхідності роблять додаткові фото), автоматичний аналіз усіх меланоцитарних утворень шкіри, принципова цифрова дерматоскопія підозрілих новоутворень, маркування та фіксація їх у профілі пацієнта, обговорення результатів обстеження і подальшого алгоритму дій. Аналіз меланоцитарних утворень проводять за допомогою програми Moleanalyzer, яка обчислює площу, діаметр, межі, симетричність, колір новоутворення з визначенням коефіцієнта нерегулярності. Програма забезпечує максимально точний порівняльний аналіз двох знімків пігментного новоутворення, які були виконані через певний часовий проміжок.

Показаннями до картування родимок є:

- більш ніж 50 невусів на шкірі;
- синдром диспластичних невусів;
- обтяжений особистий чи сімейний анамнез щодо меланому;
- світлий фототип шкіри (I–II за Фітцпатріком), очі та волосся світлого кольору, ластовиння;

- сонячні опіки в анамнезі;
- родимки на спині, за якими пацієнту складно спостерігати;
- тривале та регулярне перебування на сонці через професійну діяльність;
- пігментна ксеродерма.

Стосовно того, в яку пору року краще проводити картування родимок, однозначної відповіді немає. Деякі експерти рекомендують виконувати це дослідження навесні, а інші — восени. Проведення картування родимок восени має свої переваги — після літа можна оцінити їхній стан найбільш оптимально. Регулярність таких обстежень у середньому становить 1 раз на 6 або 12 місяців. Але дерматоскопічне обстеження окремих підозрілих елементів необхідно проводити частіше. Також потрібно нагадувати пацієнтам про важливість самообстежень, при яких можна виявити зміни родимок поза стандартними термінами спостереження.



Завершальну доповідь про особливості лікування дерматоонкологічних захворювань в Україні та за кордоном представили **старший науковий співробітник науково-дослідного відділення**

пухлин шкіри і м'яких тканин Національного інституту раку (м. Київ), кандидат медичних наук Марія Миколаївна Кукушкіна, завідувач кафедри дерматології та венерології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук, професор Олександр Іванович Лігус та Сергій Ігоревич Коровін.

— Щоденно у США меланому чи немеланомний рак шкіри (НМРШ) діагностують у 9500 осіб, щогодини від цих захворювань помирає щонайменше 2 людини. У кожного 5-го американця до 70 років розвинеться меланома чи рак шкіри. Щорічні витрати на лікування цих захворювань сягають 8 млрд доларів.

За даними Національного канцерреєстру України, у 2019 р. в нашій країні діагностовано 3008 нових випадків меланому шкіри (з них 13 у дітей), померло 877 пацієнтів. Діагноз НМРШ був встановлений 15882 особам, померли 504. Загалом в Україні 5-річна виживаність пацієнтів із меланомою шкіри менша, ніж у США. Цьому сприяють чимало факторів. Одним із них є недостатній рівень діагностики, адже в наших лікувальних закладах дерматоскопію проводять переважно дерматологи та дуже мала кількість онкологів, водночас абсолютна більшість сімейних лікарів не володіє цією методикою.

Важливою частиною надання допомоги пацієнтам із меланомою та НМРШ є хірургічне лікування. В Україні наразі немає спеціалізації з дерматоонкологією. Це призводить до інших проблем у галузі. Зокрема, в нашій країні

видалення родимок може проводитися без їх патоморфологічної верифікації. Також спостерігається тенденція до обмеження висічення НМРШ з мікрографічним контролем країв резекції, що погіршує результати лікування. Відсутність пластичних хірургів, які б мали навички закриття великих дефектів шкіри, у закладах, де надається допомога пацієнтам з меланомою, призводить до економного видалення злоякісних новоутворень. Це знижує радикальність таких операцій і збільшує ймовірність рецидивів. Біопсія сторожового лімфатичного вузла проводиться не у всіх клініках, а це призводить до некоректного стадіювання захворювання, що, як наслідок, заважає призначити відповідне лікування пацієнтам. Важливо, що на сьогодні відсутній єдиний погляд на рестаціювання, і це зумовлює відсутність інформації про кількість пацієнтів, які потребують сучасної медикаментозної терапії. На жаль, в Україні не всі пацієнти мають доступ до сучасного лікування таргетними й імунотерапевтичними препаратами, адже вони відсутні в Національному переліку основних лікарських засобів, які закуповуються за рахунок коштів держбюджету, та часто не зареєстровані в нашій країні.

О.І. Лігус наголосив на важливості створення скринінгових програм, дорожньої карти пацієнтів з новоутвореннями шкіри та чітких правових засад їх лікування. Професор зазначив, що не менш важливими є створення таких спеціалізацій, як лікар-дерматоонколог та лікар — хірург-дерматолог, які матимуть змогу якісніше надавати допомогу пацієнтам з новоутвореннями шкіри. Для цього необхідно розробити концепцію навчальних центрів, де такі фахівці мали б змогу навчатися, а також створити методичні рекомендації та підручники.

С.І. Коровін підкреслив, що просвітницька робота із ознайомленням широких верств населення з дерматоонкологічною патологією має визначальне значення для зниження смертності від неї. Для цього потрібно консолідувати зусилля різних фахівців на різних рівнях, які також будуть займатись промоцією впровадження нових препаратів і сучасних методів лікування. Важливим аспектом, який істотно впливає на захворюваність та смертність, і над яким також потрібно активно працювати, є коректне внесення статистичних даних у державному та приватному секторі медицини.

Проблематика дерматоонкологічної патології залишається надзвичайно актуальною. Незважаючи на розроблення та впровадження нових методів діагностики та лікування, смертність від злоякісних новоутворень шкіри в Україні залишається вищою, ніж в інших розвинених країнах. Причин цього є багато. Їх, а також найсучасніші рекомендації з профілактики та ведення пацієнтів з дерматоонкологічною патологією проаналізували фахівці галузі під час проведення конференції «Актуальні питання дерматоонкології».

Підготувала **Роксоляна Денисюк**



Імуноterapia пацієнтів з меланою: розширення лікувальної стратегії

28-29 травня відбулася II науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання дерматоонкології». У рамках сателітного симпозиуму компанії MSD вітчизняні й іноземні експерти розповіли про сучасні погляди на лікування меланоми.



Нові досягнення в ад'ювантній імунотерапії меланоми висвітлив дерматолог, професор одного з найбільших європейських центрів медичної допомоги — Університетської лікарні Шлезвіг-Гольштейн (м. Кіль, Німеччина) Аксель Гаушільд.

— Насамперед необхідно чітко розуміти, що метою ад'ювантної імунотерапії (АІТ) при меланомі є не лише відтермінування рецидиву хвороби, а й можливість збільшення частки тих пацієнтів, яким вдасться уникнути розвитку рецидивів узагалі, що свідчить про їхню одужання. Всі клінічні рішення слід приймати на основі оцінки абсолютного ризику розвитку рецидиву, характеристик патологічного процесу, а також побажань пацієнта. Необхідно оптимізувати співвідношення ризиків і переваг терапії.

2018 р. відзначився проривом у лікуванні меланоми, адже саме тоді препарати ніволумаб, дабрафеніб, траметиніб і пембролізумаб були схвалені як ад'ювантна терапія меланоми у Європі. Варто зауважити, що в Німеччині при меланомі не використовується інтерферон альфа, схвалений Управлінням за контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) у 1995 р., оскільки його знято з виробництва. Метааналіз 17 рандомізованих контрольованих досліджень показав, що інтерферон альфа як АІТ знижує відносний ризик рецидиву на 17% (відношення ризиків — ВР — 0,83; 95% довірчий інтервал — ДІ — 0,78-0,87; $P < 0,0001$) та відносний ризик смерті на 9% (ВР 0,91; 95% ДІ 0,85-0,97; $P = 0,003$; S. Mocellin et al., 2013).

Принципово новим підходом в АІТ меланоми стало використання інгібітору білка програмованої клітинної смерті 1 (анти-PD-1) пембролізумабу (Кітруда®). У вересні 2020 р. на онлайн-конгресі Європейського товариства медичної онкології (ESMO) було представлено результати дослідження III фази, проведеного Європейською організацією з вивчення і лікування онкологічних захворювань (EORTC), — KEYNOTE-054. Вони засвідчили ефективність використання пембролізумабу для АІТ меланоми. Критеріями включення у це дослідження слугували гістологічно підтверджена меланома шкіри IIIA, IIIB, IIIC стадії з ураженням лімфатичних вузлів та відсутністю транзитних метастазів після повної регіонарної лімфодисекції. Загалом було залучено 1019 пацієнтів, яких рандомізували на 2 групи, зберігаючи можливість кросоверу між групами. Хворі однієї групи отримували 200 мг пембролізумабу через кожні 3 тижні впродовж 1 року, а другої — плацебо у такому ж режимі. При медіані спостереження 3,5 року застосування пембролізумабу значно подовжувало безрецидивну виживаність (БРВ) у хворих із III стадією меланоми високого ризику. Так, у групі пембролізумабу 3,5-річна БРВ склала 59,8 проти 41,4% у групі плацебо (ВР 0,59; 95% ДІ 0,49-0,70; $P < 0,001$; рис. 1). Результати виявились зіставними в усіх підгрупах хворих із IIIA, IIIB, IIIC стадіями за 7-ю та 8-ю версіями класифікації AJCC та не залежали від статусу PD-L1 і наявності чи відсутності мутації BRAF (A. Eggermont et al., 2021).

Найчастішими побічними ефектами були реакції з боку ендокринної системи (23,4% у групі пембролізумабу та 5% у групі плацебо), однак загальна частота побічних явищ 3-4 ступеня була відносно невеликою. Побічні ефекти 3-5 ступеня, пов'язані із режимом дослідження, склали 14,5% у групі пембролізумабу та 3,4% у групі плацебо. Примітно, що БРВ прямо пропорційно залежала від імунноопосередкованих побічних реакцій. Так, у групі пембролізумабу ризик рецидиву або смерті знижувався ($p = 0,03$) після розвитку побічних проявів з боку імунної системи (ВР 0,61; 95% ДІ 0,39-0,95; A. Eggermont et al., 2020).

С. Соєнс та співавт. продемонстрували, що на відміну від плацебо АІТ пембролізумабом підтримує якість життя пацієнтів з меланою III стадії. Так, базовий комплаєнс у групі монотерапії становив 93%, а на 96-му тижні — 64% (С. Соєнс et al., 2018).

Що стосується мутації BRAF, то результати дослідження KEYNOTE-054 показали, що ефективність пембролізумабу не залежить від наявності чи відсутності цієї мутації. Немає статистично значущої різниці між 3-річною БРВ у пацієнтів з мутацією BRAF, котрі отримували пембролізумаб у дослідженні KEYNOTE-054, та у тих, яким було

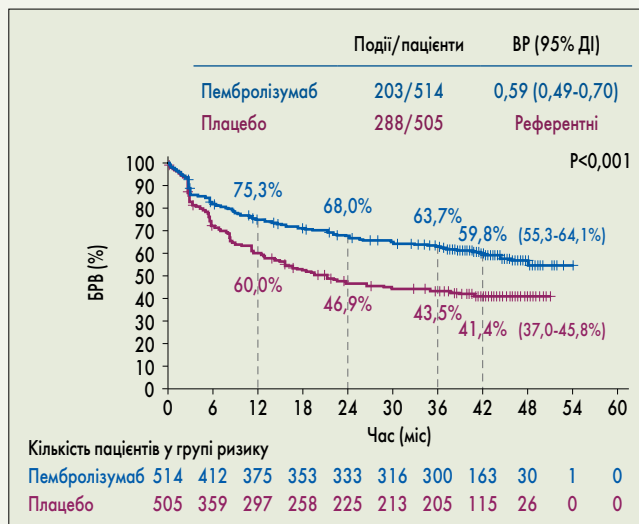


Рис. 1. 3,5-річна БРВ у дослідженні KEYNOTE-054 станом на 3 квітня 2020 р.

призначено терапію дабрафенібом у комбінації з траметинібом у дослідженні COMBI-AD (3-річна БРВ склала 62,0 та 59,0% відповідно; A. Eggermont et al., 2020; R. Dummer et al., 2020).

Особливої уваги заслуговує IIIA стадія меланоми. Так, за версією J.E. Gershenwald та співавт., 5-річна виживаність пацієнтів з меланою IIIA стадії становить 93,0%, що ставить під сумнів необхідність проведення АІТ на цьому етапі (J.E. Gershenwald et al., 2017). Проте згідно з даними багатьох інших дослідників, серед яких і німецькі вчені С. Garbe та співавт., ця цифра є значно нижчою та складає близько 80% (С. Garbe et al., 2020; A. Eggermont et al., 2015), що безперечно свідчить на користь АІТ.

При IIIB та IIIC стадіях меланоми прогноз є гіршим, ніж при IIIA та IIIB стадіях: 10-річна виживаність пацієнтів становить 82 та 75% відповідно (J.E. Gershenwald et al., 2017; S.M. Landow et al., 2017). Проте проведення АІТ при IIIB та IIIC стадіях можливе лише в рамках клінічних досліджень. Таким є дослідження III фази KEYNOTE-716, у якому пембролізумаб порівнюють із плацебо. У разі раннього рецидиву в групі пембролізумабу або рецидиву на будь-якому терміні в групі плацебо пацієнтам пропонується повторне призначення пембролізумабу або перехід у групу пембролізумабу.

Ще одним важливим питанням є роль предиктивних біомаркерів у виборі схеми лікування для пацієнтів з меланою. Як було продемонстровано у дослідженні KEYNOTE-054, визначення статусу PD-L1 має більше значення для вибору терапії при раку легень, а не при меланомі. Вважається, що висока експресія гена інтерферону гамма може свідчити про кращу БРВ на фоні імунотерапії; низьке мутаційне навантаження пухлини має негативне прогностичне значення в разі призначення імунотерапії, а високе є предиктором кращої БРВ на фоні імунотерапії. Однак ці показники поки є експериментальними та не включені у клінічні стандарти.

Однією із переваг пембролізумабу є кратність його введення (1 раз на 3 або 6 тижнів), що дозволяє не переривати АІТ навіть у період пандемії COVID-19.

Таким чином, необхідно чітко формулювати цілі АІТ меланоми, які можуть відрізнятися у кожному окремому випадку, тому підхід має бути диференційованим та індивідуальним. Пацієнтів слід інформувати про доказову базу, яка свідчить про довгострокові переваги сучасних терапевтичних підходів.



Старший науковий співробітник науково-дослідного відділення пухлин шкіри і м'яких тканин Національного інституту раку (м. Київ), кандидат медичних наук Марія Миколаївна Кукушкіна розповіла про основні принципи лікування метастатичної меланоми.

— Новітніми методами лікування метастатичної меланоми є імунотерапія, яка включає використання інгібіторів PD-1 (пембролізумаб та ніволумаб) і цитотоксичного Т-лімфоцитасоційованого антигену 4 (CTLA-4;

іпіліумаб), а також таргетна терапія інгібіторами BRAF-кінази (вемурафеніб, дабрафеніб) у комбінації з інгібіторами MEK-кінази (кобіметиніб, траметиніб). Серед імунних препаратів в Україні сьогодні зареєстрований лише пембролізумаб (Кітруда® компанії MSD).

Ефективність пембролізумабу у пацієнтів із меланою підтверджена у дослідженнях KEYNOTE-001, -002 та -006. Застосування пембролізумабу у дослідженні IB фази KEYNOTE-001 дозволило досягти об'єктивної відповіді (ОВ) у 41% пацієнтів та контролю захворювання у 65%, а при його використанні у першій лінії лікування — у 52 та 72% відповідно. При цьому медіана часу до отримання відповіді на терапію пембролізумабом становила 2,8 міс. П'ятирічна виживаність без прогресування (ВБП) сягала 21% у загальній популяції та 29% у раніше не лікованих осіб, а 5-річна загальна виживаність (ЗВ) — 34 і 41% відповідно. Відповідь на лікування зберігалась і у 90% пацієнтів, які припинили застосування пембролізумабу. Так, із 72 хворих, які припинили терапію пембролізумабом, 67 осіб досягли повної відповіді, а 5 — часткової. У 7 із 72 хворих захворювання згодом прогресувало. Незважаючи на те що частота небажаних явищ, пов'язаних із лікуванням, склала 86%, 3-4 ступінь токсичності відзначено лише у 17% хворих (O. Hamid et al., 2019).

У дослідженні III фази KEYNOTE-006, у якому порівнювали терапію пембролізумабом (10 мг/кг маси тіла через кожні 2 тижні або 10 мг/кг через кожні 3 тижні) й іпіліумабом (3 мг/кг через кожні 3 тижні, всього 4 введення), ОВ на лікування досягла 42% у групі пембролізумабу та лише 17% у групі іпіліумабу, а її частота була вищою у раніше не лікованих пацієнтів (46%) ніж у пацієнтів, які отримували другу лінію терапії. У групі пембролізумабу вдалося досягти 5-річної ЗВ 40% порівняно з 31% у групі іпіліумабу. При цьому у пацієнтів, які отримували першу лінію лікування, медіана ЗВ становила 38,7 міс у групі пембролізумабу та 17,1 міс — іпіліумабу, а у раніше лікованих осіб — 23,5 та 13,6 міс відповідно. Всі пацієнти, у яких досягнута повна відповідь на лікування після 2-річного прийому пембролізумабу, залишались живими на момент 5-річного спостереження. Також варто зауважити, що повторне призначення пембролізумабу після прогресування захворювання дозволяє досягнути його контролю у 80% пацієнтів (С. Robert et al., 2019).

У 2020 р. представлені результати дослідження KEYNOTE-555, за результатами якого FDA затвердило нову схему застосування пембролізумабу — 400 мг через кожні 6 тижнів. Так, при медіані спостереження 6,7 міс частота ОВ склала 38,6% (95% ДІ 24,4-54,5). Результати ефективності були зіставними з такими у попередніх клінічних дослідженнях. Профіль безпеки пембролізумабу у дозі 400 мг через кожні 6 тижнів відповідав профілю безпеки пембролізумабу у дозі 200 мг через кожні 3 тижні, зокрема побічні ефекти 3-4 ступеня розвивались у 25% пацієнтів.

У когортному дослідженні IC фази KEYNOTE-029 вивчали безпеку та ефективність стандартної дози пембролізумабу у комбінації із двома варіантами дозування іпіліумабу (50 мг через кожні 6 тижнів або 100 мг через кожні 12 тижнів). Введення пембролізумабу продовжували до 35 циклів, а іпіліумаб в обох дозуваннях призначали на 4 цикли. При медіані спостереження 9,4 міс частота ОВ склала 49% (95% ДІ 35-63) для групи з застосуванням іпіліумабу 50 мг та 53% (95% ДІ 39-67) — 100 мг. Застосування іпіліумабу в дозі 100 мг мало переваги щодо ВБП (12-місячна ВБП склала 82% порівняно із 65% у групі іпіліумабу 50 мг), однак 12-місячна ЗВ майже не відрізнялась (90 проти 94% для іпіліумабу 100 мг та 50 мг відповідно). Побічні прояви будь-якого ступеня спостерігались у 100% пацієнтів групи іпіліумабу 50 мг та 96,1% — 100 мг, а побічні реакції 3-5 ступеня виникали у 22 та 33% відповідно (G.V. Long et al., 2019).

Об'єднаний аналіз результатів досліджень KEYNOTE-001, -002 та -006 свідчить про гірший прогноз для пацієнтів з меланою та мутацією BRAF V600, які отримували або не отримували попередню таргетну терапію інгібіторами BRAF-кінази у монорежимі або в комбінації з інгібіторами MEK-кінази. Так, ОВ склала 28,4 та 44,2%, 4-річна ВБП — 15,2 та 27,8%, а 4-річна ЗВ — 26,9 та 49,3% відповідно (I. Puzanov et al., 2020).

Що стосується порівняння ефективності терапії пембролізумабом і ніволумабом, то опубліковані минулого року

результати дослідження показали, що різниці у ЗВ та тривалості часу до призначення наступної лінії лікування або смерті немає (J.C. Moser et al., 2020).

За рекомендаціями Національної онкологічної мережі США (NCCN, 2021) імунно- та таргетна терапія є основними методами лікування пацієнтів із неоперабельною формою меланоми. Згідно з рекомендаціями ESMO (2019), Європейського дерматологічного форуму (EDF), Європейської асоціації дерматоонкології (EADO) та EORTC, алгоритм лікування пацієнтів із III неоперабельною та IV стадіями меланоми передбачає за відсутності протипоказань призначення як першої лінії саме імунотерапії. Водночас при високому пухлинному навантаженні, високому рівні лактатдегідрогенази та швидкому агресивному перебігу захворювання як першій лінії слід надати перевагу таргетній терапії. Припинення імунотерапії метастатичної меланоми, згідно з рекомендаціями ESMO (2019), відбувається у разі досягнення пацієнтами повної відповіді на лікування та її збереження впродовж не менше як 6 міс, що двічі підтверджено за допомогою методів візуалізації (бажане проведення позитронно-емісійної комп'ютерної томографії – ПЕТ-КТ), або при досягненні часткової відповіді та стабілізації хвороби після 2 років терапії. На відміну від цього, згідно з рекомендаціями NCCN (2021), оптимальна тривалість анти-PD-1 терапії поки не відома, проте зазначається, що у більшості пацієнтів, які досягли відповіді на лікування впродовж 2 років, вона зберігається і надалі (C. Robert et al., 2020; C. Garbe et al., 2020).

Таким чином, імунотерапія з використанням інгібітору PD-1 пембролізумабу (**Кітруда®**) покращує ЗВ у пацієнтів з поширеною меланомою незалежно від лінії лікування та має високу протипухлинну активність, яка зберігається навіть після припинення терапії та при повторному її призначенні.



Завідувач відділення дерматоонкології Тюбінгенського університету Еберхарда Карла (м. Тюбінген, Німеччина), керівник міждисциплінарного центру пухлин шкіри та керівник Німецького центрального реєстру злоякісних меланом, професор Клаус Гарбе звернув увагу слухачів на особливості проведення імунотерапії при рідкісних формах меланоми.

— Передусім потрібно зауважити, що згідно із Всесвітньою організацією охорони здоров'я існує 9 шляхів розвитку меланоми. Серед них рідко зустрічаються увеальна, акральна, десмопластична меланома, а також меланома слизових оболонок.

Увеальна меланома. Як відомо, увеальна меланома (УМ) найчастіше розвивається із судинної оболонки ока, проте може формуватися із війкового тіла або райдужної оболонки. Найскладнішим моментом діагностики меланоми цього виду є її схожість із невусами, тому важливо звертати увагу на ріст пігментного новоутворення. УМ має відмінні від меланоми шкіри та слизових оболонок молекулярно-генетичні властивості, зокрема це наявність мутацій у генах *GNAQ* та *GNA11*. Враховуючи гематогенний шлях метастазування УМ, головним органом-мішенню є печінка.

Сьогодні активно вивчається ефективність застосування анти-CTLA-4 та анти-PD-1/PD-L1 моноклональних антитіл при метастатичній УМ та вже отримано деякі обнадійливі результати. Так, застосування комбінації ніволумабу з іпіліумабом у пацієнтів із метастатичною УМ у дослідженні II фази дозволило досягти частоти ОВ 18%, медіани ВБП 5,5 міс (95% ДІ 3,4-9,5) та медіани ЗВ 19,1 міс (95% ДІ 9,6 – не досягнуто). Це свідчить про дієвість імунотерапії при УМ, проте її ефективність нижча, ніж при меланомі шкіри (M.S. Pelster et al., 2021).

Нещодавно на щорічному конгресі Американської асоціації досліджень раку (ASCO, 2021) були представлені результати відкритого рандомізованого дослідження III фази, які продемонстрували достовірне покращення ЗВ хворих на метастатичну УМ при застосуванні нового препарату – тебентафусу. Тебентафус – препарат антитіл подвійної специфічності: один його домен зв'язується із молекулою GP100, яка експресується у меланоцитах меланоми, а інший – із рецепторами анти-CD3 Т-лімфоцитів. Таким чином, препарат зв'язує Т-клітини з меланомою. У цьому дослідженні пацієнти були рандомізовані у співвідношенні 2:1 у групі тебентафусу чи лікування за вибором (пембролізумаб, іпіліумаб або дакарбазин). Медіана ЗВ у групі тебентафусу сягала 21,7 міс порівняно з 16 міс у контрольній групі. Медіана ВБП складала 3,3 та 2,9 міс відповідно, хоча різниця була статистично значущою, проте не так клінічно виражено, як ЗВ. ОВ становила близько 9%, а частота стабілізації захворювання – 37%. Побічні явища розвивались у всіх хворих у групі тебентафусу, зокрема, у 45% випадків – реакції 3-4 ступеня. В основному (89% пацієнтів) побічні явища були зумовлені вивільненням цитокінів і проявлялися гарячкою, ознобом, нудотою,

загальною слабкістю, гіпотензією, блюванням і головним болем (S. Piperno-Neumann et al., 2021).

Меланома слизових оболонок. Найчастішими локалізаціями цього типу меланоми є слизова оболонка носової, ротової порожнини, піхви та прямої кишки (J. Guo et al., 2020). Молекулярно-генетична характеристика меланоми слизових оболонок відрізняється від меланоми шкіри та переважно представлена мутаціями у гені *KIT* (19%), рідше – *NF1* (10%), *BRAF* (9%), *NRAS* (9%; N. Broit et al., 2021). Отримані у дослідженні KEYNOTE-001, -002 та -006 дані свідчать про ефективність пембролізумабу у терапії меланоми слизових оболонок, хоча результати є дещо гіршими, ніж для меланоми шкіри. На терапію пембролізумабом загалом отримана відповідь у 19% пацієнтів (95% ДІ 11-29%) порівняно із 33% хворих із меланомою інших локалізацій. Медіана ВБП сягала 2,8 міс (95% ДІ 2,7-2,8), а медіана ЗВ – 11,3 міс (7,7-16,6; O. Hamid et al., 2018). Медіана часу до отримання відповіді становила 2,8 міс (2,6-19,4), а медіана тривалості відповіді – 27,6 міс. Загалом на момент отримання даних 75% пацієнтів залишалися живими.

Проведене у Китаї дослідження ІВ фази продемонструвало ефективність комбінації розроблених у Китаї препаратів акситинібу (селективний інгібітор тирозинкінази, в тому числі рецепторів фактора росту ендотелію судин) та торипалімабу (гуманізоване моноклональне антитіло проти PD-1). ОВ досягнута у 48,3% (95% ДІ 29,4-67,5) пацієнтів, які раніше не отримували хіміотерапію, а контроль захворювання вдалося забезпечити у 86,2% (95% ДІ 68,3-96,1). На момент оцінки даних медіана ЗВ досягнута не була (X. Sheng et al., 2019).

Акральна лентигінозна меланома (АЛМ) розвивається на ділянках шкіри, позбавлених волоссяного покриву, та уражає підшви, долоні та нігтьове ложе. Специфічними для АЛМ вважаються мутації гена *KIT*, які фіксують із частотою від 8,5 до 36,0% випадків; при цьому передбачається призначення іматинібу та інших інгібіторів *KIT*. Окрім цього, у 21,3% випадків АЛМ зустрічаються мутації гена *BRAF* та у 27,9% – гена *NRAS*.

Застосування пембролізумабу продемонструвало ефективність при АЛМ у дослідженні, проведеному у Японії: дозволило досягти ОВ на лікування у 16,6% пацієнтів (повна відповідь – у 3,1%, часткова – у 13,5%) при медіані ЗВ 18,1 міс. Частота ОВ та медіана ЗВ були нижчими у хворих із АЛМ нігтьового ложа, ніж АЛМ підшов/долонь (8,6 проти 21,1% та 12,8 проти 22,3% відповідно; Y. Nakamura et al., 2020).

Десмопластична меланома. Виникає на ділянках шкіри, які зазнають впливу ультрафіолетового опромінення, та характеризується інфільтруючим типом росту. Ефективність імунотерапії інгібіторами PD-1 при цій формі меланоми була продемонстрована Eroglu та співавт.: частота ОВ складала 70% (95% ДІ 57-81%), а частота повної відповіді – 32%. Навіть через 5 років ВБП сягала близько 60%, а ЗВ – близько 75%.

Таким чином, інгібітори імунних контрольних точок – основа сучасного лікування меланоми, в тому числі її рідкісних форм. При рідкісних формах меланоми складніше досягнути ремісії, а виживаність є нижчою. При цьому частота ремісії та показники виживаності у хворих із десмопластичною меланомою та високим пухлинним навантаженням вищі, ніж із меланомою шкіри.



Про досвід проведення імунотерапії меланоми у клінічній практиці розповіла **завідувачка відділення хіміотерапії Клініки Спіженко, кандидат медичних наук Наталія Юріївна Лісовська.**

— За 2018-2021 р. у Клініці Спіженко проліковано 200 пацієнтів із діагнозом меланома, 30 із них отримували імунотерапію. 3-поміж 30 пацієнтів, які приймали інгібітори контрольних точок, стабілізація хвороби була досягнута у 30,0% осіб, часткова відповідь – у 26,6%, а повна відповідь – у 10,0%. У 20,0% пацієнтів захворювання прогресувало, у 3,3% спостерігали гіперпрогресування, а в 10,0% – клінічне погіршення після початку лікування.

Ведення пацієнтів з меланомою у нашій клініці відбувається згідно з рекомендаціями NCCN: при III стадії меланоми із залученням лімфатичних вузлів проводиться тонкогловка біопсія (за необхідності – ексцизійна) та тестування на виявлення мутацій *BRAF*. Лікування передбачає широке висічення пухлини та терапевтичну лімфодисекцію. Згодом, після оцінювання всіх ризиків, здійснюється вибір між ад'ювантною терапією (ніволумаб пембролізумаб незалежно від *BRAF*-статусу або дабрафенібі/траметинібі при позитивному *BRAF*-статусі) та вичікувальною тактикою. При дисемінації меланоми та наявності віддалених метастазів на перший план виступає системна терапія.

При оцінюванні ефективності імунотерапії слід розрізняти псевдопрогресування (проявляється помітним ростом пухлини – більше 20% – внаслідок її інфільтрації

імунними клітинами та появою нових вогнищ, що раніше були невидимі) від гіперпрогресування, яке є реальним прогресуванням, акселерацією росту злоякісного новоутворення порівняно з початковими темпами (приріст понад 50%). Розроблені схеми диференційної діагностики псевдо- та гіперпрогресування (W. Jia et al., 2019; C.E. Onesti et al., 2019), проте через важкодоступність багатьох методів дослідження, передбачених цими схемами, у щоденній клінічній практиці їх застосування є вкрай обмеженим.

Клінічний випадок

Пацієнт Р., 49 років, загальний стан за ECOG – 1. Скаржився на біль у шийному відділі хребта, який вперше виник у червні 2019 р., слабкість і втрату маси тіла (до 5 кг за 3 міс). При проведенні МРТ виявлено вторинні зміни в шийних хребцях. На КТ органів грудної клітки та черевної порожнини – ознаки неопластичного ураження лівої нирки, солітарного ураження верхньої частки лівої легені, головки підшлункової залози, хребців C5, Th8 та L3, поодинокі метастазування у медіастинальні лімфатичні вузли, незначна гепатомегалія, поодинокі гемангіоми печінки. На МРТ головного мозку вогнищевої патології не виявлено.

З анамнезу відомо, що у 2017 р. пацієнту було видалено пігментні новоутворення шкіри грудної клітки у косметологічній клініці (зі слів хворого – гістологія хороша). У серпні 2019 р. проведена трепанобіопсія новоутворення верхнього сегмента лівої нирки, в результаті чого було гістологічно підтверджено безпігментну меланому та встановлено діагноз безпігментна меланома TхNxM1 (легені, нирка, підшлункова залоза, кістки) IV стадії. Було розпочато імунотерапію пембролізумабом у дозі 200 мг 1 раз на 3 тижні. На початку лікування *BRAF*-статус перебував у процесі встановлення, він виявився негативним. Серед побічних реакцій відмічались втомлюваність 1 ступеня, шкірні реакції (висип 1 ступеня, вітиліго після 10-го введення), артрит 1 ступеня та гіпотиреоз 1 ступеня після 12-го введення. Клінічна ефективність оцінювалась як змішана динаміка після 4-го курсу імунотерапії (рис. 2), часткове регресування після 8-го курсу (рис. 3), рентгенологічне прогресування після 10-го курсу (збільшення вогнища в легені) за даними ПЕТ-КТ (рис. 4). Окрім цього, спостерігали зменшення та метаболічну неактивність всіх інших вогнищ. Клінічно та суб'єктивно – покращення стану.



Рис. 2. Динаміка метастатичних вузлів у легенях на КТ після 4-го курсу пембролізумабу

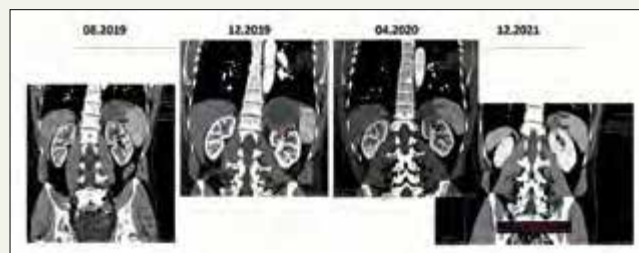


Рис. 3. Динаміка метастатичних вузлів у нирках на КТ після 8-го курсу пембролізумабу

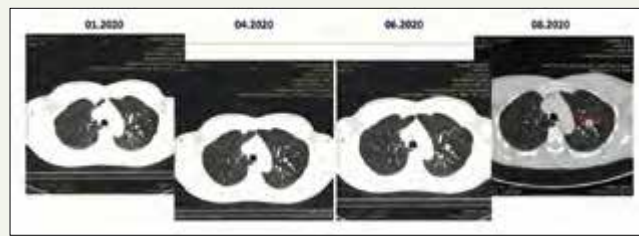


Рис. 4. Рентгенологічне прогресування після 10-го курсу пембролізумабу

Було вирішено провести радіохірургічне лікування вогнища в легенях, що виявилось ефективним та зумовило зменшення розмірів і метаболічної активності вогнища.

Таким чином, впровадження імунотерапії дозволило досягти тривалого контролю захворювання у пацієнтів з метастатичною меланомою. Особливість реалізації протипухлинної дії інгібіторів імунних контрольних точок потребує уважної оцінки їх ефективності, адже лише оцінка рентгенологічних даних не дозволяє відрізнити прогресування хвороби від псевдопрогресування. При відсутності у пацієнтів клінічного прогресування імунотерапію можна продовжувати. Після виступів відбулася жвава дискусія з обговоренням низки питань клінічної практики та застосування імунотерапії у лікуванні меланоми шкіри.

Підготувала **Ольга Нестеровська**

Трансплантация и рак

Страницы из готовящейся к изданию новой книги профессора А.А. Ковалева
«Цивилизация и рак»

Величайшим достижением медицины второй половины XX века является трансплантация жизненно важных органов. Она объединила успехи хирургии, иммунологии, фармакологии и стала эффективным способом продления жизни пациентов с неизлечимыми заболеваниями сердца, легких, печени, почек, поджелудочной железы, тонкой кишки. Многие ученые и политики сравнивают успехи в этом направлении с полетом человека в космос. В знак признания Нобелевский комитет присудил 19 премий за научные достижения, прямо или косвенно имеющие отношение к трансплантологии.

Однако, решив сложные биологические вопросы замещения функции органов, трансплантация привела к появлению новых медицинских проблем – возрастанию частоты инфекционных, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, показатели которых у этой категории больных повышены в 2-4 раза.

Основной причиной развития злокачественных опухолей после трансплантации является введение иммуносупрессивных лекарственных препаратов, применяемых с целью предотвращения острого отторжения, что обуславливает сходство этих пациентов с ВИЧ-инфицированными.



А.А. Ковалев

Доиммунологическая эра трансплантации

Первую трансплантацию почки от человека человеку в 1933 г. выполнил хирург Юрий Вороной. Данный факт стал известен всему миру благодаря публикации его наблюдения сначала в итальянском журнале Minerva Chirurgica, а в 1936 г. — в испанском El Siglo Medico под названием «О блокаде ретикуло-эндотелиального аппарата человека при некоторых формах интоксикации при трансплантации трупной почки как методе лечения анурии после отравления».

Судя по оставленным документам, Вороной много размышлял о трансплантации почки и был готов выполнить эту операцию у больного с острой почечной недостаточностью и анурией. Он писал: «Поскольку известные нам попытки ксенотрансплантации от обезьян или домашних животных, таких как свиньи и козы, разочаровали, человеческий труп кажется лучшим вариантом в качестве донорского органа, хотя описания подобной операции с реваскуляризацией сосудистым анастомозом мне пока не известны».

3 апреля 1933 г. Ю.Ю. Вороной пересадил почку, взятую у трупа 60-летнего мужчины, на бедро женщины, отравившейся сулемой. Сразу после перфузии органа «началась перистальтика мочеточника и отток капель мочи». Несмотря на пульсацию почечной артерии в конце операции, выделение мочи прекратилось, однако, как пишет Вороной, «это не было поводом для беспокойства, поскольку мы наблюдали подобное явление раньше в экспериментах на животных и называем это рефлексом на трансплантацию». 5 апреля в 9.00 трансплантат почки, функционировавший 48 ч, перестал выделять мочу, и женщина скончалась.

Причинами неудачи первой в истории трансплантации почки от человека человеку были долгое время тепловой ишемии пересаженного органа (более 6 ч) и несоответствие по группам крови — у донора была группа В, у реципиента группа 0. В дальнейшем Вороной провел еще пять трансплантаций донорской почки от трупа и представил свои данные на симпозиуме в 1950 г.

По общему мнению, Юрий Вороной занимает важное место в истории мировой трансплантологии. Его оригинальные работы хранятся в архиве Украинской академии медицинских наук.

Большинство хирургов того времени не видели прогресса и советовали больше не предпринимать никаких попыток трансплантации на людях, считая их бесполезными и неэтичными.

23 декабря 1954 г. американский хирург Джозеф Эдвард Мюррей смог преодолеть иммунологическую несовместимость и успешно выполнил трансплантацию почки Ричарду Херрику, которую ему пожертвовал брат-близнец Рональд. Подготовка к операции проходила в условиях жесткой критики со стороны коллег и прессы. Позже Мюррей писал: «Наши коллеги судили нас строго, а наши пациенты и их семьи — нет, поскольку у них не было другой надежды».

Операция прошла успешно, и благодаря отсутствию иммунного конфликта острое отторжение не наступило. Ричард женился на медицинской сестре, которая ухаживала за ним в больнице. Они имели двоих детей и счастливо жили в течение 8 лет, пока почечный трансплантат не перестал функционировать. Рональд, подаривший почку своему брату, умер в возрасте 79 лет от сердечной недостаточности, не восстановившись после кардиохирургической операции.

Операция, предпринятая Мюрреем, положила начало новому направлению лечения больных с терминальной стадией почечной недостаточности. За пересадкой почки последовали трансплантация сердца, печени, легких, поджелудочной железы, кластер-резекции и мультиорганные трансплантации при доброкачественных заболеваниях и раке.

Прогресс в области трансплантологии был связан с совершенствованием хирургической техники, принятием концепции смерти мозга, созданием эффективных растворов для холодовой консервации донорских органов, открытием лейкоцитарных антигенов человека (HLA), разработкой тестов гистосовместимости и началом использования лекарственных препаратов, подавляющих иммунное отторжение.

«Забывтый» лимфоцит

Долгое время роль иммунной системы в отторжении донорских органов отрицалась, поскольку научный авторитет той эпохи Пауль Эрлих никак не мог обнаружить антитела к пересаженным органам. Эрлих до конца жизни игнорировал наличие фагоцитов, которые открыл лауреат Нобелевской премии 1909 г. Илья Мечников. Это привело к доминированию учения о гуморальном иммунитете, в то время как важность клеточного звена иммунной системы отрицали на протяжении 60 лет. В начале XX века существовало убеждение, что макрофаги являются неподвижными клетками и не могут участвовать в иммунном ответе. Предложение Ильи Мечникова использовать антилимфоцитарную сыворотку для ослабления клеточного иммунитета осталось незамеченным, а термин «лимфоцит» не использовали в научных журналах вплоть до 1958 г. Ученый Дэвид Гамильтон справедливо назвал эти несколько десятилетий «потерянной эрой» для трансплантации.

И все же роль лимфоидной ткани в развитии иммунных реакций становилась все более определенной. Изучая в эксперименте механизмы отторжения пересаженных опухолей у крыс, ученые наблюдали появление плотной инфильтрации перевитых тканей иммунными клетками — фагоцитами (лимфоцитами), которые разрушали трансплантаты. Избавиться от лимфоцитов пытались с помощью рентгеновского облучения, спленэктомии или бензола, первого известного химического вещества, угнетающего иммунную систему.

Дальнейшее развитие трансплантации стало возможным благодаря изучению механизмов трансплантационного иммунитета и созданию иммуносупрессивных препаратов для профилактики острого отторжения.

Химическая иммуносупрессия

Долгое время проблема биологической несовместимости и иммунного отторжения при трансплантации человеческих органов считалась непреодолимой. После облучения тела реципиента рентгеновскими лучами только у единичных больных трансплантаты функционировали несколько недель. Лекарственные препараты как способ подавления иммунного ответа в те годы не рассматривались. Хотя знания в области иммунологии в мире продолжали накапливаться, конкретных последствий для практической медицины это не имело. Многие хирурги сомневались, оправданно ли продолжение исследований в этом направлении.



Хирург Юрий Юрьевич Вороной первым в мире 3 апреля 1933 г. в Херсоне (Украина) выполнил трансплантацию почки от человека человеку



Лауреат Нобелевской премии 1990 г. американский хирург Джозеф Эдвард Мюррей, первым успешно пересадивший почку Ричарду от его брата-близнеца Рональда Херрика

Ситуация резко изменилась, когда англичанин Рой Кальн увеличил до 1 года выживаемость донорских почек за счет применения 6-меркаптопурина — нового цитостатика, который в те годы изучали для угнетения роста опухолевых клеток. Позже американский хирург Томас Старзл разработал новую схему для иммуносупрессии — комбинацию азатиоприна и преднизолона, что позволило ему преодолеть 1-годовалую выживаемость у большинства реципиентов почечных аллотрансплантатов.

Настоящую революцию в трансплантологии совершили два новых иммуносупрессивных препарата — циклоспорин и такролимус. Они позволили преодолеть фундаментальный закон природы — биологический барьер гистологической несовместимости, который является свидетельством индивидуальности и неповторимости каждого представителя вида *Homo sapiens*.

Первый иммуносупрессивный грибок, выделенный из *Tolypocladium inflatum* и названный циклоспорином, был случайно обнаружен в 1970 г. сотрудниками компании «Сандоз» одновременно в образцах почвы штата Висконсин (США) и Хардангер Видда (Норвегия). Циклоспорин оказался токсичным антибактериальным агентом, однако он был способен избирательно подавлять Т-клеточный иммунитет и пролиферацию лимфоцитов.

Первооткрывателем циклоспоринона принято считать Жана Франсуа Бореля, руководителя отделения иммунологии компании «Сандоз», который экспериментировал над собой, изучая токсичность нового препарата. В ноябре 1983 г. циклоспорин был одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США для предотвращения острого отторжения, что положило начало новой эпохе иммуносупрессивной терапии в трансплантологии.

Поиск нового противогрибкового антибиотика привел к открытию еще одного препарата для иммуносупрессии — рапамицина. Последний был выделен из бактерии *Streptomyces hygroscopicus*, обнаруженной в почве острова Пасхи (Рапа Нуи). Как и в случае с циклоспорином, из-за высокой токсичности рапамицин не мог применяться в качестве противогрибкового агента, однако способность подавлять иммунитет позволила ему занять ведущее место в ряду препаратов, используемых в трансплантологии.

Заслуга открытия рапамицина принадлежит канадцу пакистанского происхождения Сурену Сигалу, который сохранил замороженную почву с бактериями и убедил руководство фармацевтической компании Wyeth продолжить научные исследования, вначале казавшиеся бесперспективными. Позже Сигал обнаружил противоопухолевые свойства рапамицина, который блокировал внутриклеточный сигнальный путь mTOR, и успешно применил его на себе для борьбы со злокачественной опухолью.

Новые препараты для иммуносупрессии окончательно превратили трансплантологию в активно развивающееся коммерческое направление современной медицины. Количество центров, занимающихся пересадкой почки, печени и сердца, увеличивалось во всем мире. Об отдаленных последствиях хронического подавления иммунной системы в годы расцвета новой науки старались не думать.

Функция иммунитета — не отторжение трансплантата, а защита от онкологических заболеваний

В ранние годы становления трансплантологии выживаемость реципиентов донорских органов не превышала нескольких месяцев, и до какого-то времени отдаленные последствия иммуносупрессии оставались не изученными. Однако в самом начале пути разработки препаратов для подавления иммунной системы иммунолог Льюис Томас предупреждал: «На самом деле основная функция клеточного иммунитета заключается не в отторжении донорского органа, а в защите от онкологических заболеваний».

Сегодня количество людей с пересаженными органами, живущих во всем мире, огромно. Только в США с 1988 г. было выполнено более 700 000 трансплантаций. По данным регистра Всемирной организации здравоохранения, в 104 странах, в которых проживает 90% населения Земли, ежегодно выполняется 150 000 операций по пересадке почек, печени, сердца, легких, поджелудочной железы, кишечника. Продолжительность функционирования донорских органов у многих реципиентов превысила 30 лет.

Наблюдение за людьми, длительно получающими иммуносупрессивную терапию, свидетельствует о том, что через 3-5 лет после трансплантации риск развития рака повышается в 2-4 раза по сравнению с общей популяцией, средний возраст заболевания составляет 40 лет, а злокачественные опухоли характеризуются особо агрессивным течением.

Общий риск смерти от рака после трансплантации в 10 раз выше, чем в целом в популяции того же возраста и пола.

У реципиентов донорских органов повышен риск развития 32 различных типов злокачественных опухолей, в частности саркомы Капоши, неходжкинских лимфом, рака легкого, печени, почки, щитовидной железы, ануса, вульвы, губы, толстой кишки, поджелудочной железы, глиобластомы, меланомы и немеланомного рака кожи. После трансплантации в онкогенезе участвуют два основных механизма — длительная иммуносупрессия, ведущая к снижению иммунного надзора, при котором раковая клетка ускользает от контроля иммунной системы, и оппортунистические инфекции, вызванные онкогенными вирусами.

Тип, интенсивность и продолжительность иммуносупрессивной терапии влияют на скорость образования опухолей. Ингибитор кальциневрина циклоспорин А, основной препарат, применяемый в трансплантологии, внесен Международным агентством по изучению рака в список канцерогенов группы 1 как повышающий риск развития плоскоклеточного рака кожи и неходжкинских лимфом. Циклоспорин стимулирует многие молекулярные пути канцерогенеза, подавляя механизмы репарации ДНК, блокируя апоптоз, увеличивая выработку интерлейкина-2, трансформирующего фактора роста и фактора роста эндотелия сосудов, что способствует пролиферации и повышению метастатического потенциала опухолевых клеток.

Свойствами увеличивать риск развития рака обладает также иммуносупрессивный препарат азатиоприн, нарушающий способность клеток устранять пострепликативную репарацию ДНК, а также некоторые биологические агенты (анти timoцитарный глобулин) и антиметаболиты (микофенолат мофетил).

У пациентов с иммунодефицитом, перенесших трансплантацию органов, повышается риск первичного инфицирования или реактивации латентных онкогенных вирусов, снижающих регуляцию лимфоцитов или напрямую способствующих трансформации здоровых клеток в опухолевые. На фоне иммунодефицита вирус Эпштейна — Барр (EBV), цитомегаловирус (CMV), вирусы герпеса человека (HHV-8), папилломы человека (HPV), гепатита В и С, полиомавирусы повышают частоту развития болезни Ходжкина, неходжкинских лимфом, рака носоглотки, лейомиосаркомы, первичного рака печени, рака шейки матки, нейроэндокринной кожной карциномы из клеток Меркеля.

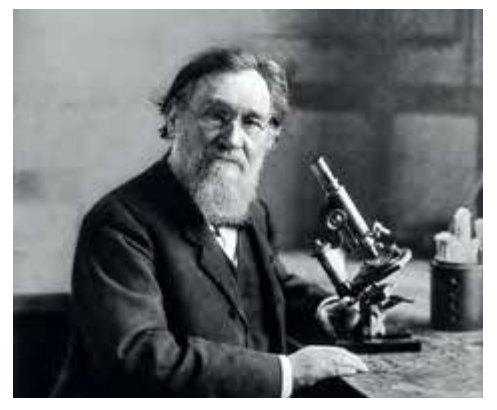
Факторами риска формирования злокачественных опухолей могут быть не только онкогенные вирусы и иммуносупрессивные препараты, препятствующие отторжению. У реципиентов донорских органов пожилой возраст, курение и ультрафиолетовое облучение также способствуют более высокой частоте развития рака *de novo*. Имеются документированные редкие случаи переноса не обнаруженных на этапе трансплантации клеток рака почки, легкого, молочной железы, толстой кишки, глиобластомы от донора реципиенту.

Потенциальный риск развития рака не может быть основанием для отказа от проведения жизнеспасующей трансплантации при терминальной почечной, печеночной и сердечно-легочной недостаточности. При правильном наблюдении, которое не должно ограничиваться мониторингом функции пересаженного органа, но обязано включать также проведение регулярного онкологического скрининга, можно существенно снизить риск развития злокачественных опухолей у этой категории пациентов.

Реципиенты донорских органов справедливо не считаются больными, хотя в связи с иммунодефицитом нуждаются в тщательном контроле состояния здоровья. К сожалению, согласно опросам, только 20% реципиентов перед трансплантацией были информированы о потенциально высоком риске развития рака, еще 20% узнали о возможной проблеме уже после пересадки, а 60% вообще не знали о существующей опасности и методах ее профилактики.

Как показывает опыт, у врачей, осуществляющих наблюдение за пациентами с трансплантированными органами, также отсутствует онкологическая настороженность, в результате чего рак у таких больных диагностируется на поздних стадиях.

Сегодня в Украине созданы условия для развития трансплантологии. Возможно, количество людей с пересаженными органами в нашей стране будет увеличиваться. Следует помнить, что эта популяция представляет собой группу высокого онкологического риска и нуждается в проведении первичной профилактики и регулярных скрининговых мероприятий.



Лауреат Нобелевской премии 1909 г. Илья Мечников, автор фагоцитарной теории иммунитета, открывший клеточное звено иммунной системы



Жан Франсуа Борель, сотрудник компании «Сандоз», в 1970-х гг. открывший иммуносупрессивные свойства циклоспоринона — первого препарата, предотвращающего острое отторжение донорских органов при трансплантации



Стелла на острове Пасхи (Рапа Нуи) с надписью: «В этом месте в январе 1965 года были получены образцы почв, что привело к открытию рапамицина — лекарства, положившего начало новой эры для пациентов с трансплантированными органами»



Фармацевт Сурен Сигал обнаружил иммуносупрессивную активность сиролимуза (рапамицин, рапамун) и разработал процесс производства препарата, что обеспечило международное лидерство фармацевтической компании Wyeth в области трансплантологии



Льюис Томас, американский врач, поэт, педагог, исследователь, автор регулярных эссе для New England Journal of Medicine и нескольких книг по проблемам медицины, искусства и литературы

Світові стандарти діагностики та лікування дифузної В-великоклітинної лімфому та можливості їх впровадження в Україні

Актуальність теми вдосконалення чинних стандартів діагностики та лікування дифузної В-великоклітинної лімфому (ДВКЛ) у світі зумовлена тим, що ДВКЛ є найпоширенішим варіантом неходжкінських лімфом, при яких у 30-40% пацієнтів відмічається розвиток рецидивів чи рефрактерності до 1-ї лінії терапії.

З метою ознайомлення онкологічної спільноти з останніми тенденціями ведення пацієнтів з ДВКЛ та оновленими рекомендаціями застосування комбінації полатузумабу ведотину з бендамустином і ритуксимабом (Pola-BR) 3 червня було проведено науковий онлайн майстер-клас «Практичні аспекти ведення пацієнтів з рецидивуючою чи рефрактерною ДВКЛ: загальні принципи та індивідуальний підхід».



Про зміни у лікуванні ДВКЛ протягом року у світі та в Україні розповіла керівниця науково-дослідного відділення хіміотерапії гемобластозів та ад'ювантних методів лікування Національного інституту раку (м. Київ), доктор медичних наук, професор Ірина Анатоліївна Крячок.

— Протягом тривалого часу золотим стандартом терапії ДВКЛ вважалася схема R-CHOP (циклофосфамід + доксорубіцин + вінкрестин + преднізолон + ритуксимаб), при застосуванні якої 60% хворих одужували, однак у 20-30% пацієнтів відмічалася рецидив, а у 10% — первинна рефрактерність до хіміотерапії (R. Fisher et al., 1993; B. Coiffier 2010). При виникненні у пацієнта рецидиву чи рефрактерності після 1-ї лінії лікування слід розглянути проведення 2-ї лінії терапії та подальшої аутологічної трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (аутоТГСК). Однак і в цьому випадку одужання настає тільки у 50% пацієнтів, що пов'язано з ризиком розвитку рецидиву після аутоТГСК. При цьому слід враховувати той факт, що не всім пацієнтам первинно показана аутоТГСК через певні обмеження за віком, наявність супутніх захворювань та відповіді на 2-гу лінію терапії.

Найбільш несприятливим є прогноз у хворих, яким із певних причин не може бути проведена аутоТГСК, що зумовлює потребу пошуку нових опцій лікування. Сьогодні увагу привертає полатузумаб ведотин. Механізм дії останнього зумовлений зв'язуванням моноклонального

антитіла (одного з компонентів препарату) з рецептором CD79b, який експресується на злоякісних В-клітинах. Проникнення лікарського засобу в клітину супроводжується вивільненням цитотоксичного агента (монометилауристатину Е — ММАЕ), який руйнує мікротрубочки клітини, призводячи до її загибелі через пригнічення поділу й індукцію апоптозу. Згідно з настановами Національної онкологічної мережі США (NCCN, 2020), рекомендовано застосовувати схему Pola-BR у пацієнтів із рецидивуючою чи рефрактерною (р/р) ДВКЛ або В-клітинною лімфомою високого ступеня злоякісності та транслокаціями MYC і BCL2 чи BCL6 після проходження більше ніж 2 попередніх курсів лікування. Через 5 міс настанови NCCN були оновлені з розширенням показань до призначення Pola-BR як 2-ї та 3-ї ліній терапії ДВКЛ (NCCN, 4.2021). Крім того, сьогодні активно вивчається застосування полатузумабу ведотину як 1-ї лінії терапії, а також при р/р ДВКЛ і при периферичній Т-клітинній лімфомі, плазмоклітинних неоплазіях, хронічному лімфолейкозі.

Первинні результати вивчення полатузумабу ведотину у пацієнтів із р/р ДВКЛ у рамках дослідження Ib та II фази свідчили про його ефективність, що стало поштовхом до проведення рандомізованого дослідження II фази GO 29365. У ньому порівнювали ефективність Pola-BR та комбінації бендамустин + ритуксимаб (BR). Медіана виживаності без прогресування (ВБП) за оцінкою незалежного комітету (IRC) у групі Pola-BR склала 9,5 міс, а у групі BR — 3,7 міс (відношення ризиків — BR — 0,36; 95% довірчий інтервал — ДІ — 0,21-0,63; $p < 0,0002$), що свідчить про зростання ВБП у 2,5 разу при додаванні полатузумабу ведотину до комбінації BR

(рис. 1; L.H. Sehn et al., 2019). За даними позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) у разі використання Pola-BR відмічалася значне покращення повної відповіді до 40% ($p = 0,012$) порівняно з BR — 17,5%. Крім того, у групі Pola-BR виявлено зростання загальної виживаності (ЗВ) у 2,5 разу порівняно з такою у пацієнтів, яким призначали комбінацію BR: медіана ЗВ складала 12,4 проти 4,7 міс (BR 0,42; 95% ДІ 0,24-0,75; $p = 0,0023$).

Крім того, при ПЕТ-оцінюванні повної відповіді було продемонстровано вищу ефективність комбінації Pola-BR у 2-й лінії терапії, ніж у 3-й лінії у хворих, які приймали BR. Це свідчить про перевагу розгляду цієї схеми як 2-ї лінії терапії у пацієнтів з р/р ДВКЛ, які не є кандидатами на аутоТГСК (рис. 2; L.H. Sehn et al., 2018).

Застосування Pola-BR виявилось ефективним при усіх підтипах ДВКЛ, особливо при несприятливому підтипі ABC. При оцінюванні профілю безпеки схеми Pola-BR було встановлено дещо вищий вплив цих препаратів на гематологічні показники та частоту розвитку периферичної нейропатії, однак вищезазначені несприятливі явища (НЯ) були контрольованими. На основі результатів дослідження GO 29365, полатузумаб ведотин отримав статус «прорив у терапії» від Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) та був включений до препаратів програми пріоритетної терапії (Priority medicine, PRIME) від Європейського агентства з лікарських засобів (ЕМА) для лікування осіб із р/р ДВКЛ.

Сьогодні активно вивчають й інші перспективні напрями терапії р/р ДВКЛ, до яких належать поєднання полатузумабу

ведотину з R-GemOx (гемцитабін + оксалиплатин + ритуксимаб), застосування нових біспецифічних моноклональних антитіл, нових моноклональних антитіл у комбінації з імуномодуляторами, CAR-T-клітинної терапії та малих молекул. Прикладом біспецифічних препаратів є мозунетузмаб — анти-CD20/анти-CD3 біспецифічне моноклональне антитіло, дія якого спрямована на створення імунного синапсу між Т- та В-клітинами мішенями для подальшого запуску апоптозу пухлинних В-клітин.

У рамках III фази клінічних досліджень продовжують вивчати ефективність комбінації полатузумабу ведотину з R-GemOx та R-ICE (іфосфамід + карбоплатин + етопозид + ритуксимаб), CAR-T-клітинну терапію з залученням CD19- та CD22-антитіл і таргетну терапію малими молекулами (селінексор).

Сучасний принцип ведення хворих на р/р ДВКЛ полягає в першочерговому з'ясуванні можливості виконання аутоТГСК. Якщо у пацієнта наявні протипоказання до аутоТГСК, слід розглядати призначення Pola-BR або ритуксимабу в поєднанні з хіміотерапією чи участь у клінічних дослідженнях. У групі пацієнтів із рецидивом після трансплантації можна визначити можливість подальшої CAR-T-cell терапії (в Україні не доступна) чи використання комбінації Pola-BR. У разі неефективності CAR-T-cell терапії слід рекомендувати застосування схеми Pola-BR, паліативну допомогу чи участь у клінічних дослідженнях.

Таким чином, більшість пацієнтів з ДВКЛ одужують, однак слід пам'ятати й про хворих на р/р ДВКЛ, терапія яких сьогодні потребує особливої уваги.

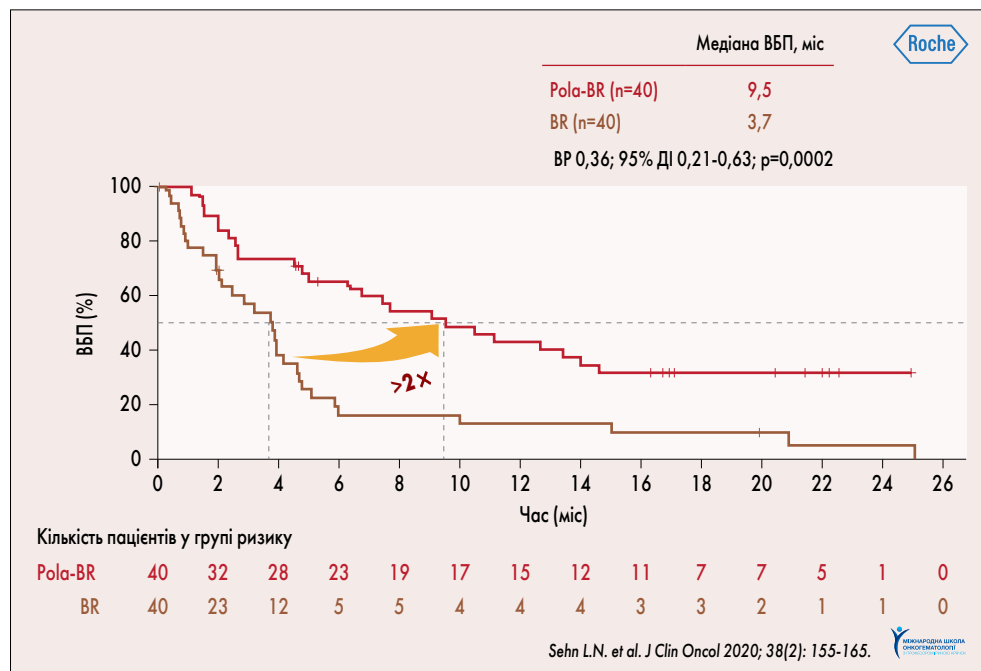


Рис. 1. Порівняння ВБП у групах Pola-BR та BR

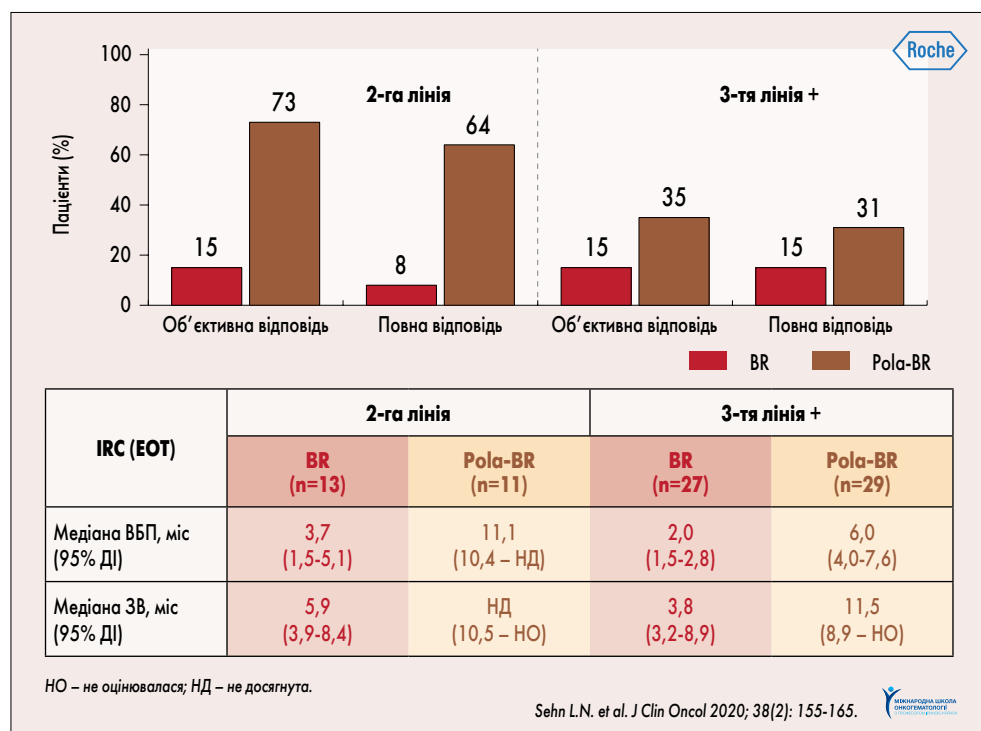


Рис. 2. Об'єктивна та повна відповідь на лікування у групах Pola-BR і BR при ПЕТ-оцінюванні



Експерт МОЗ України за спеціальністю «Гематологія», завідувач відділу медичної генетики ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», завідувач кафедри клінічної лабораторної діагностики

Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Сергій Вікторович Клименко виступив з доповіддю «Чи є зміни в діагностиці ДВКЛ протягом року у світі та Україні?».

— ДВКЛ — гетерогенна група лімфо-проліферативних захворювань, при яких виживаність і клінічний перебіг у частини пацієнтів може бути прогностично сприятливим, а в іншій — навпаки, що зумовлює потребу виділення підтипів ДВКЛ для прогнозування перебігу захворювання та вибору подальшої тактики лікування. Найкращим методом діагностики для визначення варіанта ДВКЛ є молекулярно-генетичне профілювання, однак цей метод дорогий, що обмежує його широке застосування. Доступнішим методом виділення підтипів ДВКЛ є імуногістологічне дослідження. За даними С. Visco та співавт. (2012), у пацієнтів з GCB-варіантом, яких лікували за схемою R-CHOP, відповідь на терапію була кращою порівняно з не-GCB підтипами. При порівнянні даних молекулярно-генетичного профілювання та імуногістохімії було встановлено, що похибка останньої є дещо вищою, це зумовлює певні обмеження у прогнозуванні перебігу захворювання.

У сучасній класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я (2016) також виділена В-клітинна лімфома з високим

ступенем злоякісності та перебудовою генів *MYC*, *BCL2* та/або *BCL6*. При цьому, якщо методом флуоресцентної гібридизації *in situ* (FISH) було встановлено наявність реаранжування генів *MYC* чи *BCL2* або *MYC* та *BCL6*, лімфома класифікується як double-hit, а при перебудові всіх трьох генів — *MYC*, *BCL2*, *BCL6* — як triple-hit. При виявленні експресії *MYC* та *BCL2* та/або *BCL6* методом імуногістохімії виділяють double-expressor лімфоми. Кращий прогноз спостерігається при відсутності перебудови генів *MYC*, *BCL2*, *BCL6*, дещо гірший — при double-expressor лімфомах і найбільш несприятливий — при double-hit і triple-hit лімфомах (рис. 3).

Для оптимізації коштів первинну діагностику ДВКЛ слід починати з імуногістологічного дослідження з подальшим оцінюванням імовірності виявлення double-hit і triple-hit лімфом та потреби у застосуванні FISH-методу.

Вивчення молекулярних аномалій при ДВКЛ призвело до потреби у розробленні у рамках клінічних досліджень нових молекул для підвищення ефективності лікування цих пацієнтів. Однією з комбінацій лікарських засобів, яку активно вивчають, є Pola-BR. У літературі сьогодні наводяться дані про те, що застосування цієї схеми збільшує медіану ВБП і ЗВ при всіх молекулярних підтипах (табл. 1). Це свідчить про широкі терапевтичні можливості такого поєднання лікарських засобів (L.H. Sehn et al., 2018).

Активне представлення й обговорення нових даних щодо ефективності та безпеки комбінації Pola-BR у розширеній когорті пацієнтів з р/р ДВКЛ у дослідженні GO 29365 проводилося за участю провідних експертів з Канади (доцент **Центру раку Британської Колумбії та Університету Британської Колумбії, доктор медицини Лорі Сейн**), США (онкогематолог

Меморіального онкологічного центру ім. Слоуна — Кеттерінга в Нью-Йорку Метью Матасар), Великобританії (лікар-гематолог **центру клінічної гематології Ноттінгемської університетської клініки Ендрю Мак-Міллан**), Німеччини (лікар-гематолог **Гейдельберзької університетської клініки Саша Дітріх**).



Засідання панелі експертів розпочала **Лорі Сейн**, яка висвітлювала нещодавно представлені у рамках конференції Американської асоціації гематології (American Society of Hematology, ASH) дані дослідження GO 29365.

— Згідно з даними досліджень С. Sarkozy та співавт. (2019) і М. Crump та співавт. (2017), проблемну групу хворих на ДВКЛ складають пацієнти з р/р ДВКЛ, оскільки медіана їх виживаності є короткою. У зв'язку з цим сьогодні триває активне вивчення антитіла-імунокон'югату полатумабу ведотину, терапевтичною мішенню якого є CD79b.

Після опрацювання даних у розширеній когорті пацієнтів дослідження GO 29365 не з'явилися нові застереження щодо безпеки та НЯ. Загалом у хворих, які приймали комбінацію Pola-BR, відзначалися більш виражені гематологічні токсичності і вищий ступінь нейтропенії, що в цілому не відобразилося на зростанні потреби у проведенні додаткових інфузій. Однак варто пам'ятати й про ризик розвитку периферичної нейропатії при прийомі Pola-BR.

Частота повної відповіді на терапію у розширеній когорті хворих складала 38,7%, а загальної відповіді — 41,5%, що збігається з попередньо отриманими результатами у початковій рандомізованій групі цього дослідження. Дворічна ВБП складала 28,4%, а дворічна ЗВ — 38,2%, при цьому 1/4 пацієнтів не потребували подальшої терапії та залишались у фазі тривалої ремісії більше 2 років (рис. 4).

Ефект від терапії у цих хворих відмічався незалежно від лінії терапії чи статусу рефрактерності, однак результат лікування виявився найбільш вираженим при застосуванні Pola-BR у 2-й лінії терапії та у хворих із відсутністю рефрактерності до лікування.

Таким чином, результати аналізу у розширеній когорті учасників дослідження GO 29365 свідчать про отримання зіставних даних щодо ВБП, ЗВ і безпеки з попередніми даними меншої когорти учасників.



Після презентації нових результатів дослідження GO 29365 у рамках панелі експертів провідні фахівці відповідали на питання учасників заходу. Одне з питань стосувалося розгляду можливостей застосування Pola-BR

у хворих із легкою формою периферичної нейропатії. У відповідь на це запитання **Метью Матасар** зазначив, що Pola-BR можна застосовувати у цих пацієнтів, однак при прогресуванні нейропатії слід припинити лікування до зменшення її вираженості з подальшим відновленням прийому полатумабу ведотину у меншій дозі.



Під час обговорення вражаючих результатів, які забезпечило застосування комбінації Pola-BR, **Ендрю Мак-Міллан** прокоментував високу якість дослідження, інформативність і відповідність результатів, що відображені належним чином у кривих Каплана — Меєра.

Учасників заходу особливо цікавило виявлення певних предикторів, які б свідчили про ефективність застосування цих препаратів у деякій групі пацієнтів.



Лорі Сейн розповіла, що не було визначено жодного предиктора, який дозволив би спрогнозувати відповідь на терапію у хворих на р/р ДВКЛ, а також відмітила, що ефект від застосування Pola-BR помітний через невеликий проміжок часу. Це дозволяє зробити висновок про необхідність подальшого застосування цієї комбінації. Щодо призначення Pola-BR перед проведенням CAR-T-клітинної терапії **Ендрю Мак-Міллан** зазначив, що ця комбінація поєднувати можна.

Учасників заходу особливо цікавило виявлення певних предикторів, які б свідчили про ефективність застосування цих препаратів у деякій групі пацієнтів. **Лорі Сейн** розповіла, що не було визначено жодного предиктора, який дозволив би спрогнозувати відповідь на терапію у хворих на р/р ДВКЛ, а також відмітила, що ефект від застосування Pola-BR помітний через невеликий проміжок часу. Це дозволяє зробити висновок про необхідність подальшого застосування цієї комбінації.

Щодо призначення Pola-BR перед проведенням CAR-T-клітинної терапії **Ендрю Мак-Міллан** зазначив, що ця комбінація поєднувати можна.

Продовження на стор. 30.

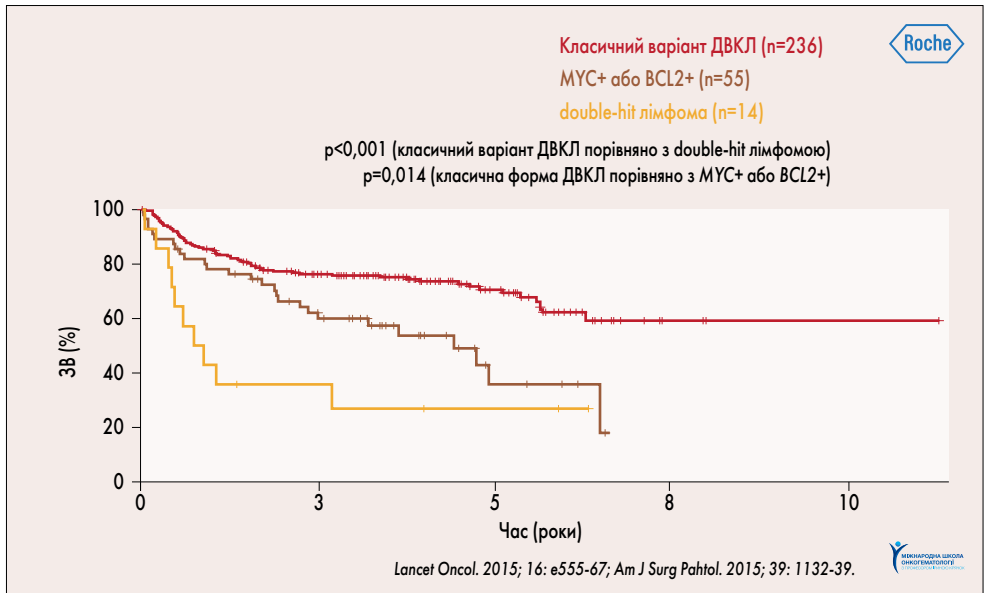


Рис. 3. Прогнозування виживаності при ДВКЛ

Таблиця 1. Підгруповий аналіз: ВБП та ЗВ при різних підтипах ДВКЛ при використанні Pola-BR та BR					
Підгрупи	Медіана ВБП, міс (95% ДІ)		Медіана ЗВ, міс (95% ДІ)		Примітка
	BR	Pola-BR	BR	Pola-BR	
COO					
ABC	2,0 (1,5-5,0)	10,8 (6,3-НО)	4,7 (3,7-15,0)	15,4 (10,5-НО)	COO визначається експресією гена за допомогою аналізу NanoString або IHC з використанням критеріїв Ханса, якщо NanoString недоступний
GCB	1,9 (1,0-4,5)	2,5 (1,9-НО)	3,8 (1,9-НО)	7,2 (4,1-НО)	
DE-статус					
DE	1,4 (0,5-НО)	7,0 (2,3-НО)	4,6 (1,5-НО)	8,9 (6,2-НО)	DE: гіперекспресія MYC IHC (≥40% позитивних ядер пухлини); гіперекспресія BCL2 (≥50% пухлинних клітин з інтенсивністю забарвлення цитоплазми ≥2+)
He-DE	3,1 (1,9-НО)	6,2 (2,6-НО)	4,5 (3,7-НО)	10,0 (4,4-НО)	

ВБП і ЗВ при застосуванні Pola-BR довше, ніж при BR, у всіх підгрупах походження клітини COO та DE.
CCO — походження клітини, молекулярний підтип пухлини; ABC — пухлина з активованих В-клітин; GCB — пухлина з гермінативного центру; DE — сумісна (подвійна) експресія білків.

Sehn L.N. et al. ASH 2018. Abstr 1683.

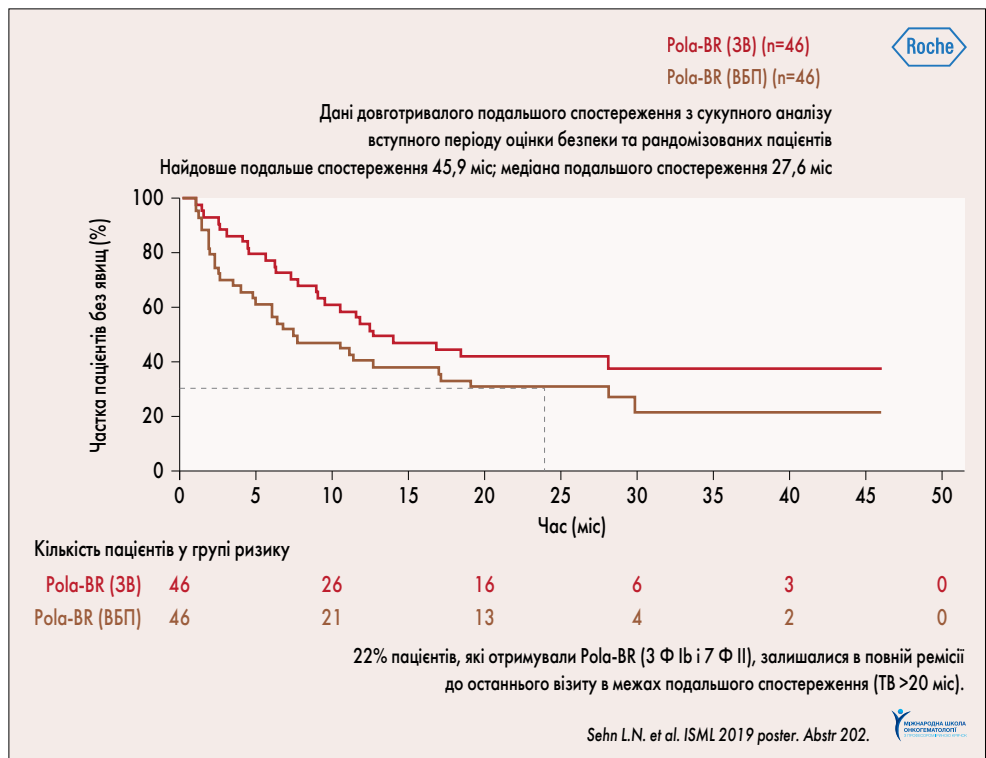


Рис. 4. Довготривала виживаність пацієнтів при лікуванні Pola-BR

Світові стандарти діагностики та лікування дифузної В-великоклітинної лімфому та можливості їх впровадження в Україні

Продовження. Початок на стор. 28.

затверджена у Великобританії, однак варто з обережністю призначати бендамустин перед аферезом через його вплив на зменшення кількості Т-клітин.



Про перспективи та спроби підвищити ефективність 1-ї лінії терапії пацієнтів з ДВКЛ розповіла професор кафедри гематології та трансфузіології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук Тетяна Петрівна Перехрестенко.

— Як відомо, найкраща ЗВ та ВБП досягається при проведенні 1-ї лінії терапії, а з кожним наступним рецидивом ДВКЛ шанс на одужання зменшується. Тому протягом останніх років тема підвищення ефективності терапії ДВКЛ у 1-й лінії активно розробляється. При порівнянні у клінічному дослідженні III фази режимів R-CHOP та DA-EPOCH-R (етопозид + преднізолон + вінкрисдин + циклофосфамід + доксорубіцин + ритуксимаб) у 1-й лінії терапії ДВКЛ виявлено, що у пацієнтів, які отримували DA-EPOCH-R, не було покращення ВБП при паралельному зростанні токсичності (W.H. Wilson et al., 2016; N.L. Bartlett et al., 2019). Застосування більш інтенсивної хімотерапії (режимів R-CHOP-14 та R-CHOP-21) у 1-й лінії не супроводжувалося зростанням ЗВ (D. Cunningham et al., 2013). Однак деяке збільшення ЗВ відмічалось у хворих, які лікувалися за схемою R-ACVBP (ритуксимаб + доксорубіцин + віндезин + блеомицин + преднізолон), порівняно з особами, яким призначали R-CHOP-21 (C. Recher et al., 2011).

У дослідженні III фази REMARC при вивченні леналідоміду як підтримуючої терапії у пацієнтів похилого віку з ДВКЛ, у яких досягнута повна чи часткова відповідь на R-CHOP, через 2 роки його застосування було встановлено зростання ВБП, однак змін щодо ЗВ не виявлено (C. Thieblemont et al., 2016).

У дослідженні III фази PHOENIX застосування ібрутинібу у поєднанні з R-CHOP порівняно з призначенням R-CHOP та плацебо у пацієнтів молодших 60 років сприяло покращенню виживаності без подій (ВР 0,579), ВБП (ВР 0,556) і ЗВ (ВР 0,33), однак зумовлювало незначне збільшення серйозних НЯ (35,7 проти 28,6%). При порівнянні цих двох комбінацій у хворих старше 60 років не було переваг від додавання ібрутинібу до схеми R-CHOP щодо виживаності без

подій, ВБП, ЗВ, проте зростав ризик виникнення серйозних НЯ (63,4 проти 38,2%) та зменшилася частка пацієнтів, які отримували не менше 6 циклів R-CHOP (73,7 проти 88,8%; A. Younes et al., 2019). Таким чином, було багато спроб підвищити ефективність лікування пацієнтів з ДВКЛ у 1-й лінії, однак більшість із них виявилися невдачливими.

На основі обнадійливих результатів дослідження GO 29365 було проведено дослідження II фази GO 29044, в якому порівнювали ефективність Pola + R-CHP (ритуксимаб + циклофосфамід + доксорубіцин + преднізолон) та Pola + G-CHP (обінутузумаб + циклофосфамід + доксорубіцин + преднізолон). При застосуванні Pola + R/G-CHP відмічалася дещо вища гематологічна токсичність, ніж при R-CHP, однак слід враховувати, що більшість пацієнтів, які брали участь у дослідженні, входили до групи високого ризику. Частота об'єктивної відповіді та повної відповіді, підтверджені методом ПЕТ-КТ, після закінчення терапії за схемою Pola + R-CHP склали 91 та 78%, а після Pola + R/G-CHP — 89 та 77% відповідно. Таким чином, призначення Pola + R/G-CHP демонструвало клінічну ефективність у 1-й лінії ДВКЛ, при цьому 12-місячна ВБП складала 91%, а ЗВ — 94% (N. Tilly et al., 2019).

Роль полатузумабу ведотину в 1-й лінії терапії буде встановлена у III фазі дослідження POLARIX, в якому порівнюється ефективність поєднання Pola + R-CHP та R-CHOP з подальшим призначенням 6 курсів ритуксимабу після закінчення лікування у двох групах (N. Tilly et al., 2019).

За даними конгресу Європейського товариства медичної онкології (2020), подібні до R-CHOP режими все ще залишаються стандартами 1-ї лінії терапії ДВКЛ, а застосування ібрутинібу має певний потенціал у молодих пацієнтів. Проведення дослідження III фази POLARIX, можливо, допоможе підвищити ефективність 1-ї лінії терапії, однак схему Pola + R-CHP, напевно, варто розглядати у пацієнтів молодого віку з високим ризиком прогресування, що допоможе знизити необхідність використання наступних ліній терапії (рис. 5).



Про практичні аспекти ведення пацієнтів з р/р ДВКЛ і режим Pola-BR на прикладі протоколу Великої Британії розповіла доцент кафедри внутрішньої медицини Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ), кандидат медичних наук Оксана Андріївна Карнабада.

— У затвердженому протоколі Великобританії зазначено про широку панель застосування Pola-BR при ДВКЛ. Однак існують обмеження щодо використання цієї схеми при первинній лімфомі центральної нервової системи, лімфомі Беркітта, плазмобластній лімфомі. Показаннями до застосування цієї схеми є наявність рецидиву чи рефрактерності після 1-ї лінії терапії ДВКЛ, або після попередньої ауто- чи алоТГСК, після CAR-T-терапії та у 2-й і 3-й лініях терапії ДВКЛ. Активно обговорюються дані щодо застосування зазначеної схеми як переходу до CAR-T-терапії, а також у пацієнтів, котрі не є кандидатами на ТГСК. Можливість проведення ТГСК оцінюють на консилиумі за участю фахівців різних спеціальностей та представників центру ТГСК з урахуванням фізичного стану пацієнта, наявності супутніх захворювань, відповіді на сальвадж-хімотерапію. Одним з обмежень протоколу є те, що первинно він був розроблений з метою застосування при статусі за ECOG від 0 до 2.

Застосування Pola-BR у першому та наступних циклах дещо відрізняється (табл. 2). У перший день першого циклу призначають тільки ритуксимаб, а наступного дня —

При введенні полатузумабу ведотину та ритуксимабу однією з найгірше контрольованих реакцій є прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія.

У разі виникнення гематологічних змін, порушення функції печінки, нирок та деяких видів специфічної медикаментозної токсичності варто проводити модифікацію дози. При розвитку периферичної нейропатії 2 та 3 ступеня за шкалою NCI-CTC (оцінюючою шкалою загальних критеріїв токсичності Національного інституту раку) слід припинити застосування полатузумабу ведотину до зменшення вираженості нейропатії (до 1 ступеня за шкалою NCI-CTC). У разі підозри на прогресуючу мультифокальну лейкоенцефалопатію слід припинити введення як полатузумабу ведотину, так і бендамустину.

У пацієнтів, яких лікують за схемою PolaBR, слід проводити моніторинг показників загальної аналізи крові, функціональних печінкових проб, сечової кислоти та електrolітів до першого дня лікування, перевірити наявність гепатиту В до початку лікування ритуксимабом та забезпечити контроль рівня калію в осіб із серцевими розладами.

Таблиця 2. Схеми Pola-BR (21-денний цикл, 6 циклів)			
Препарат	Доза	Дні	Застосування
Цикл 1			
Бендамустин	90 мг/м ²	2, 3	в/в інфузія з 500 мл 0,9% розчину натрію хлориду протягом 30 хв
Полатузумаб ведотин	1,8 мг/кг (максимальна доза 240 мг)	2	в/в інфузія зі 100 мл 5% розчину глюкози протягом 90 хв
Ритуксимаб	375 мг/м ²	1	в/в інфузія з 500 мл 0,9% розчину натрію хлориду
Цикли 2, 3, 4, 5, 6			
Бендамустин	90 мг/м ²	1, 2	в/в інфузія з 500 мл 0,9% розчину натрію хлориду протягом 30 хв
Полатузумаб ведотин	1,8 мг/кг (максимальна доза 240 мг)	1	в/в інфузія з 100 мл 5% розчину глюкози протягом 90 хв
Ритуксимаб	375 мг/м ²	1	в/в інфузія з 500 мл 0,9% натрію хлориду

<https://www.uhs.nhs.uk/Media/SUHTextranet/Services/Chemotherapy-SOPs/Lymphoma/Bendamustine-Polatumumab-Rituximab.pdf>

бендамустин у поєднанні з ритуксимабом. Для уникнення трансфузійних реакцій за 30 хв до застосування полатузумабу ведотину та ритуксимабу слід проводити премедикацію. На другий день за 30 хв до введення полатузумабу ведотину та ритуксимабу варто попередньо застосувати хлорфенамін, парацетамол. Інфузію полатузумабу ведотину потрібно проводити протягом 90 хв, 1,5 год після чого пацієнт має перебувати під наглядом. Згодом проводиться премедикація ондансетроном за 15-30 хв до введення бендамустину. На третій день немає потреби у підтримуючій терапії, за винятком введення ондансетрону за 15-30 хв до бендамустину.

У перший день другого та наступних циклів терапії премедикація не відрізняється від такої першого циклу: спочатку вводять ритуксимаб, полатузумаб ведотин та ондансетрон перед застосуванням бендамустину. У другий день другого та подальших циклів хімотерапія не відрізняється від такої у другий день першого циклу. Додаткова терапія може бути призначена при розвитку трансфузійних реакцій (зокрема, гідрокортизон, сальбутамол, петидин при інфузійній лихоманці та алопуринол у пацієнтів із високим ризиком виникнення синдрому лізису пухлини з урахуванням можливостей розвитку синдрому Стівенса — Джонсона та токсичного епідермального некролізу, що може виникнути при одночасному застосуванні алопуринолу та бендамустину).

При використанні цього протоколу можуть виникнути певні НЯ. Пацієнти, які отримували бендамустин, протягом життя мають ризик розвитку трансфузійної реакції трансплантат проти хазяїна, тому таким хворим протягом життя повинні призначатися тільки опромінені препарати крові.

На завершення підсумки заходу підбили І.А. Крячок, С.В. Клименко та Т.П. Перехрестенко. С.В. Клименко відзначив доступність методик діагностики ДВКЛ не тільки у світі, а й в Україні. Т.П. Перехрестенко розповіла про можливість заміни ритуксимабу обінутузумабом при рефрактерності до ритуксимабу, яку потрібно розглядати у кожному випадку індивідуально. І.А. Крячок відзначила важливі зміни у лікуванні ДВКЛ у світі, пов'язані з появою можливості застосовувати Pola-BR як у 3-й, так і у 2-й лініях терапії.

Таким чином, діагностика підтипів ДВКЛ сьогодні доступна і в Україні. Це створює можливості для індивідуалізації підходів до лікування, використання сучасних режимів хімотерапії та розроблення перспективних методів лікування ДВКЛ.

Підготувала Ірина Неміш

Матеріал підготовлено за підтримки ТОВ «Рош Україна».

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

Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Для демонстрації в рамках семінарів, конференцій, симпозіумів на медичну тематику.

Деякі схеми лікування можуть включати лікарські засоби, застосовані за межами їхніх показань та/або не зареєстровані в Україні.

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

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

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

M-UA-00000440

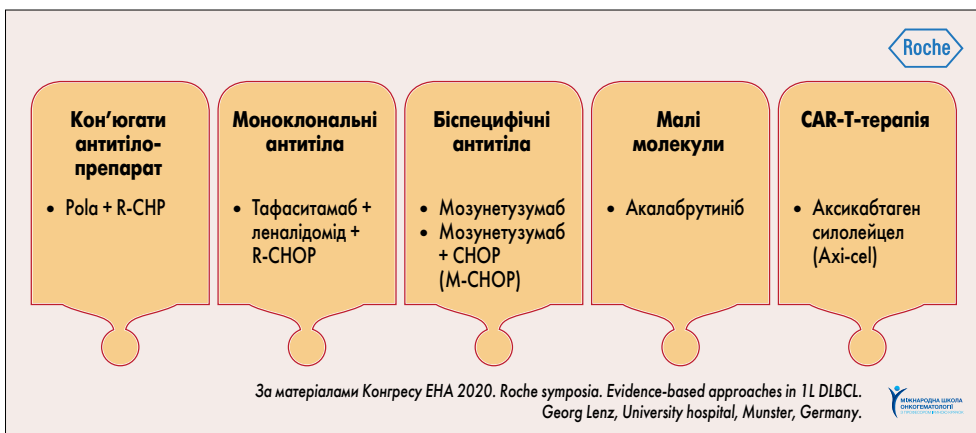


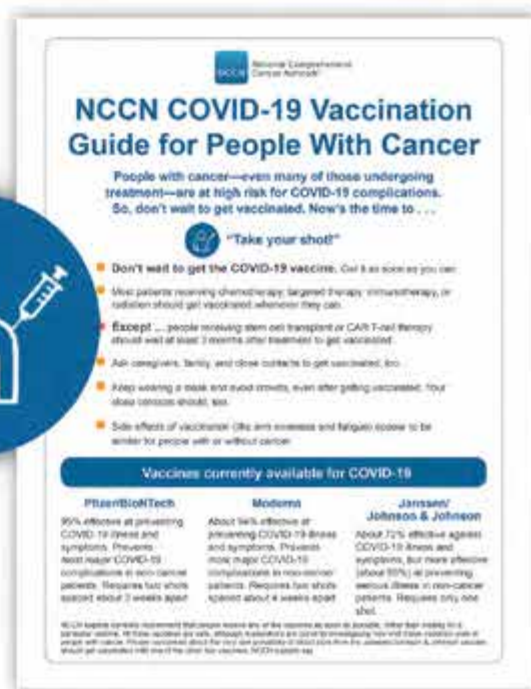
Рис. 5. Стратегія покращення у 1-й лінії терапії ДВКЛ у перспективі

NCCN

Рекомендації NCCN щодо вакцинації проти COVID-19 онкологічних пацієнтів

Національна онкологічна мережа США (NCCN) на своєму офіційному сайті систематично публікує рекомендації для пацієнтів (NCCN Guidelines for Patients®), які стосуються лікування раку різних локалізацій, відповідають сучасним принципам доказової медицини та співвідносяться з клінічними настановами для онкологів (NCCN Clinical Guidelines in Oncology, NCCN Guidelines®). Ці рекомендації укладені у вигляді зручних і зрозумілих для пацієнтів посібників, які дозволяють їм та їхнім родичам більше дізнатися про хворобу, сучасні принципи діагностики та лікування раку, допомагають налагодити стосунки між пацієнтом, його родичами та лікарем.

10 червня NCCN опублікувала посібник для хворих на рак, який стосується вакцинації від COVID-19. Основним меседжем посібника є те, що онкологічні пацієнти, навіть ті, хто отримує лікування, мають високий ризик розвитку ускладнень COVID-19, тому не потрібно відкладати вакцинацію.



Отримай свою дозу вакцини!

- Не відкладайте вакцинацію від COVID-19. Отримайте свою вакцину якомога раніше.
- Більшість пацієнтів, які отримують хіміотерапію, таргетну терапію, імунотерапію або променеву терапію, мають робити щеплення, як тільки це буде можливим.

Виятки: пацієнти, які перенесли трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин або отримують CAR-T-клітинну терапію, можуть вакцинуватися не раніше, ніж через 3 міс після закінчення лікування.

- Слід закликати осіб, які доглядають за пацієнтом, родичів та інших близьких вакцинуватися.

- Продовжуйте носити захисну маску та уникайте місць скупчення людей після щеплення. Це стосується як онкологічних хворих, так і їхніх близьких.

- Можливі побічні ефекти вакцинації (дискомфорт у місці ін'єкції, втома) є подібними у осіб з раком чи без нього.

Наразі експерти NCCN рекомендують людям отримати щеплення будь-якою з доступних вакцин якомога швидше, а не чекати на конкретну вакцину (ред. у посібнику NCCN розглядаються вакцини трьох виробників — Pfizer/BioNTech, Moderna, Janssen/Johnson & Johnson).

Пацієнти з онкологічними захворюваннями мають вищий ризик серйозно захворіти, потрапити до лікарні та померти від COVID-19. Ось чому так важливо, щоб хворі на рак отримували щеплення від вірусу. Вищий ризик тяжкого перебігу COVID-19 в онкологічних пацієнтів зумовлений тим, що їхній організм є імунокомпрометованим. За таких умов імунна система не здатна повною мірою протистояти хворобам та інфекціям, у тому числі SARS-CoV-2. Імуносупресія може бути як наслідком впливу самої пухлини, так і побічним ефектом протираківного лікування. У деяких осіб, які перенесли рак, імуносупресія залишається і після припинення лікування. Згідно з дослідженнями,

вакциновані люди рідше хворіють на COVID-19 та набагато рідше мають його тяжкий перебіг. Ранні дані свідчать про те, що введення вакцини запобігає зараженню. Однак потрібні додаткові дослідження, щоб зрозуміти, наскільки вакцинація унеможливує передачу вірусу.

Відповіди на основні запитання

Чи потрібно робити щеплення хворим на рак?

— Так. Усі хворі на рак мають отримати щеплення від COVID-19. Група експертів NCCN рекомендує онкологічним пацієнтам зробити щеплення одразу, коли це стає можливим. Особи з активним раком, які перебувають на лікуванні, ті, хто збирається лікуватися від раку, і ті, хто лікувався від раку протягом останніх 6 місяців, повинні мати пріоритет для отримання щеплення. Особи, які проживають в одній оселі з хворим на рак, також повинні бути вакциновані якомога раніше. Також слід вакцинуватися усім особам, які мають тісний контакт з онкологічним пацієнтом. **Не забувайте закликати інших вакцинуватися!**

Чи потрібно хворим на рак чекати, щоб вакцинуватися від COVID-19?

— Згідно з рекомендаціями експертів NCCN, більшість хворих на рак мають отримати щеплення настільки швидко, наскільки це можливо, однак є винятки.

Повинні почекати принаймні 3 місяці після закінчення терапії, щоб пройти імунізацію, особи, які отримують лікування нижченаведеними методами:

- трансплантація стовбурових клітин (алогенна й аутологічна);
- клітинна терапія (CAR-T-клітинна або NK-клітинна терапія); після такого лікування імунна система є слабкою протягом кількох тижнів або навіть місяців.

Пацієнтам, які перенесли великі оперативні втручання з приводу раку, потрібно відкласти вакцинацію на кілька тижнів.

Дотримання такої короткої перерви дозволяє лікарям пов'язати будь-які симптоми, що можуть виникнути у хворого, з операцією або вакцинацією.

При деяких формах гострого лейкозу після отримання ініціальної терапії потрібно відкласти вакцинацію на кілька тижнів. Це необхідно для того, щоб імунна система встигла відновитися, і вакцинація була ефективною.

Ще одне питання, яке потрібно розглянути, це проведення візуалізаційних досліджень (позитронно-емісійної комп'ютерної томографії, магнітно-резонансної томографії). Фахівці відмітили, що вакцини від COVID-19, як і інші вакцини, можуть спричиняти набряк лімфатичних вузлів. Це може вплинути на результати маммографії. У зв'язку з цим обстеження потрібно відкласти на 4-6 тижнів після вакцинації, поки відтермінування дослідження не буде шкідливим для пацієнта.

Остаточного не ясно, як хіміотерапія впливає на відповідь організму на вакцинацію від COVID-19. Ранні дані свідчать про те, що імунні реакції не такі сильні. Однак експерти наголошують, що особи, які отримують хіміотерапію, повинні пройти вакцинацію, коли це можливо, як і пацієнти, котрі отримують інші види лікування (імунотерапію, променеву терапію).

Чи можна припинити носити захисну маску після вакцинації?

— Продовжуйте носити маску. Деяким хворим на рак складніше протистояти інфекціям, а також вони можуть мати слабшу реакцію на вакцинацію. Ранні дані свідчать про те, що в онкологічних хворих імунізація може спрацювати не настільки добре, як загалом серед населення. Тому хворі на рак та їх оточення повинні зробити щеплення та продовжувати дотримуватися рекомендацій щодо запобігання поширенню COVID-19 (носіння захисних масок, дотримання соціальної дистанції, гігієна рук, уникнення місць скупчення

людей, мінімізація подорожей, а також інші профілактичні заходи).

Чи може вакцина викликати COVID-19?

— Ні. Жодна з доступних на сьогодні вакцин не виготовляється з живим вірусом, тому сама вакцина не може викликати COVID-19. Мало того, швидка вакцинація імунокомпрометованих осіб допомагає суспільству протидіяти поширенню інфекції та погіршенню ситуації із захворюваністю. Невакциновані імунокомпрометовані особи, які захворіли на COVID-19, частіше заражають інших людей, оскільки вони виділяють вірус протягом тривалішого часу після інфікування, а також в їхньому організмі вища ймовірність розвитку нових варіантів вірусу.

Чи тяжкими є побічні ефекти вакцинації у хворих на рак порівняно з іншими людьми?

— Ймовірно, ні. Ранні звіти обнадійливі та вказують на відсутність різниці у побічних ефектах вакцин в осіб із раком або без нього. До можливих побічних ефектів належать дискомфорт/біль у руці, у яку був введений препарат, висип, озноб, втома, лихоманка, головний біль, рідше — алергічні реакції.

Не дозволяйте можливим побічним ефектам стати перешкодою для вакцинації. Пам'ятайте, симптоми COVID-19 можуть бути набагато гіршими і навіть смертельними порівняно з відносно незначними побічними ефектами від щеплення.



Більш детальна інформація за посиланням [NCCN.org/patients](https://www.nccn.org/patients).

МОЖЛИВІСТЬ

МРІЯТИ

ЛІНПАРЗА — єдиний* PARP-інгібітор, схвалений в Україні до застосування в якості підтримуючої монотерапії **ВПЕРШЕ** виявленого поширеного раку яєчників з мутацією в генах BRCA1/2 у разі відповіді пухлини на **ПЕРШУ ЛІНІЮ** платиновмісної хіміотерапії^{1,2}

Призначення препарату **ЛІНПАРЗА** дозволяє досягти тривалої ремісії: **КОЖНА ДРУГА ПАЦІЄНТКА** з вперше виявленим поширеним раком яєчників з мутацією в генах BRCA1/2 **МОЖЕ ЖИТИ БЕЗ ПРОГРЕСУВАННЯ ЗАХВОРЮВАННЯ БІЛЬШЕ ніж 4,5 років**²

Коротка інформація щодо медичного застосування препарату ЛІНПАРЗА (олапариб). **Склад:** 1 таблетка містить 100 чи 150 мг олапарибу. **Фармакологічні властивості.** Лінпарза — це потужний інгібітор полі (АДФ-рибози)-полімерази людини (PARP-1, PARP-2 і PARP-3), який пригнічує ріст певних пухлинних клітин *in vitro* і ріст пухлини *in vivo* у разі застосування окремо або в комбінації з традиційними препаратами хіміотерапії. **Показання.** Рак яєчників. Лінпарза показана як монотерапія для: підтримуючого лікування дорослих пацієнток з поширеним епітеліальним раком яєчників, фаллопійових труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності з мутацією гена BRCA1/2 (гермінальною та/або соматичною), в яких досягнута відповідь (повна або часткова) після завершення першої лінії хіміотерапії із застосуванням препаратів платини; підтримуючого лікування дорослих пацієнток з чутливим до препаратів платини рецидивуючим епітеліальним раком яєчників, фаллопійових труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності, в яких є відповідь (повна або часткова) на хіміотерапію із застосуванням препаратів платини. Рак молочної залози. Лінпарза показана як засіб монотерапії для лікування дорослих пацієнток з гермінальними мутаціями гена BRCA1/2, в яких є HER2-негативний місцевопоширений або метастатичний рак молочної залози. Пацієнтам раніше мало проводитися лікування антрациклінами і таксанами у складі (нео)ад'ювантної терапії або терапії метастатичного ураження, за винятком випадків, коли пацієнти не підходили для такого лікування. У пацієнтів з гормон-рецептор-позитивним раком молочної залози також мало бути прогресування захворювання під час або після проведення ім'юпередньої ендокринної терапії, або вони повинні вважатися такими, кому не підходить ендокринна терапія. **Протипоказання.** Підвищена гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Годування груддю під час лікування та протягом 1 місяця після прийому останньої дози. Дивись повну інструкцію для медичного застосування. **Побічна дія.** Найчастішими побічними реакціями, зареєстрованими у клінічних дослідженнях на тлі монотерапії олапарибом (≥ 10% пацієнтів), були нудота, блювота, діарея, диспепсія, втомлюваність, головний біль, дисгевзія, зниження апетиту, запаморочення, анемія, нейтропенія, лімфопенія, збільшення середнього об'єму еритроцитів і підвищення рівня креатиніну. **Спосіб застосування й дози.** Дивись повну інструкцію для медичного застосування. Рекомендована доза препарату Лінпарза — 300 мг (дві таблетки по 150 мг) два рази на добу, що є еквівалентним сумарній добовій дозі 600 мг. Для зменшення дози можна приймати таблетки по 100 мг. Пацієнтки з чутливим до препаратів платини рецидивуючим епітеліальним раком яєчників, раком фаллопійових труб чи первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності, в яких досягнута відповідь (повна або часткова) на хіміотерапію із застосуванням препаратів платини, повинні починати лікування препаратом Лінпарза не пізніше ніж через 8 тижнів після прийому препарату платини востаннє. Застосування препарату рекомендується продовжувати до прогресування основного захворювання. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Доза препарату Лінпарза, рекомендована для монотерапії, не підходить для застосування в комбінації з іншими протипухлинними лікарськими засобами. Дивись повну інструкцію для медичного застосування. Для отримання детальнішої інформації перед призначенням необхідно ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Упаковка.** По 56 таблеток вкритих плівковою оболонкою. Ця інформація для лікарів. Призначена тільки для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах із медичної тематики, а також для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ і лікарів. Якщо у Вас, у Вашого пацієнта, родича було відмічено виникнення побічної реакції чи випадок відсутності ефекту на будь-який з продуктів компанії АстраЗенека, будь ласка, повідомте про це в ТОВ «АстраЗенека Україна» одним із наведених нижче способів. Це можливо за телефоном: +38 044 39152 82 (запросити відповідального за фармаконагляд) або електронною поштою PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com. Також, ви можете повідомити нам дану інформацію за посиланням: <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть опцію «запит медичної інформації»). Також, запит можна відправити електронною поштою: Ukraine-Medinfo@astrazeneca.com. Реєстраційне свідоцтво UA/14747/02/01 та UA/14747/02/02 Наказ МОЗ №2759 від 30.11.2020. Термін дії ПП з 30.11.2020 по 30.11.2025.

PARP — полі (АДФ-рибоза)-полімерази; BRCA — мутація гена BRCA

* станом на травень 2021

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЛІНПАРЗА (LYNPARZA). Реєстраційне свідоцтво UA/14747/02/01 та UA/14747/02/02. Наказ МОЗ №2759 від 30.11.2020. Термін дії ПП з 30.11.2020 по 30.11.2025. 2. Banerjee S, et al. Presented at ESMO Virtual Congress 2020. 19-21 September. Abstract #811MO.

За повною інформацією звертайтеся до ТОВ «АстраЗенека Україна»: 01033, м. Київ, вул. Сім'ї Прахових, 54, 5-й поверх. Тел. 391 52 82, факс 391 52 81.

Нові можливості терапії BRCA-асоційованого метастатичного раку грудної залози та раку яєчника високого ступеня злоякісності

Проблема поширеності раку грудної залози (РГЗ) та раку яєчника (РЯ) у світі зумовлює потребу у покращенні якості первинної діагностики та пошуку нових методів лікування онкозахворювань на основі вивчених генетичних мутацій. Наявність мутацій у гені *BRCA* свідчить про зростання ризику розвитку РГЗ, що відкриває можливості для застосування таргетних препаратів у онкологічній практиці.

За ініціативи Всеукраїнської асоціації безперервної професійної освіти лікарів і фармацевтів та підтримки Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика 22 травня в онлайн-форматі відбулася Національна науково-практична фахова школа «Сучасна онкомамологія. Підходи до ведення BRCA-асоційованого раку грудної залози». На ній обговорювалися сучасні підходи до ведення хворих на РГЗ, засновані на засадах доказової медицини та сучасних клінічних протоколах.



Завідувач хірургічного відділення Київського міського клінічного онкологічного центру, кандидат медичних наук Микола Федорович Анікусько детально висвітлює тему зміни парадигм лікування BRCA-асоційованого РГЗ.

— Сучасні дані свідчать про те, що у 5-10% випадків РГЗ та у 15-20% — РЯ розвиток хвороби зумовлений генетичними факторами. Одним із методів виявлення пацієнтів групи підвищеного ризику розвитку онкозахворювань є проведення генетичного тестування. Після його проходження у медичному закладі пацієнтові має бути надана необхідна інформація про зниження ризику подальшого розвитку онкологічної патології (A.R. de Sabando et al., 2019; J. Balmana et al., 2011). Сьогодні відомо близько 10 генів, пов'язаних із РГЗ, однак особливу увагу слід приділити генам *BRCA1/2*, які були секвеновані в середині 1990-х років групою вчених зі США під керівництвом Марка Х. Скольника (E.R. Gold et al., 2010). Виділяють гермінальні та соматичні мутації гена *BRCA*. Гермінальні мутації виникають у статевих клітинах та успадковуються за аутосомно-домінантним типом, а соматичні відсутні у статевих клітинах, не передаються спадковим шляхом, можуть з'являтися спонтанно в будь-якому типі клітин після народження та в цілому зумовлюють близько 90% всіх злоякісних новоутворень (K.K. Flipski et al., 2014; E. Levi-Lahad et al., 2007). Мутації в генах *BRCA1/2* пов'язують з підвищеним ризиком розвитку злоякісних пухлин (РГЗ, РЯ, раку передміхурової, підшлункової залози). Середній кумулятивний ризик розвитку РГЗ у віці до 65-80 років у носія мутації *BRCA1* складає 65%, у носія *BRCA2* — 45%, а у загальній популяції цей показник становить 12,4% (J. Balmana et al., 2011; SEER Stat Fact Sheets. Breast cancer, 2015-2017).

Щоденно у клітинах людського організму відбуваються пошкодження ДНК та її репарація за участю особливих білків і ферментів. Виділяють певні види пошкоджень ДНК: одно- та двониткові розриви, невідповідність вставлення та видалення азотистих основ, об'ємний аддукт (M.J. O'Connor, 2015). Такі зміни ДНК можуть призводити до розвитку раку, однак паралельно з пошкодженням існує механізм репарації цих ділянок. У цьому процесі беруть участь *BRCA1/2*, які є генами-супресорами, їхня роль полягає у пригніченні пухлинного росту та підтриманні стабільності геному. Ці гени залучені у процес регуляції контрольних точок клітинного циклу, а також відповідають за репарацію двониткових розривів ДНК шляхом гомологічної рекомбінації (J.A. Nickoloff, 2017; S.N. Powell et al., 2003). Тобто при виникненні мутацій у генах *BRCA1/2* не буде відбуватися ефективна репарація розривів ДНК, що призведе до геномної нестабільності та як наслідок — появи злоякісної клітини (I. Gorodetska et al., 2019). Виявлення мутацій у гені *BRCA1* є важливим з погляду ранньої діагностики РГЗ та РЯ, оцінки ризику розвитку пухлини у 2-й молочній

залозі у віці 70 років у пацієнток з раніше перенесеним РГЗ. Наявність мутації *BRCA1* у чоловіків не свідчить про розвиток РГЗ, однак пов'язана з 5-кратним збільшенням ризику розвитку раку товстої кишки та 3-кратним — раку передміхурової залози (A.A. Langston et al., 1996; V. Sopik et al., 2015). Виявлення мутацій у гені *BRCA2*, який міститься в 13-й хромосомі (13q12-13), у жінок свідчить про високу ймовірність раннього розвитку РГЗ, зростання ризику виникнення раку матки в 4 рази, у чоловіків — РГЗ у 15 разів та раку передміхурової залози в 4 рази (S. Neuhausen et al., 1997; M. Kralner et al., 1997). Мутації в гені *BRCA1* чітко асоціюються з виникненням потрійного негативного РГЗ (естроген-рецепторнегативний — ER-/прогестерон-рецепторнегативний — PR-/без експресії рецепторів 2 типу до людського епідермального фактора росту — HER2-), а у *BRCA2* — з гормон-рецепторпозитивним (HR+)/HER2- РГЗ (N. Mavaddat et al., 2012; M.J. Larsen et al., 2013).

Сучасний підхід до ведення пацієнтів з BRCA-асоційованим потрійним негативним РГЗ полягає у первинному проведенні неоад'ювантної хіміотерапії з подальшим розглядом можливостей профілактичного хірургічного втручання. При отриманні повної клінічної відповіді (clinical complete response, cCR) на хіміотерапію пацієнтів включають у групу низького ризику розвитку рецидиву, що визначає відсутність потреби у подальшій променевої терапії (якщо немає уражень лімфатичних вузлів) та хіміотерапії. Однак таким пацієнтам рекомендовано провести профілактичне хірургічне втручання. Якщо cCR після неоад'ювантної хіміотерапії не досягнута, хворих включають у групу високого ризику розвитку рецидиву, що вимагає зміни схеми хіміотерапії. Актуальним та відкритим у такому випадку є питання застосування інгібіторів полі-(АДФ-рибози)-полімерази (poly(ADP-ribose) polymerase, PARP). Профілактичне хірургічне лікування у таких пацієнтів менш доцільне через високий ризик прогресування (R. Ponzzone, 2019). На жаль, дані Agui та співавт. (2011) свідчать про те, що повний лікувальний патоморфоз після неоад'ювантної хіміотерапії настає тільки у 46% випадків BRCA1-асоційованого РГЗ. На думку L.A. Carey та співавт. (2010), пацієнти з BRCA-мутаціями мають ознаки потрійного негативного РГЗ та базальноподібного РГЗ, вплив останнього зумовлює відсутність повної відповіді на лікування, що створює труднощі у веденні цих пацієнтів.

В еру таргетних препаратів у лікуванні хворих на поширений HER2-негативний РГЗ велике значення надається PARP-інгібіторам, а саме олапарибу (препарат **Лінпарза** фармацевтичної компанії AstraZeneca), який бере участь у блокуванні відновлення однострочкових розривів ДНК і селективно спричиняє загибель BRCA-позитивних ракових клітин, не впливаючи на здорові клітини людського організму.

З метою вивчення ефективності та безпеки олапарибу було проведено порівняльне клінічне дослідження III фази OlympiAD у хворих на метастатичний HER2-негативний РГЗ з гермінальними мутаціями *BRCA1/2* (*gBRCAm*). Усіх учасників (n=302) у співвідношенні 2:1 було рандомізовано у 2 групи. Пацієнтам 1-ї групи призначали олапариб у дозі 300 мг 2 рази на добу, 2-ї — терапію за вибором лікаря (ТВЛ; 42% з них отримували капецитабін, 35% — ерибулін і 16% — вінорелбін). Приблизно 2/3 хворих отримували хіміотерапію з приводу метастатичного процесу, а близько 1/3 учасників раніше призначали платиновмісну хіміотерапію з приводу РГЗ. На момент рандомізації у більшості пацієнтів відмічалася 2 і більше вогнищ метастазування, вісцеральні метастази

мали понад 80% хворих, при цьому 17% — метастази в центральній нервовій системі.

У результаті дослідження було встановлено, що лікування олапарибом забезпечило статистично значуще подовження виживаності без прогресування (ВБП) порівняно з застосуванням ТВЛ (медіана ВБП збільшилася на 2,8 міс — з 4,2 до 7,0 міс; відносний ризик — ВР — 0,58; 95% довірчий інтервал — ДІ — 0,43-0,8; p=0,0009). Через 6 та 12 міс ВБП склали 54,1 та 25,9% у групі олапарибу і 32,9 та 15,0% у групі ТВЛ відповідно (M. Robson et al., 2017; N.M. Tung, 2018). В усіх проспективно заданих підгрупах лікування олапарибом відмічався нижчий ризик прогресування чи смерті порівняно з ТВЛ, однак слід враховувати певні обмеження щодо підтвердження статистичної достовірності у підгрупах. У групі олапарибу порівняно з групою ТВЛ виявлено нижчий ризик прогресування захворювання як при HR+/HER2- (медіана ВБП складала 8,3 проти 5,1 міс відповідно; ВР 0,82; 95% ДІ 0,55-1,26), так і при потрійному негативному РГЗ (ВБП сягала 5,6 проти 2,9 міс відповідно; ВР 0,43; 95% ДІ 0,29-0,63; M. Robson et al., 2017). Кращі показники медіани ВБП зафіксовано у групі олапарибу, ніж у групі ТВЛ, при наявності метастазів у легенях/плеврі (5,7 проти 3,0 міс; ВР 0,59; 95% ДІ 0,41-0,88) та печінці (5,6 проти 2,9 міс; ВР 0,73; 95% ДІ 0,48-1,15; N.M. Tung et al., 2018). У пацієнтів з метастазами у головному мозку, які приймали олапариб, медіана ВБП дорівнювала 8,3 (4,2-11,3) міс, тоді як у групі ТВЛ — 2,8 (1,4-8,0) міс (ВР 0,5; 95% ДІ 0,19-1,58), що свідчить про покращення ВБП у 3 рази у хворих, яким призначали олапариб (N.M. Tung et al., 2018). Частота об'єктивної відповіді у групі олапарибу була у 2 рази вища, ніж у групі ТВЛ, і складала 59,9 та 28,8% відповідно. Медіана ВБП до другого прогресування (ВБП2) у групі олапарибу збільшилася на 3,9 міс — з 9,3 до 13,2 міс порівняно з групою ТВЛ (ВР 0,57; 95% ДІ 0,4-0,83; p=0,0033; M. Robson et al., 2017). На момент фінального аналізу медіана загальної виживаності (ЗВ) складала 19,3 міс у групі олапарибу та 17,1 міс — у групі ТВЛ (ВР 0,9; 95% ДІ 0,66-1,23; p=0,513), що свідчить про відсутність статистично достовірної різниці між групами. Кількість пацієнтів у дослідженні була недостатньою для виявлення достовірних відмінностей за ЗВ (M. Robson et al., 2017). Крім того, у пацієнтів, які отримували олапариб, відмічалася подовження часу до погіршення стану за Шкалою глобальної якості життя порівняно з групою ТВЛ (M. Robson et al., 2017). Побічні реакції ≥ 3 ступеня тяжкості в осіб, які отримували олапариб, відмічалися рідше, ніж у групі ТВЛ (M. Robson, 2017).

Таким чином, OlympiAD — порівняльне клінічне дослідження III фази з вивчення ефективності та безпеки олапарибу та ТВЛ у популяції хворих на метастатичний HER2-негативний РГЗ з *gBRCAm*, результати якого розширили можливості терапії у таких пацієнтів.

Для доповнення даних, отриманих у дослідженні OlympiAD, було проведено відкрите непорівняльне багаточентрове міжнародне дослідження IIIb фази LUCY щодо застосування олапарибу при метастатичному HER2-негативному РГЗ з мутацією генів *BRCA1/2*. Медіана ВБП у цьому дослідженні у групі олапарибу складала 8,11 міс, 6-місячна ВБП — 63,8%, 12-місячна ВБП 25,5%, що підтверджує результати дослідження OlympiAD та свідчить про клінічну ефективність олапарибу у пацієнтів з метастатичним HER2-негативним РГЗ з *gBRCAm* (K.A. Gelmon et al., 2020).

Нові можливості у лікуванні неметастатичного HER2-негативного РГЗ з *gBRCAm* вивчаються у подвійному сліпому рандомізованому дослідженні III фази OlympiA.

Продовження на стор. 34.

Нові можливості терапії BRCA-асоційованого метастатичного раку грудної залози та раку яєчника високого ступеня злоякісності

Продовження. Початок на стор. 33.

У дослідженні беруть участь пацієнти з HER2-негативним раннім РГЗ з *gBRCAm*. Завданням дослідження є вивчення ефективності та безпеки олапарибу порівняно з плацебо у пацієнтів з високим ризиком рецидиву після проведенного стандартного лікування РГЗ (A. Tutt et al., 2017).

На думку експертів Європейської школи онкології та Європейського товариства медичної онкології (ESO-ESMO), у пацієнтів з поширеним *gBRCA*-асоційованим HR+ РГЗ оптимальна послідовність застосування інгібіторів PARP, ендокринної терапії та інгібіторів циклінзалежних кіназ 4 і 6 (CDK4/6) невідома. Однак, враховуючи перевагу інгібіторів CDK4/6 щодо ЗВ, їх краще призначати перед інгібіторами PARP. У рекомендаціях ESO-ESMO ABC 5 зазначено, що монотерапія інгібітором PARP (олапарибом чи талазопарибом) супроводжується покращенням ВБП, якості життя із прийнятним профілем токсичності. Результати показують, що будь-яка перевага щодо ЗВ може бути обмежена першою лінією терапії. Монотерапія інгібітором PARP (олапариб чи талазопариб) також є варіантом лікування пацієнтів з поширеним потрійним негативним РГЗ та *gBRCAm*, якому слід надавати перевагу. У рекомендаціях Національної онкологічної мережі США (NCCN) також зазначено, що олапариб слід розглядати як пріоритетний варіант лікування пацієнтів із поширеним *gBRCA*-асоційованим РГЗ.

Таким чином, терапія олапарибом продемонструвала істотні переваги в серії клінічних досліджень порівняно зі стандартною терапією у пацієнтів з метастатичним потрійним негативним і HR+/HER2-негативним РГЗ, асоційованим з *gBRCAm*. Крім того, олапариб має задовільний профіль безпеки й переносимості, що дозволяє лікувати хворих на метастатичний HER2- РГЗ з *gBRCAm* без призначення хіміотерапії.

* * *



Під час мультидисциплінарного конгресу «Рак у молодих пацієнтів — проблеми профілактики, скринінгу, лікування та реабілітації» (20-29 травня) онкогінеколог Медичного центру Mediland Ліна Миколаївна Гірагосова розповіла про нові можливості першого етапу лікування РЯ, асоційованого з *BRCA*-мутаціями.

— Згідно з даними Глобальної обсерваторії раку (GLOBOCAN, 2020), яка збирає інформацію про поширеність раку у всьому світі, станом на 2020 р. РЯ діагностовано у 313 959 жінок. Запущена форма раку була виявлена у 60% пацієток з уперше встановленим РЯ. За даними Національного канцер-реєстру України за 2020 р., станом на 2018 р. зареєстровано 3539 нових випадків РЯ, більшість з яких діагностовано на III-IV стадіях. Близько 24,6% цих хворих не прожили й 1 року. Тому особливу увагу слід приділяти ранній первинній діагностиці РЯ, що визначатиме подальшу ефективність терапії та прогноз для пацієнтки.

Фізикальне обстеження (гінекологічний огляд) дозволяє діагностувати асцит та пропальпувати пухлину за її наявності. Діагностична візуалізація новоутворення проводиться за допомогою трансвагінального ультразвукового дослідження, комп'ютерної томографії, магнітно-резонансної томографії органів черевної порожнини й таза. Важливо також визначати рівень онкомаркера (CA-125) та виконати біопсію пухлини. Лапароскопічна діагностика допомагає провести стадіювання РЯ та прицільно взяти матеріал для патоморфологічного дослідження. Це дозволяє визначити гістотип пухлини та планувати наступні етапи лікування.

Для кожного гістотипу РЯ характерні певні мутації та молекулярні аберації. Найчастіше (у 70% усіх випадків РЯ) фіксують низькодиференційований серозний РЯ високого ступеня злоякісності, для якого характерна наявність мутації генів *BRCA1/2* (R.L. Coloman et al., 2013). Позитивний *BRCA*-статус при серозному РЯ може свідчити про ефективність препаратів платини, а також дозволяє застосувати новий вид підтримуючої таргетної

терапії з використанням PARP-інгібіторів та персоналізувати лікування (K. Moore et al., 2018; Pujade-Lauraine et al., 2017). У рекомендаціях NCCN (2019) зазначено, що тестуванню на виявлення мутацій *BRCA* підлягають пацієнтки з епітеліальним РЯ (у тому числі раком маткових труб і яєчникомі подібною перитонеальною карциномою) будь-якого віку, а в настановах та ESMO та Європейського товариства онкогінекологів (European Society of Gynaecological Oncology, ESGO) — що тестування на наявність *BRCA*-мутацій рекомендовано всім пацієнткам із немущинозним РЯ. Наявність *BRCA*-мутацій визначають методами полімеразної ланцюгової реакції (дозволяє виявити часті гермінальні мутації) та секвенування нового покоління (next generation sequencing, NGS), що відкриває можливість для діагностики частих і рідкісних гермінальних мутацій. Оптимальним зразком для NGS є гістологічний блок з пухлинною тканиною, що дозволяє діагностувати 100% всіх можливих випадків мутацій у генах *BRCA* (B.T.J. Hennessy et al., 2010).

Стандартом лікування поширеного РЯ є первинна чи інтервальна циторедуктивна хірургічна операція. У рекомендаціях ESMO зазначено, що повна резекція пухлини при первинній циторедукції є головною метою хірургічного втручання та найважливішим прогностичним фактором у пацієток із поширеним РЯ. A. du Bois та співавт. (2009) показали, що у пацієток, у яких виконана повна резекція пухлини, ЗВ була кращою, ніж у хворих, у котрих оперативне лікування проведене в субоптимальному об'ємі з резидуальною пухлиною після оперативного втручання. ЗВ у пацієток з IV стадією захворювання при відсутності резидуальної пухлини вища, ніж у хворих з наявністю мінімальної залишкової пухлини (W.E. Winter et al., 2008).

Загальноприйнятим стандартом системної хіміотерапії при РЯ вважається застосування комбінації паклітакселу та карбоплатину 1 раз на 3 тижні. Однак результати такої терапії не ідеальні (медіана ВБП сягає 12-18 міс, 5-річна ЗВ <35%), що зумовило потребу у пошуку альтернативних варіантів. Зокрема, з цієї метою застосовують паклітаксел щотижнево, фракційований паклітаксел в ослаблених пацієток, внутрішньочеревну хіміотерапію на основі препаратів платини у хворих із III стадією після первинної операції з наявністю залишкової пухлини <1 см чи гіпертермічну внутрішньочеревну хіміотерапію під час інтервальної циторедукції після неoad'ювантної терапії при III стадії захворювання (J.A. Ledermann et al., 2013; R.A. Burger et al., 2011; A. M. Oza et al., 2015).

Після лікування РЯ часто відмічаються рецидиви, що зумовлює зниження ефективності препаратів платини, скорочення безрецидивного періоду та труднощі у подальшій терапії. Тому покращення першої лінії терапії поширеного РЯ є оптимальною точкою для досягнення бажаного ефекту лікування (L.C. Hanker et al., 2012). Для запобігання рецидиву РЯ після першої лінії лікування (циторедукції та хіміотерапії) часто призначають підтримуючу терапію для продовження тривалості періоду ремісії чи запобігання та відстрочення розвитку рецидиву РЯ. Як підтримуючу терапію застосовують PARP-інгібітори й антиангіогенні препарати.

Одним із PARP-інгібіторів є олапариб, який блокує ефективну репарацію одноланцюгових розривів ДНК і призводить до загибелі клітин пухлини. Ефективність та безпеку препарату як підтримуючої терапії у хворих з уперше діагностованим *BRCA*-асоційованим РЯ вивчали у дослідженні III фази SOLO-1. У дослідження були включені пацієнтки з уперше діагностованим серозним чи ендометріїдним РЯ високого ступеня злоякісності (III-IV стадії за FIGO), раком маткових труб чи первинним перитонеальним раком, наявністю гермінальної чи соматичної *BRCA*-мутації, яким проводили попередню циторедукцію (первинну чи інтервальну), та наявністю повної або часткової відповіді на платиновмісну хіміотерапію. Пацієнтки були рандомізовані у співвідношенні 2:1 в групу олапарибу у дозі 300 мг 2 р/добу та групу плацебо, між якими не було вірогідних відмінностей за типом та результатами циторедуктивних операцій і кількістю циклів хіміотерапії (K. Moore et al., 2018). Лікування проводили до прогресування захворювання. За відсутності ознак прогресування

пацієнтки припиняли лікування через 2 роки, а хворі з частковою відповіддю на терапію могли отримувати лікування більше ніж 2 роки. Медіана 5-річної ВБП складала 56,0 міс у групі олапарибу та 13,8 міс — у групі плацебо (ВР 0,33; 95% ДІ 0,25-0,43), у 48% пацієток, які приймали олапариб, та у 21% хворих, яким призначали плацебо, не відмічалось рецидивів протягом 5 років спостереження. Крім того, 2-річна підтримуюча терапія олапарибом після закінчення основного лікування сприяла зменшенню ризику прогресування захворювання чи смерті на 67% (S. Banerjee et al., 2020). Різниця значень ВБП відмічалась у двох групах залежно від хірургічного лікування. Медіана ВБП у пацієток, у яких було проведено повну циторедукцію, у групі олапарибу не була досягнута, а у пацієток, котрі приймали плацебо, складала 15,3 міс (ВР 0,33; 95% ДІ 0,23-0,46), тоді як за наявності залишкової пухлини медіана ВБП у хворих, які приймали олапариб, становила 29,4 міс, а плацебо — 11,3 міс (ВР 0,44; 95% ДІ 0,25-0,77). Отримані дані свідчать про більшу ВБП у пацієток, яким було проведено повну циторедукцію. Переваги від прийому олапарибу як підтримуючої терапії порівняно з плацебо відмічалися як при наявності, так і при відсутності залишкової пухлини. Крім того, проведення первинної циторедукції сприяло більш вираженому зростанню ВБП, ніж інтервального циторедуктивного втручання. Медіана ВБП при первинній циторедукції у групі олапарибу не була досягнута, у групі плацебо складала 15,3 міс (ВР 0,31; 95% ДІ 0,21-0,46); медіана ВБП при інтервальній циторедукції у пацієток, котрі приймали олапариб, дорівнювала 33,6 міс, у хворих, яким призначали плацебо, — 9,8 міс (ВР 0,37; 95% ДІ 0,24-0,58; S.A. Mathews et al., 2019). Ефективність олапарибу порівняно з плацебо була продемонстрована за всіма вторинними кінцевими точками (медіаною часу до першої подальшої лінії терапії/смерті, медіаною ВБП2, медіаною часу до другої лінії подальшої терапії/смерті). Дані щодо медіани ЗВ — у процесі статистичної обробки. Після першого рецидиву 35% пацієток, які отримували плацебо, перейшли на терапію PARP-інгібіторами (S. Banerjee et al., 2020).

У разі прийому олапарибу найчастіші побічні явища включали шлунково-кишкові розлади (нудоту та блювання), загальну слабкість, анемію. Після 5-річного спостереження профіль безпеки залишався стабільним. Більшість побічних явищ були керовані шляхом переривання терапії й модифікації дози без подальшої потреби у повній відміні лікування. Тільки 11,5% хворих у групі олапарибу припинили лікування через побічні явища (K. Moore et al., 2018).

Позитивні результати дослідження SOLO-1 актуалізують питання щодо лінії використання олапарибу в підтримуючій терапії пацієнтів з РЯ. Якщо використовувати олапариб у першій лінії лікування пацієток з *BRCA*-асоційованим РЯ, то можна отримати найдовший безрецидивний період порівняно з іншими лініями лікування цієї патології. Також більша кількість пацієнтів з РЯ зможе отримати підтримуючу терапію в першій лінії лікування, ніж при першому рецидиві захворювання. Терапія олапарибом також сприяла 3-разовому збільшенню безрецидивного періоду у пацієток із вперше діагностованим поширеним РЯ з мутацією *BRCA* (K. Moore et al., 2018; S. Banerjee et al., 2020).

На основі результатів подвійного сліпого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження III фази SOLO-1 були затверджені показання до призначення олапарибу як підтримуючої терапії першої лінії при РЯ. У рекомендаціях NCCN (2021) зазначено про можливість використання цього препарату як підтримуючої терапії у пацієток з ендометріїдним чи серозним РЯ II-IV стадії, при наявності гермінальної чи соматичної *BRCA*-мутації з повною або частковою відповіддю на лікування препаратами платини.

Отже, варто пам'ятати про те, що з кожним рецидивом РЯ чутливість до терапії препаратами платини знижується, а тривалість безрецидивного періоду скорочується, це зумовлює потребу у використанні сучасних таргетних препаратів як підтримуючої терапії.

* * *

Таким чином, у серії клінічних досліджень були продемонстровані ефективність і безпека застосування олапарибу (Лінпарза) у пацієнтів з *BRCA*-асоційованими метастатичним РГЗ та серозним/ендометріїдним поширеним РЯ високого ступеня злоякісності, що відкриває нові можливості їх лікування.

Підготувала Ірина Неміш



Анкета читача



Заповніть анкету
та надішліть за адресою:

Медична газета
«Здоров'я України»,
вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123.

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

Прізвище, ім'я, по батькові.

Спеціальність, місце роботи.

Індекс.

місто.

село.

район. область.

вулиця. будинок.

корпус. квартира.

Телефон: дом.

роб.

моб.

E-mail:

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

Підпис.

Здоров'я України®

Для нас важливо знати вашу думку!

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

Назвіть три найкращі матеріали номера.

1.
2.
3.

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

Публікації яких авторів вас цікавлять?

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

На яку тему?

Чи є наше видання корисним для підвищення вашої кваліфікації?

Health-ua.com

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ

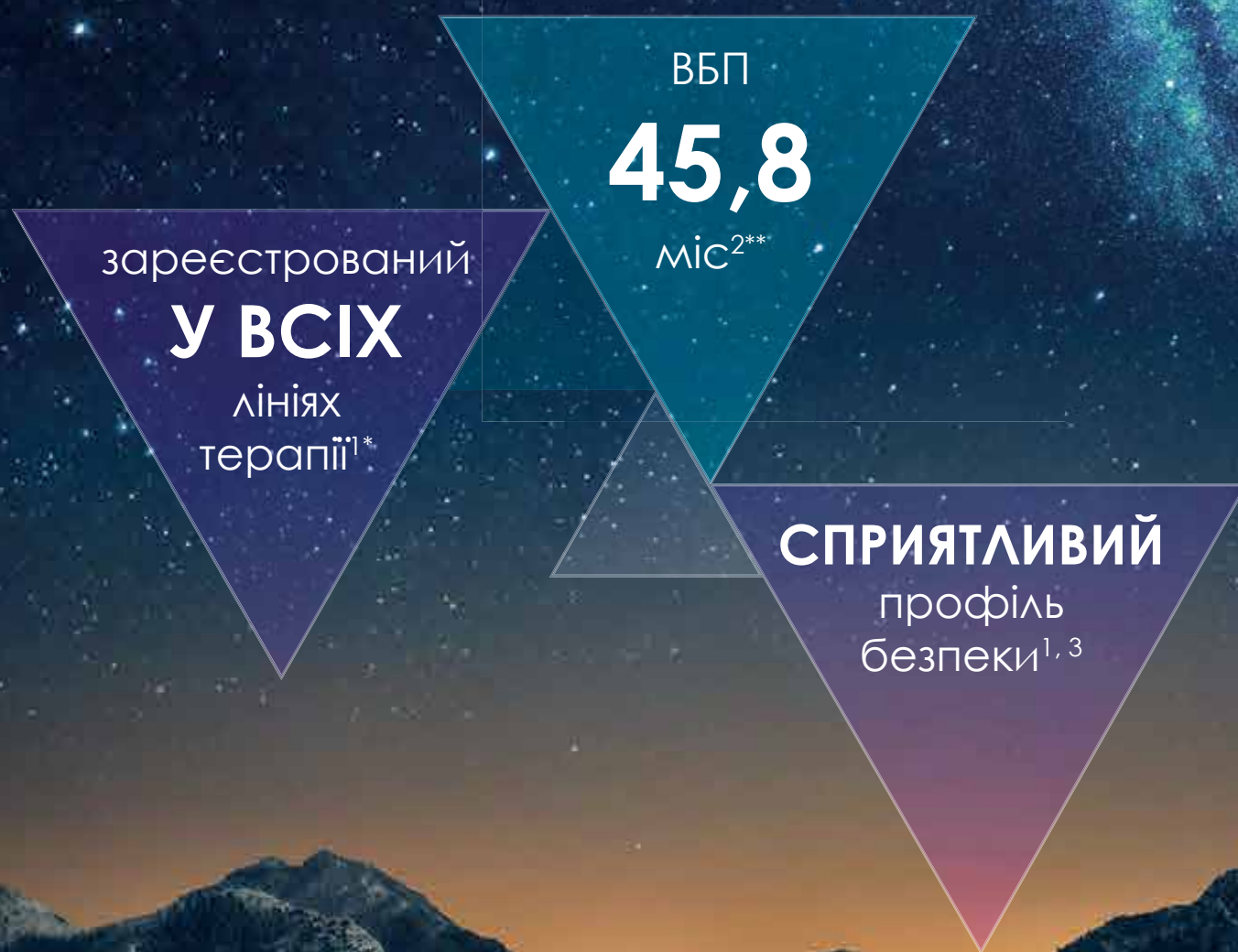
Електронні версії усіх друкованих видань
Видавничого дому «Здоров'я України»
на одному сайті!

Наш сайт

Наша
сторінка
Facebook



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, втома, 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.

Оптимізація результатів лікування мієломи даратумумабом

Загальновідомими фактами є те, що кількість пацієнтів з мієломою, яким призначають другу або наступну лінію терапії, неухильно зменшується, і що рівень та тривалість відповіді на лікування з часом також зменшуються. Однак схвалення даратумумабу для лікування мієломи сприяло зміні ситуації. Відповідно до оновлених даних дослідження POLLUX, у якому даратумумаб використовували у поєднанні з леналідомідом і дексаметазоном для лікування рецидивної/рефрактерної мієломи, результати були набагато кращими, ніж можна було очікувати порівняно з результатами другої лінії терапії в клінічній практиці.

Подовження виживаності без відповіді на лікування

Великий інтерес викликали результати перших клінічних досліджень (GEN501 та SIRIUS), у яких вивчали даратумумаб як монотерапію при рецидивній/рефрактерній мієломі. Рівень відповіді 31% був вражаючим для пацієнтів із поширеною мієломою, і можливість отримати такий ефект за допомогою лікування антитілами стала проривом у терапії мієломи. Медіана загальної виживаності 20,1 міс була більш ніж удвічі більшою за 9 міс, що можна було очікувати на той час для пацієнтів із рецидивом після лікування бортезомібом та імуномодуючим препаратом.

Можливо, ще більший інтерес викликала інформація, що у пацієнтів, у яких не досягнута відповідь на лікування згідно з критеріями Міжнародної робочої групи з мієломи (International Myeloma Working Group; 52% від загальної кількості досліджуваних), істотно подовжилася загальна виживаність (медіана 18,5 міс). Щоб зрозуміти цей висновок, слід взяти до уваги багато важливих механізмів дії, які приписували даратумумабу. Імуноопосередковане знищення клітин мієломи шляхом комплементозалежної цитотоксичності (Complement Dependent Cytotoxicity, CDC), антитілозалежної клітинної цитотоксичності (Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity, ADCC) та антитілозалежного клітинного фагоцитозу (Antibody Dependent Cellular Phagocytosis, ADCP), можливо, призведе до зменшення маркерів активної мієломи і, таким чином, вимірюваної відповіді. Крім того, застосування даратумумабу може сприяти перепрограмуванню імунної системи пацієнта й модулювати мікросередовище кісткового мозку таким чином, що прогресування мієломи затримається, а виживаність подовжиться навіть без значного знищення клітин мієломи. Було продемонстровано кілька способів дії даратумумабу, включаючи інгібування вироблення імунодепресивного аденозину, пригнічення адгезії клітин мієломи до стромі кісткового мозку, інгібування утворення нанотрубок, які переносять мітохондрії з клітин стромі в мієломні клітини та активізують їх, пряму стимуляцію Т-клітинної опосередкованої цитотоксичності, пригнічення експресії імунодепресивного PD-L1 шляхом антигенпрезентаційних клітин та елімінація регуляторних клітин системи Т-, В- та моноцитів/макрофагів, що інгібують цитотоксичні Т-клітини.

Концепція високої експресії CD38

Ретельний аналіз результатів перших клінічних досліджень монотерапії даратумумабом з приводу рецидивної/рефрактерної мієломи показав, що пацієнти з високою експресією CD38 клітинами мієломи мають більше шансів досягти позитивної відповіді на лікування. Це спостереження сприяло припущенню, що висока експресія CD38 корисна для відповіді на лікування даратумумабом. Хоча автори оригінальної публікації зазначали, що отримання тривалого контролю захворювання

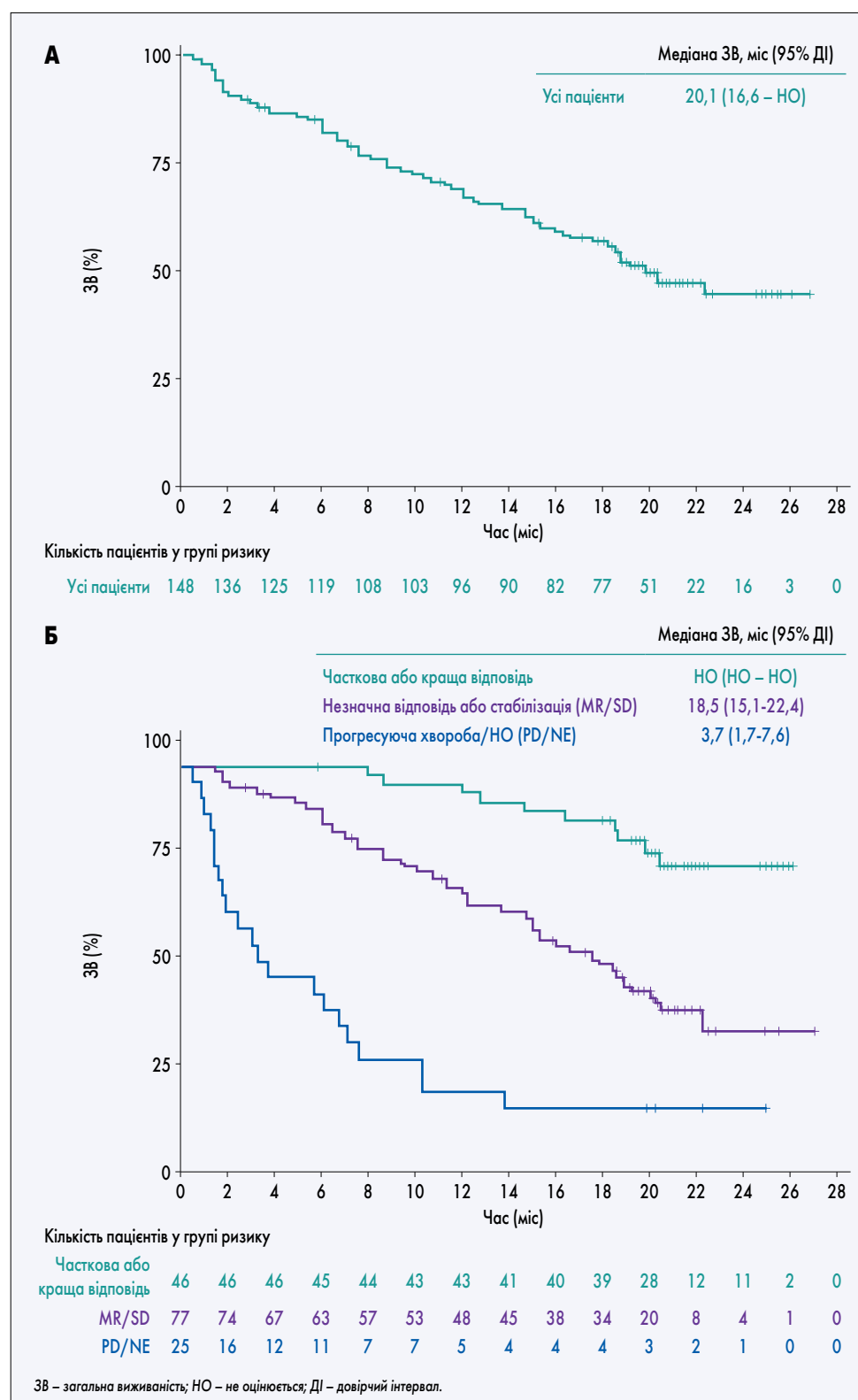


Рис. Загальна виживаність хворих на мієлому, які отримували монотерапію даратумумабом: А – усі пацієнти; Б – пацієнти, стратифіковані за реакцією як респонденти (часткова або краща відповідь; незначна відповідь або стабілізація (MR/SD) чи прогресуюча хвороба/не оцінюється (PD/NE))

за допомогою даратумумабу може відрізнятися за вимогами від швидкої початкової реакції, яка, швидше за все, залежить від знищення клітин мієломи механізмами CDC, ADCC та ADCP. У результаті було запропоновано кілька стратегій збільшення експресії CD38 клітинами мієломи у пацієнтів із прогресуванням захворювання на тлі терапії даратумумабом, таких як фармакологічне втручання з ATRA чи панобіноставом або переривання терапії для забезпечення спонтанного відновлення експресії CD38 з очікуваним покращенням відповіді на лікування даратумумабом. Насправді висока експресія CD38 не корелювала з виживаністю (виживаністю без прогресування та загальною виживаністю),

лише з відповіддю на лікування у дослідженні монотерапії даратумумабом.

Терапія даратумумабом: повторне лікування чи безперервна терапія?

Імовірним поясненням успішного лікування мієломи даратумумабом може бути те, що CD38 є фактором росту та виживання клітин мієломи, і що зменшення експресії CD38 та підтримка її низького рівня в будь-який час може інгібувати проліферацію та виживання клітин мієломи. Однак це дискусійне питання, все ще існують прихильники підходу повторного лікування після відновлення експресії CD38 клітинами мієломи під час перерви у лікуванні, на відміну від постійної терапії

даратумумабом протягом декількох ліній терапії. Клінічних досліджень, які можуть покласти край цій дискусії, все ще не достатньо, хоча було розпочато дослідження, присвячене повторному лікуванню даратумумабом (NCT03871829), а також дослідження поєднаної терапії з ATRA з метою збільшення експресії CD38 клітинами мієломи і таким чином підвищення їх чутливості до деяких механізмів дії даратумумабу (CDC, ADCC, ADCP; NCT02751255).

Слабкість як клінічна проблема

З роками все більше уваги було спрямовано на важливість фактора слабкості з огляду на ефективність терапії мієломи. У багатьох пацієнтів мієломна хвороба діагностується у старшому віці, в той момент життя, коли старіння та супутні захворювання можуть створювати значні труднощі для лікування мієломи. Однак даратумумаб характеризується низькою токсичністю, особливо при використанні в комбінації з іншими протимієломними препаратами.

Лікування мієломи як двоетапний процес

Лікування мієломи може розглядатися як двоступеневий процес із початковим знищенням клітин мієломи з подальшою зміною мікросередовища кісткового мозку та перепрограмуванням імунної системи пацієнта, що дозволяє проводити імуноопосередкований контроль мієломи. Даратумумаб може як вбивати клітини мієломи за допомогою CDC, ADCC та ADCP, так і перепрограмувати імунну систему пацієнта і змінювати мікросередовище кісткового мозку. Таким чином даратумумаб може сприяти обом важливим складовим успішного лікування мієломи.

Найважливішими способами дії, за допомогою яких даратумумаб сприяє початковому знищенню клітин мієломи, можуть бути CDC, ADCC та ADCP. Під час подальшого лікування даратумумабом усуваються регуляторні клітини Т-, В- та мієлоїдного фенотипу, відбувається пряма стимуляція цитотоксичних Т-клітин, інгібування утворення імунодепресивного аденозину, пригнічення утворення нанотрубок із супутнім перенесенням мітохондрій зі стромальних клітин у клітини мієломи, інгібування адгезії клітин мієломи до стромальних клітин і пригнічення регуляції PD-L1, індуковане хімотерапією на антигенпрезентаційних клітинах. Плейотропні способи дії, які реалізує даратумумаб, ускладнюють розуміння того, що пацієнти можуть стати справді рефрактерними до всіх механізмів впливу даратумумабу. У більшості випадків даратумумаб не можна розглядати як препарат для монотерапії, його ефективність значною мірою залежить від одночасного застосування відповідних симульанних препаратів.

За матеріалами Plesner T. Optimizing the Outcome of Anti-Myeloma Treatment with Daratumumab. J. Clin. Med. 2021; 10: 1002. <https://doi.org/10.3390/jcm10051002>.

Переклад з англ. Назар Лукавський

CP-237394

Інфузійна терапія пацієнтів онкогематологічного профілю

Пацієнти онкологічного й онкогематологічного профілю на певних етапах протипухлинного лікування потребують застосування супровідної терапії, дія якої спрямована на зменшення побічних ефектів основного лікування та деяких проявів пухлинного процесу, що дає змогу створити сприятливі умови для лікування раку та загалом покращує якість життя пацієнта. У рамках науково-практичної онлайн-конференції «Нові можливості та невирішені питання гематології», яка відбулася 19-21 травня, про інфузійний супровід онкогематологічних хворих розповів завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Дніпровського державного медичного університету, доктор медичних наук, професор Юрій Юрійович Кобеляцький.



Ю.Ю. Кобеляцький

— Гемобластози — група пухлин, які розвиваються з кровотворних клітин. До цієї групи належать лейкози, лімфоми, лімфоцитом та гематосаркоми. За здатністю пухлинних клітин до диференціації виділяють гострий і хронічний лейкоз. При гострому лейкозі первинно мутувана гемопоетична клітина не здатна до диференціації, лише може відтворювати саму себе. Це призводить до накопичення великої кількості незрілих бластних клітин і пригнічення нормального кровотворення. При хронічному лейкозі на певному етапі хвороби пухлинна клітина здатна до диференціації.

Наслідками розладу проліферації та диференціації кровотворних клітин при гострому лейкозі є розвиток гіперпластичного, анемічного, геморагічного та імунodefіцитного синдромів, порушення функції нирок, повне порушення регуляції та резистентності до лікувальних заходів. Проліферативний синдром супроводжується збільшенням периферичних, середостінних і черевних лімфатичних вузлів, гепатоспленомегалією, появою пухлинних утворень в очниці, плоских кістках черепа. Пригнічення еритроцитарного росту призводить до розвитку анемічного синдрому (проявляється білістю слизових оболонок і шкіри, в'ялістю, слабкістю, субфебрильною температурою тіла), мегакаріоцитарного — геморагічного синдрому (проявляється геморагіями на шкірі, носовими кровотечами, кровотечами із внутрішніх органів), гранулоцитарного — імунodefіцитного синдрому (проявляється розвитком вірусних, бактеріальних і грибкових інфекцій).

Системне запалення є великою проблемою в онкогематології, воно пов'язане із розвитком слабкості, кахексії та водно-електролітних порушень. Термін «системне запалення» інтегрує низку патологічних процесів: системну запальну реакцію, системне пошкодження тканин, дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові, дистрес-реакцію нейроендокринної системи, явні або латентні прояви мікроциркуляторних розладів. При цьому типовими маркерами системної запальної реакції є підвищення концентрації прозапальних цитокінів і гострофазових білків крові (Е.Ю. Гусев і соавт., 2009). У пацієнтів онкологічного профілю також може мати місце PICS-синдром, який об'єднує персистуюче запалення (рівень С-реактивного білка >15 мг/л), імуносупресію (загальна кількість лімфоцитів <800/мкл) і катаболізм (втрата >10% маси тіла протягом періоду госпіталізації або зниження індексу маси тіла <18 кг/м²), зниження соматичного запасу білка, розрахованого за ідеальною та фактичною екскрецією креатиніну з сечею, вміст альбуміну <30 г/л, преальбуміну <10 мг/дл, ретинолзв'язуючого білка <10 мкг/дл.

Системне хронічне запалення пов'язане з виділенням прозапальних цитокінів і розвитком мікроциркуляторних розладів. Як наслідок — порушується перфузія органів, які не залежать від макрогемодинаміки, у них поступово розвиваються склеротичні зміни, знижуються функціональні резерви. У таких ситуаціях існує потреба у корекції водно-електролітного балансу за допомогою інфузійної терапії.

Інфузійна терапія — це спосіб відновлення об'єму та складу позаклітинного та внутрішньоклітинного водного простору організму за допомогою парентерального введення розчинів (А. Hubert et al., 2004).

Сучасна хіміотерапія асоціюється з розвитком у хворого прийнятних ускладнень. Тому завдання лікаря — обрати варіант терапії з максимальною ефективністю при такій токсичності, яка дозволить пацієнту задовільно переносити лікування. Основним ускладненням хіміотерапії є цитотоксична хвороба, яка проявляється мієлотоксичним агранулоцитозом, інфекціями (сепсис, пневмонія, стоматит, проктит), некротичною ентеропатією.

Супровідна терапія при лейкозі включає такі складові: стерильний блок, сучасні антибіотики та протигрибкові засоби, тромбоцитарну та еритроцитарну масу, свіжозаморожену плазму, для профілактики синдрому лізису пухлини — адекватне водне навантаження, форсований

діурез, застосування алопуринолу, профілактику нудоти та блювання. Для проведення супровідної терапії необхідно забезпечити адекватний судинний доступ за допомогою центрального венозного катетера або порт-системи.

Таким чином, у досягненні та збереженні позитивних результатів лікування хворих на гострий лейкоз важливу роль відіграє своєчасна та адекватна супровідна терапія, що включає боротьбу з інфекційними ускладненнями, трансфузійну та детоксикаційну терапію.

Слід зазначити, що у ході лікування злоякісного новоутворення організм людини страждає від побічних ефектів протипухлинного лікування не менше, ніж від самої пухлини. Тому онкологічні пацієнти після такого лікування потребують відновлення та підтримки функції життєво важливих органів. Повноцінну супровідну терапію можуть проводити спеціалізовані медичні центри або відділення інтенсивної терапії.

Цілями інфузійної терапії в онкогематологічних пацієнтів є відновлення адекватної тканинної перфузії та транспорту кисню, підтримка об'єму та якісного складу рідин організму, корекція параметрів гомеостазу, парентеральне харчування. Показаннями до проведення інфузійної терапії є гіповолемія, клітинна та білкова недостатність крові, порушення гемостазу, реологічних властивостей крові, водно-електролітного балансу, кислотно-лужного стану, розлади харчування, інтоксикація. Інфузійна терапія потребує індивідуалізованого підходу та серйозного нагляду.

Перед призначенням інфузійної терапії необхідно:

- оцінити стан волеїмії;
- визначити причину дефіциту та об'єм втраченої рідини;
- підібрати найбільш оптимальний у конкретній клінічній ситуації розчин, за допомогою якого можна поповнити дефіцит і підтримувати нормоволемію;
- обрати швидкість інфузії та клінічні орієнтири безпечної швидкості;
- визначити цільові показники;
- забезпечити моніторинг водно-електролітного обміну.

Волеїмію оцінюють за часом наповнення капілярів, частотою серцевих скорочень, артеріальним тиском у горизонтальному та вертикальному положенні, тургором шкіри (в зоні ключиць), аускультативно легень (для визначення ознак набряку легень) та серця (для виявлення ритму галопу, який свідчить про гіперволемію), наявністю периферичних набряків, темпом діурезу, зміною маси тіла. Мінімальний моніторинг на всіх етапах інфузійної терапії включає оцінку частоти серцевих скорочень та характеристик пульсу, артеріального тиску, рівня лактату, газів крові, наповнення капілярів, темпу діурезу та балансу рідини (різниці між введеною та виведеною рідиною).

При проведенні інфузійної терапії в онкогематологічних пацієнтів слід пам'ятати про ризик розвитку гіпергідратації, яка є незалежним предиктором несприятливого результату. У разі поєднання гіпергідратації з гіпернатріємією рівень летальності може перевищувати 40%. Надлишок рідини призводить до гемодилуції та порушення транспорту кисню, пошкодження нирок, коагулопатії, об'ємного перевантаження внутрішньосудинного та позасудинного сектору, дисфункції та набряку легень, підвищеного ризику розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому, абдомінального компартмент-синдрому, підвищення центрального венозного тиску. У цьому аспекті для проведення інфузійної терапії віддають перевагу малооб'ємній ресусцитації, коли за допомогою невеликого об'єму розчину можна досягти високого волеїмічного ефекту.

Іншим можливим ускладненням інфузійної терапії є порушення осморегуляції у некурабельних пацієнтів — клініко-лабораторний синдром, який супроводжує системне запалення. У нормі осмолярність плазми крові становить 280–295 мосм/кг. Коливання осмолярності (гіпо- та гіперосмолярні стани) впливають на клітинні процеси та сприяють підтримці хронічного системного

запалення. Клініцистам потрібно пам'ятати про те, що в умовах хронічного запалення змінюється значення спраги як клінічного критерію осмолярності. У нормі осмолярності та стимулюють або пригнічують виділення вазопресину, а барорецептори реагують на 10% зниження об'єму плазми крові. Клінічними проявами цих процесів є відчуття спраги. При хронічному системному запаленні підвищений як осмолярний поріг спраги (в нормі виникає при осмолярності плазми понад 295 мосмоль/кг), що зумовлено високим рівнем прозапальних цитокінів, так і поріг спраги через гіповолемію, опосередкованої впливом на барорецептори.

Гіперосмолярність викликає активацію симпатичної нервової системи, синтез ендотеліну, стимулює секрецію прозапальних цитокінів (інтерлейкінів-6, -8, -1, фактора некрозу пухлини), які подовжують тривалість життя макрофагів у вогнищі запалення, активацію судинного ендотеліального фактора росту, зміну ферментної активності клітин, внутрішньої структури й організації хроматину. Можливі також зміни ядерної мембрани, які впливають на транскрипцію та цитоплазматичний транспорт. Локальна і системна гіперосмолярність призводять до гострого та хронічного запалення, при якому відбувається експресія циклооксигенази-2 в тканинах печінки, нирок, легень. Гіперосмолярність нерозривно пов'язана з мікроциркуляторними розладами, що є ключовою ланкою у формуванні поліорганної недостатності на тлі прогресуючого онкологічного процесу.

Часто у пацієнтів з раком різної локалізації (бронхолегенева карцинома, рак підшлункової залози та дванадцятипалої кишки, передміхурової залози, тимому, мезотеліому), деякими онкогематологічними станами може виникати гіпонатріємія на тлі синдрому неадекватного синтезу антидіуретичного гормону — SIADH-синдром (рівень Na⁺ нижче 137 ммоль/л, осмолярність сечі — понад 100 мосм/кг, відсутність виснаження позаклітинного об'єму рідини, при цьому функція щитоподібної та надниркових залоз, печінки, серця й нирок у нормі). У таких випадках корекцію гіпонатріємії слід проводити повільно (не більше 12 ммоль/л за 1 год).

Виділяють дві групи плазмозамінних розчинів: кристаліди (лактат Рінгера, ізо-/гіперосмолярні розчини хлориду натрію тощо) та **колоїди** (розчини альбуміну, желатини, декстрану, гідроксиполімерів крохмалю). Для кожного з цих розчинів характерні певні переваги та недоліки. Перевагами колоїдних розчинів є те, що для підтримки адекватного рівня об'єму циркулюючої крові необхідне застосування меншого об'єму розчину порівняно з кристалідами, вони викликають менш виражені набряки, є потенційними пастками для вільних радикалів. Недоліками колоїдних розчинів є їх вплив на систему гемостазу (що завдає особливої шкоди онкогематологічним хворим, які мають порушення гемостазу на тлі тромбоцитопенії), нефротоксичність, алергічні реакції, свербіж шкіри. Колоїди також можуть впливати на результати перехресної сумісності (крос-матч). Застосування колоїдних розчинів розглядається у разі потреби швидкого поповнення дефіциту рідини, наприклад, при гострій гіповолемії.

У більшості випадків віддають перевагу збалансованим кристалічним розчинам із лужним компонентом. Слід зазначити, що фізіологічний розчин 0,9% NaCl не є збалансованим. При застосуванні незбалансованих кристалічних розчинів наявний ризик перевантаження електролітами, виникнення гіперхлоремії й ацидозу. Зокрема, застосування фізіологічного розчину NaCl для інфузійної терапії може призвести до гіпернатріємії (рівень Na⁺ понад 145 ммоль/л).

Важливою характеристикою інфузійних розчинів є їх тонічність. Цей термін використовується для порівняння

осмотичного тиску плазми крові та розчину для інфузії. При однаковому значенні осмотичного тиску плазми та інфузійного розчину останній вважається ізотонічним. Гіпертонічні розчини зараз використовуються рідше через потребу постійного контролю рівня натрію.

В інкурабельних пацієнтів необхідно оцінювати ризик, пов'язаний з інфузійною терапією, адже системне запалення супроводжується підвищеною проникністю ендотелію судин і тканин, що призводить до посилення набряків, гідротораксу, асцити, застоїсної серцевої недостатності. При онкологічному процесі відбувається низка метаболічних змін: посилюється споживання глюкози пухлинними клітинами, зростає ризик гіпоглікемії, у відповідь виникає гіперпродукція контрінсулярних гормонів, підвищується рівень гліколізу, глікогенолізу, ліполізу, глюконеогенезу, розвивається інсулінорезистентність. Також порушується енергетичний обмін: **у 88% онкопацієнтів має місце дефіцит живлення здорових тканин, 90% онкохворих перебувають у стані постійного енергодефіциту.**

Розвиток і прогресування пухлинного процесу супроводжується нутритивною недостатністю, частота якої коливається в межах 46-88%. У патогенезі нутритивної недостатності виділяють кілька синдромів: анорексії-кахексії, вторинної саркопенії, гіперметаболізму-гіперкатаболізму і кишкової недостатності. Максимальним проявом нутритивної недостатності є розвиток синдромів анорексії-кахексії та вторинної саркопенії, які можуть бути безпосередніми причинами смерті близько 20% онкологічних пацієнтів. **Таким чином, у пацієнтів онкологічного та онкогематологічного профілю існує потреба у застосуванні нутритивної супровідної терапії.**

Оптимальним засобом для енергетичного забезпечення онкологічних хворих є ксилітол, або ксиліт, — п'ятиатомний спирт, який швидко включається в пентозофосфатний цикл метаболізму. Ксилітол на 80% засвоюється печінкою та накопичується у вигляді глікогену, решта спирту засвоюється в інших органах (нирках, серці, підшлунковій і надниркових залозах, головному мозку) або виділяється з сечею. На відміну від фруктози та сорбітолу, ксилітол не викликає зниження вмісту аденін-нуклеотидів у печінці (аденозинтрифосфату — АТФ, аденозиндифосфату, аденозинмонофосфату), є безпечним для пацієнтів з підвищеною чутливістю до фруктози та дефіцитом ферменту фруктозо-1,6-фосфатази. Максимальна швидкість утилізації ксилітолу складає 0,25 г/кг на 1 год (А.Н. Колесникова і соавт., 2013).

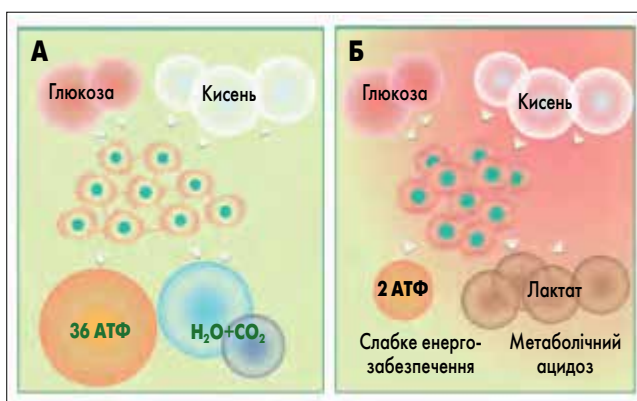


Рис. Порівняння метаболізму глюкози у нормальній (А) та пухлинній (Б) тканині

Невеликі дози ксиліту сприяють стабілізації метаболізму у пацієнтів з нестабільним перебігом діабету. Ксиліт підвищує толерантність до глюкози, а також має дуже низький глікемічний індекс, що забезпечує повільну, проте стійку енергопродукцію. Крім того, спирт володіє антикетогенними властивостями, покращує засвоєння вітамінів групи В та кальцію. Завдяки холекінетичній дії засіб сприяє скороченню жовчного міхура без побічних ефектів. Ксиліт є безпечним засобом, який не чинить негативного впливу на центральну нервову систему, обмін гормонів і нейротрансмітерів.

В онкології відомий термін «ефект Варбурга», який означає особливий енергетичний обмін у пухлинних клітинах. При метаболізмі глюкози виділяється енергія у вигляді АТФ. Кінцевим продуктом обміну глюкози може бути лактат або при повному окисненні глюкози — вуглекислий газ. У пухлинних та інших проліферуючих клітинах різко підвищений рівень гліколізу, в результаті чого утворюється лактат навіть у присутності кисню та при нормальній функції мітохондрій (рис.). Ефект Варбурга можна вважати адаптаційним синдромом для підтримки відтворення пухлинних клітин в умовах обмеженої можливості для утворення АТФ. У клінічній практиці для ідентифікації цього процесу використовують позитронно-емісійну томографію. Для цього пацієнту вводять 18Р-фтордезоксиглюкозу (продукт глюкози, що не піддається метаболізму), яку в основному захоплюють пухлинні клітини (а також нормальні клітини кісткового мозку, які активно діляться). Унікальними властивостями ксиліту є те, що спирт не використовується

пухлинними клітинами як енергетичний субстрат, пригнічує ефект Варбурга в клітинах пухлини, є джерелом енергії (на 10% більше, ніж при метаболізмі глюкози) з інсуліно-незалежним шляхом утилізації.

Ксиліт одночасно є засобом для малооб'ємної інфузійної терапії та парентерального харчування. При застосуванні засобу збільшення об'єму циркулюючої плазми відбувається за рахунок залучення в судинне русло рідини з позаклітинного простору. При цьому ксиліт зменшує інтерстиційний набряк у результаті переміщення рідини за рахунок осмотичного тиску. Ксиліт виступає джерелом енергії, підвищує естерифікацію жирних кислот і знижує продукцію кетонів, збільшує синтез дрібнодисперсної фракції білка, активує антиоксидантну систему, збільшує лужний резерв крові, коригує метаболічні порушення.

Таким чином, внутрішньовенне введення ксиліту сприяє зменшенню проявів інтоксикації, покращенню мікроциркуляції, корекції кислотно-основного стану, покращенню гемодинаміки при травматичному, операційному, гемолітичному, опіковому шоку, гострій крововтраті. N. Tomonobu та співавт. (2020), вивчаючи здатність ксиліту пригнічувати ріст ракових клітин при їх культивуванні *in vitro* та моделі меланоми *in vivo*, продемонстрували онко-супресивні властивості ксиліту через оксидативний стрес. D. Trachootham та співавт. (2017) отримали дані, що свідчать про селективну протиракову активність ксиліту та потенційний механізм, який включає пригнічення утилізації глюкози клітинами пухлини.

В Україні доступний препарат вітчизняного виробництва Ксилат® (ТОВ «Юрія-Фарм»), який має збалансований електролітний склад, крім ксиліту також містить натрію ацетат, що усуває метаболічний ацидоз без різких коливань рН, та добре переноситься пацієнтами.

Інфузійна терапія, яка базується на індивідуальній потребі пацієнта в рідині, є важливим компонентом лікування хворих онкологічного й онкогематологічного профілю. Хронічне запалення, ендотеліальну дисфункцію, мікроциркуляторні порушення та поліорганну недостатність можна модифікувати за допомогою раціональної інфузійної терапії. Препарат Ксилат® володіє комплексною дією: усуває дегідратацію та порушення кислотно-основного стану, коригує енергетичну недостатність і проявляє селективну протипухлинну активність.

Підготувала Ілона Цюпа



Коротка інструкція для медичного застосування препарату Ксилат®

Склад: діючі речовини: 1 мл розчину містить ксилітолу 50 мг, натрію ацетату тригідрату (у перерахуванні на натрію ацетат) 2,6 мг, натрію хлориду 6 мг, кальцію хлориду дигідрату (у перерахуванні на кальцію хлорид) 0,1 мг, калію хлориду 0,3 мг, магнію хлориду гексагідрату (у перерахуванні на магнію хлорид) 0,1 мг; допоміжна речовина: вода для ін'єкцій. **Лікарська форма:** Розчин для інфузій. **Фармакотерапевтична група:** Кровозамінники та перфузійні розчини. Розчини електролітів. Електроліти у комбінації з іншими препаратами. Код АТХ В05Х А31. **Клінічні характеристики.** **Показання:** Для зменшення інтоксикації, покращення мікроциркуляції, для часткового покриття потреби у вуглеводах, що виникає при цукровому діабеті та при інших порушеннях утилізації глюкози, при травматичному, операційному, гемолітичному та опіковому шоку (з урахуванням осмотичності крові та сечі), при передопераційній підготовці та у післяопераційний період, при гострій крововтраті, а також при опіковій хворобі, при затяжених гнійних процесах, при різних інфекційних захворюваннях та хронічних токсичних гепатитах. **Протипоказання:** Гіперосмолярна кома, анурія. Ксилат® не слід вводити у випадках, коли протипоказане вливання рідини (набряки, крововилив у мозок, тромбоемболія, серцево-судинна декомпенсація, артеріальна гіпертензія III стадії). Не рекомендується застосування лікарського засобу при загальному зневодненні та порушеннях водно-електролітного обміну. **Спеціальні застереження та дози.** Дорослим вводити внутрішньовенно краплинно, зі швидкістю 50-70 крапель на хвилину, тобто 2,1-3 мл/кг/год або 150-210 мл/год. Максимальна доза для дорослих – 2100 мл на добу або 1,5 г ксилітолу/кг маси тіла/добу. Максимальна швидкість інфузії – 210 мл/год (70 крапель на хвилину) = 0,15 г ксилітолу/кг маси тіла/год. **Побічні реакції:** Алергічні реакції, включаючи висип, свербіж, кропив'янку, рідко – тахікардія, підвищення температури тіла, подразнення периферичних вен у місці введення. Може виникати гіпертонічна реакція (у цьому випадку слід вводити гіпотензивні засоби, контролюючи артеріальний тиск); нудота, озноб. **Термін придатності:** 2 роки. **Категорія відпуску:** За рецептом. **Виробник:** ТОВ «Юрія-Фарм», Україна, 18030, Черкаська обл., м. Черкаси, вул. Кобзарська, 108. Тел.: (044) 281-01-01. РП №UA/1070/01/01 термін дії необмежений з 02.01.2019р. Матеріал призначено для спеціалістів сфери охорони здоров'я. Перед призначенням слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування.

Література

1. Інструкція для медичного застосування препарату Ксилат®. 2. Царев А.В., Костыра А.П., Черненко В.Г., Пайченко Г.В., Усенко Л.В., Передерий М.Н., Шайда О.А. Ксилат® в комплексі інтенсивної терапії при критичних станах, «Мистецтво Лікування» [041], Препарати та технології Інтенсивної терапії, 2007. 3. Partial Substitution of Glucose with Xylitol Suppressed the Glycolysis and Selectively Inhibited the Proliferation of Oral Cancer Cells. – PubMed – NCBJ Nutr Cancer. 2017 Aug-Sep 69 (6) 862-872. DOI: 10.1080/01635581.2017.1339797. Epub 2017 Jul 18.

ЮРІЯ-ФАРМ
www.uf.ua



Провідні експерти про проблеми профілактики, скринінгу та лікування раку у молодих пацієнтів

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, онкологічні захворювання є однією з основних причин смертності у світі. Відомо, що онкопатологію частіше виявляють у людей похилого віку. Однак сьогодні дані статистики свідчать про те, що у світі приблизно в 1 млн осіб віком від 20 до 49 років щорічно діагностують рак, а більше ніж 350 тис. помирають. При цьому експерти стверджують, що тільки у 20% випадків причиною розвитку онкологічного захворювання є мутації генів, а в решті випадків його виникнення зумовлене способом життя людини. З метою інформування населення про важливе значення здорового способу життя, профілактичних заходів і своєчасного скринінгу раку у зниженні ризику розвитку онкологічних захворювань у молодому віці за ініціативи Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України, Медичного центру «Юліс» і проєкту OncoHub 20-29 травня відбувся мультидисциплінарний конгрес з міжнародною участю «Рак у молодих пацієнтів – проблеми профілактики, скринінгу, лікування, реабілітації». У заході взяли участь понад 40 експертів, які під час конгресу відповідали на актуальні питання щодо профілактики, скринінгу та терапії раку у молодих пацієнтів в онлайн-форматі.

З вітальними промовами з акцентом на значенні профілактичних заходів у запобіганні розвитку раку у молодих пацієнтів, скринінгових програм у виявленні раку на ранніх безсимптомних стадіях та вибору оптимальної тактики лікування у молодих онкохворих для збереження їх високої якості життя виступили провідні онкологи: кандидат медичних наук Олександр Едуардович Стаховський; доктор медичних наук, професор Ірина Сергіївна Дягіль; кандидат медичних наук Наталія Юріївна Лісовська; кандидат медичних наук Ярослав Васильович Шпарик та доктор медичних наук, професор Сергій Ігорьович Коровін.



Зі словами широкі подяки лікарям, які колись боролися за її життя, виступила журналістка, телеведуча, громадська діячка, авторка книги «Я, Ніна» Яніна Соколова. Її виступ був пронизаний глибокою емоційністю та переживанням за молодих пацієнтів з онкопатологією. З великим хвилюванням вона згадувала той момент, коли їй встановили діагноз рак. Я. Соколова закликала онкохворих вірити у власні сили та перемогу над хворобою, набратися терпіння для проходження всіх нелегких етапів лікування та розуміти, що рак не любить сміливих, тому не варто ніколи опускати рук та за будь-яких обставин боротися за своє життя.



Експерт МОЗ України за спеціальністю «Онкологія», завідувач кафедри онкології ДУ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», доктор медичних наук, професор Олексій Олексійович Ковальов зазначив, що люди віком від 15 до 49 років складають особливу когорту. У них злоякісні пухлини зустрічаються рідше, ніж у похилому віці, однак мають свої біологічні відмінності, що потребує розроблення персоналізованих підходів у їх лікуванні. Розвиток раку у молодому віці частіше зумовлений спадковими мутаціями зародкових і соматичних генів, проте вплив факторів навколишнього середовища та спосіб життя також відіграють вагомий роль у його виникненні. Таким чином, підвищення обізнаності молоді та формування в неї основ здорового способу життя є одним із першочергових завдань нашої держави.

В одній зі своїх програмних доповідей О.О. Ковальов розповів про переваги та невирішені питання персоналізованої онкології.

— Однією із сучасних проблем в онкології є резистентність до протипухлинних засобів, яка виникла після відкриття перших цитостатиків. Згідно з моделлю Goldie-Coldman (1984), причиною її розвитку є мутації, при цьому ймовірність появи клону резистентних клітин підвищується у міру збільшення маси пухлини. У 2010 р. була

запропонована теорія «великого вибуху» в онкології. В її основі лежить раптова активація проліферації однієї сингулярної маленької клітини, в якій попередньо виникли мутації, з подальшим поширенням цих клітин по всьому організму, при цьому в кожній клітині з'являються нові мутації, передбачити структуру та розвиток яких виявилося неможливим (A. Sottoriva et al., 2015). Пухлина змінюється під час прогресування, в неї з'являються ознаки геномної нестабільності та геномного хаосу. Тому недостатньо виконувати лише морфологічне та імуногістохімічне дослідження, необхідно використовувати нові молекулярні дослідження.

Закони еволюції впливають на прогресування пухлини. Сьогодні виділяють дві стратегії розмноження живих організмів (у тому числі ракових клітин) для підтримання чисельності виду. R-стратегія характеризується максимально швидким ростом популяції шляхом безперервної народжуваності, однак потомство у цьому випадку є недовговічним, тоді як K-стратегія пов'язана з відтворенням невеликої кількості повноцінного потомства (C. Athena Aktipis et al., 2013). Швидка R-стратегія виживання ракових клітин спостерігається за умов дефіциту ресурсів і постійного впливу факторів навколишнього середовища (використання хіміотерапії, променевої терапії), що супроводжується конкуренцією між клонами, при цьому ракові клітини швидко проліферують і відтворюють численне, але дефектне покоління. Виснаження ресурсів призводить до міграції клітин (метастазування). Тобто ця тактика передбачає відмову від конкуренції та пошук нового мікрооточення для виживання та проліферації. Повільна K-стратегія виживання ракових клітин у стабільних умовах і за відсутності загрози з боку факторів навколишнього середовища (не проводилася хіміотерапія, променева терапія, наявна достатня кількість кисню та глюкози) характеризується появою клонів, що повільно ростуть та є стійкими до екологічного стресу. Тобто неправильно вважати, що ракова клітина постійно проліферує, оскільки існують етапи повільного та швидкого росту пухлини, що слід враховувати при проведенні протипухлинної терапії (C. Athena Aktipis et al., 2013).

Важливим для розроблення нових принципів терапії раку є розуміння загальних механізмів масового вимирання біологічних видів. 99,9% біологічних видів, які населяли нашу планету, вимерли. Більшість глобальних стресових факторів, які впливали на вимирання, були спрямовані на зміну середовища існування, а не безпосередньо на певний біологічний вид, який вимер. Отже, беручи до уваги закони еволюції та екології, не ракова клітина, а її мікрооточення має бути мішенню для протипухлинної терапії.

Сьогодні наявні можливості проведення точної персоналізованої терапії, однак це поки що не стосується проблеми токсичності. Правильний підбір дози для онкологічного хворого надзвичайно важливий. W. Hryniuk та співавт. (1998) свідчать про те, що збільшення дози цитостатика підвищує ефективність терапії тільки до певного моменту, після якого зміна дози препарату не покращує результати лікування. G. Bonadonna та співавт. (1995)

зазначають, що зниження дози цитостатика погіршує результати терапії. За даними ретроспективного дослідження G.H. Luman та співавт. (2003), із 20 тис. пацієнтів із раком молочної залози, яким проводили ад'ювантну терапію, понад 55% осіб отримали менше ніж 85% від запланованої дози. Тобто запланована ад'ювантна терапія не була повноцінно реалізована.

У сучасній онкології набуває поширення компаундинг (з англ. compound — змішаний, складний), який передбачає створення конкретного фармацевтичного продукту з урахуванням унікальних особливостей окремого пацієнта (персоналізація лікування). Серед переваг компаундингу — виключення суб'єктивних та об'єктивних причин зниження і підвищення дози цитостатика та індивідуальне виготовлення препарату в готовій для введення формі, яку доставляють в клініку, що зумовлює відсутність ризиків для медичного персоналу при виготовленні розчинів. Компаундинг має проводитися на фармацевтичному заводі чи в лабораторії, оснащений спеціальним високоточним дозуючим обладнанням і системою контролю якості лікарських препаратів.

Постгеномна медицина не зводиться тільки до персоналізованого лікування, оскільки профілактика раку також може бути персоналізованою. Генетичне тестування та консультування необхідне онкологічному хворому для встановлення ймовірності виникнення раку в іншому органі (яєчнику, матці, кишечнику), уточнення ризику розвитку рецидиву захворювання та проведення персоналізованого лікування. Для здорового носія мутантного гена генетичне консультування дозволяє визначити ризик спадкового раку та провести відповідну профілактику за наявності мутацій і первинну профілактику у майбутніх дітей (передгестаційна, пренатальна діагностика). Сучасне генетичне тестування полягає у скринінгу не одного гена, а у застосуванні панелі добре вивчених спадкових генів із можливістю подальшої стратифікації пацієнтів.

Таким чином, у постгеномну еру відмічається потужний науковий прорив, однак при великому обсязі інформації важливо правильно інтерпретувати дані молекулярної генетики, встановити їх цінність для пацієнтів і системи охорони здоров'я, що є однією з найбільш насущних проблем сучасної онкології.



Голова Національної технічної групи експертів з питань імунізації (НТГЕІ), доцент кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології Національного університету охорони здоров'я імені П.Л. Шупика (м. Київ), кандидат медичних наук Федір Іванович Лапін у своїй доповіді розкрив одну з актуальних дискусійних тем — вакцинації онкологічних пацієнтів від COVID-19.

— При розгляді питання імунізації осіб з онкопатологією від коронавірусної інфекції варто нагадати

загальні принципи вакцинації цієї групи пацієнтів, що схожі з сучасними положеннями щеплення онкохворих. За сучасними статистичними даними, рівень охоплення вакцинацією згідно з календарем щеплень є нижчим серед онкохворих, ніж осіб без хронічних хвороб. Головними перешкодами імунізації осіб з онкологічними захворюваннями є сумніви щодо безпеки й ефективності вакцин і низький рівень інформованості населення та медичних працівників щодо вагомості значення додаткового захисту цих осіб від вакцинокерованих інфекцій. При визначенні протипоказань до вакцинації варто керуватися наказами МОЗ України, чинною інструкцією до вакцини, протоколами та настановами медичних спільнот інших країн. Однак наявність протипоказань не свідчить про те, що серйозна побічна реакція після імунізації обов'язково виникне. При розгляді можливості вакцинації осіб з онкопатологією варто пам'ятати про підвищений ризик тяжкого перебігу інфекційних хвороб у цих хворих і залежність формування оптимальної імунної відповіді на вакцину від стадії захворювання та рівня імуносупресії. У цілому рекомендовано проводити щеплення онкохворих інактивованими вакцинами, тоді як введення живих аналогів краще уникати.

При розгляді питання щодо вакцинації онкохворих варто брати до уваги рекомендації фахових спільнот інших країн щодо її проведення. В ірландських настановах зазначено, що слід уникати імунізації онкохворих під час інтенсивної хіміотерапії через високу ймовірність субоптимальної імунної відповіді та, за можливості, проводити вакцинацію до початку курсу хіміотерапії. Крім того, необхідно розглядати повторну вакцинацію цієї групи хворих, якщо попередня імунізація проводилася на тлі хіміотерапії.

У рекомендаціях Американського товариства інфекційних захворювань (Infectious Diseases Society of America, 2013) вказано, що імунізацію осіб з онкопатологією слід проводити до хіміотерапії чи лікування іншими імуносупресивними препаратами. Інактивовану вакцину необхідно вводити як мінімум за 2 тижні, а живу – за 4 тижні до початку лікування.

В Україні проведення вакцинації здійснюється згідно з наказом МОЗ України «Про внесення змін до Календаря профілактичних щеплень в Україні та Переліку медичних протипоказань до проведення профілактичних щеплень» № 2070 від 11 жовтня 2019 р., в якому є окремий розділ з прописаними особливостями імунізації осіб зі зловикористаннями новоутвореннями. У ньому зазначено, що розвиток імунної відповіді на вакцину на тлі проведення хіміотерапії може бути недостатнім для забезпечення захисту від вакциноконтрольованих інфекцій, тому з метою остаточного підтвердження формування імунітету варто визначати рівень антитіл у сироватці крові.

При розгляді положень щодо вакцинації від COVID-19 слід наголосити, що станом на 10 травня 2021 р. жодна з дозволених до використання вакцин від SARS-CoV-2 не містить живого мікроорганізму. В Україні зареєстровані три вакцини різних типів: BNT162b2, ChAdOx1-S та CoronaVac.

Під час пандемії наявність онкологічного захворювання визначається як незалежний фактор ризику тяжкого перебігу COVID-19 разом із віком. У настановах Європейського товариства медичної онкології (European Society for Medical Oncology) рекомендовано імунізувати всіх онкохворих, які є пріоритетною групою серед пацієнтів з іншими коморбідними станами. Однак виконувати це найкраще до початку хіміотерапії, проте за необхідності вакцинація може бути проведена на тлі хіміотерапії.

У рекомендаціях Національної онкологічної мережі США (National Comprehensive Cancer Network) зазначено, що пацієнтів з активним раком та хворих, які перебувають на імуносупресивній терапії, слід виділяти в пріоритетну групу вакцинації. Однак слід зважати на обмежену кількість даних щодо безпеки й ефективності застосування вакцин у цієї групи хворих. Варто також імунізувати осіб, які перебувають в сімейному/тісному контакті з хворими.

Вакцинація онкохворих в Україні визначається положеннями НТГЕІ від 26 квітня 2021 р. В них зазначено про пріоритетність осіб з онкопатологією для вакцинації проти COVID-19. При цьому будь-яка з доступних в Україні вакцин проти COVID-19 може бути використана для щеплення осіб із супутньою онкопатологією незалежно від того, чи перебувають вони в фазі ремісії, чи отримують імуносупресивну терапію. Важливо надавати пріоритет у вакцинації проти COVID-19 особам/членам родини, які перебувають у тісному контакті з онкохворим. Крім того, вакцинація осіб з онкопатологією, які перехворіли

на COVID-19, має проводитися незалежно від терміну, що минув після перенесеного COVID-19 після закінчення періоду ізоляції.

Однак, беручи до уваги нові виклики сьогодення, рекомендації слід переглядати. Більш детально з останніми позиціями НТГЕІ можна ознайомитися на сайті Центру громадського здоров'я, перейшовши на сторінку НТГЕІ. Крім того, відповіді на суперечливі питання щодо вакцинації можна отримати, завантаживши електронний збірник «100+ відповідей на запитання про вакцинацію проти COVID-19», який буде корисним для медичних працівників та їх пацієнтів у отриманні достовірної інформації.



Про основні урологічні онкологічні нозології, які найчастіше виявляють у пацієнтів молодого віку, розповів старший науковий співробітник відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку (м. Київ), кандидат медичних наук Олександр Едуардович Стаховський.

— У контексті розгляду урологічних

онкозахворювань варто звернути увагу на рак яєчка, який найчастіше відмічається у чоловіків віком від 18 до 38 років. У первинній діагностиці цієї патології вагоме значення належить самообстеженню, після якого необхідно звернутися до профільного фахівця. Для остаточного підтвердження діагнозу рекомендовано провести необхідні лабораторні (визначення рівня лактатдегідрогенази, альфа-фетопротеїну, β-хоріонічного гонадотропіну) та інструментальні дослідження (ультразвукове дослідження, комп'ютерну томографію 3 зон із контрастуванням для стадіювання). Магнітно-резонансну томографію калитки з контрастуванням проводять рідко. Інформативність лабораторних маркерів у діагностиці несеміномних пухлин яєчка складає близько 90%, а семіномних – 30%. Біопсію яєчка для проведення патоморфологічного стадіювання виконують рідше, а перевагу надають орхіфунікулектомії.

До виконання оперативного втручання варто обговорити з пацієнтом потребу консервації сперми та імплантації протеза, враховуючи молодий вік. Можна розглядати проведення органозберігальних оперативних втручань при наявності показань, однак в окремих випадках перевагу слід надавати повній резекції яєчка з пухлиною. Після отримання результатів патогістологічного дослідження пухлини необхідно оцінити наявність факторів ризику, таких як судинна інвазія, вrostання в сітку яєчка, наявність ембріональної карциноми (для несеміномних пухлин), що є індикаторами потреби у проведенні подальшої профілактичної хіміотерапії (G. Daugaard et al., 2014; F. Honecker et al., 2018).

Іншою онкопатологією, яка також часто розвивається у молодих чоловіків, які курять чи працюють із лакофарбовими виробами та бензином, є рак сечового міхура. Одним із ключових первинних симптомів, з якими пацієнт звертається до лікаря, є гематурія. Хворому проводять цистоскопію, біопсію та комп'ютерну томографію 3 зон із контрастуванням. На початковій стадії захворювання можна лікувати шляхом малоінвазивного втручання, однак при поширенні процесу на м'язову стінку сечового міхура слід комбінувати хірургічне лікування з хіміотерапією та променевою терапією. За рекомендаціями Європейського товариства урологів (European Association of Urology, 2021), проведення радикального оперативного втручання варто розглядати у хворих із пухлинами T1 та високим ризиком прогресування. При цьому цистектомію не потрібно відкладати більше ніж на 3 місяці, тому що це підвищує ризик прогресування захворювання та канцерспецифічної смерті. Пацієнтам із пухлинами T2-T4a, cN0M0 рекомендують цисплатиновмісну неoad'ювантну хіміотерапію, яка покращує виживаність цих хворих. Променева терапія як самостійний метод лікування локалізованого раку сечового міхура не рекомендується. У молодих пацієнтів перевагу надають континентній деривації сечі (артифіційний сечовий міхур) чи проведенню ілецистонеопластики. У лікуванні молодих пацієнтів за можливості використовують оперативні методики, що дають змогу зберегти сексуальну функцію (простатозберігальна, нервозберігальна).

Одним із поширених урологічних захворювань є рак передміхурової залози, який у переважній більшості пацієнтів із низьким ризиком потребує спостереження, тоді як при високому ризикі прогресування варто проводити оперативне втручання з визначенням подальшої необхідності у хіміотерапії та променевому лікуванні.

Іншою урологічною патологією, яка у 80% пацієнтів має безсимптомний перебіг, є рак нирки. Найчастіше його виявляють випадково при проведенні ультразвукового дослідження. Лікування цієї патології хірургічне, тільки при запущених метастатичних стадіях показана системна терапія. Обсяг оперативного втручання планують, попередньо провівши нефрометрію (кількісну оцінку залишкової функціонуючої паренхіми нирки), що допомагає прийняти оптимальне рішення.

Таким чином, у лікуванні молодих пацієнтів з урологічними онкозахворюваннями варто приділяти увагу не лише видаленню патологічного утворення, а й пам'ятати про необхідність збереження якості життя, розглядаючи кожну ситуацію індивідуально у контексті мультидисциплінарного підходу.



Завідувач науково-дослідного відділення пухлин шкіри та м'яких тканин Національного інституту раку (м. Київ), доктор медичних наук, професор Сергій Ігоревич Коровін у своїй доповіді навів дані аналізу рівня захворюваності на меланому шкіри та смертності від неї у різних вікових групах населення України.

— За даними Міжнародного

агентства з вивчення раку (International Agency for Research on Cancer, IARC), меланома шкіри посідає 19-те місце за рівнем захворюваності серед зловикористання пухлин у світі. При цьому станом на 2018 р. у світі зареєстровано 287 723 випадки захворювання, з яких 60 712 закінчилися летально. Найчастіше меланома шкіри спостерігається у жителів країн Європи та Північної Америки. В Україні меланома шкіри посідає 15-ту позицію у структурі онкопатології. Однак, згідно з даними Національного канцер-реєстру України, протягом останніх 20 років спостереження відмічається тенденція до росту рівня захворюваності на меланому шкіри при відносно незмінних показниках смертності. Меланома шкіри у дитячому віці відмічається рідко, а її перебіг не відрізняється від такого у дорослих. П'ятирічна загальна виживаність після хірургічного лікування меланоми шкіри у пацієнтів дитячого віку з I-II стадіями захворювання складає 97%, а з III стадією – знижується до 41% (E. Desandes et al., 2004).

Для вивчення епідеміологічних особливостей меланоми шкіри в осіб молодого віку було проведено розподіл усього населення на 3 вікові групи: 20-39 років, 40-59 років та 60-79 років. За даними Національного канцер-реєстру України, протягом 2002-2013 рр. приріст захворюваності на меланому відмічався більше у населення середнього та похилого віку, а в молодих осіб вона залишалася стабільною. Протягом цих років рівень смертності не змінився у вікових групах 40-59 років та 20-39 років, однак у населення віком від 60 до 79 років відмічалася певна його варіабельність.

При вивченні видалених результатів лікування меланоми шкіри протягом 2009-2013 рр. у різних вікових групах кумулятивна п'ятирічна виживаність виявилася вищою у населення молодого віку, ніж осіб середнього та похилого віку. Отримані результати можна пояснити наявністю у пацієнтів старшої вікової когорти з меланомою шкіри супутніх захворювань, які могли стати безпосередньою причиною смерті, що не було відображено у статистичних даних. Цікавим поясненням отриманих результатів є і припущення наявності підтипів меланоми шкіри, що вимагає проведення великої кількості додаткових досліджень для його підтвердження чи спростування.

Отже, в Україні серед всіх хворих на меланому шкіри пацієнти віком від 15 до 39 років складають незначну частину – 13%. Протягом останніх років спостереження у них не відмічається тенденція до зростання показників захворюваності та смертності, а кумулятивна п'ятирічна виживаність при наявності меланоми шкіри була вищою порівняно з такою у хворих середнього та похилого віку.

Таким чином, генетичні фактори відіграють вагомий роль у розвитку раку у пацієнтів молодого віку, однак варто пам'ятати про те, що спосіб життя людини та чинники навколишнього середовища є тим важелем, від якого залежить подальший розвиток онкопатології та її прогресування. З метою створення найбільш сприятливих умов для зростання здорового покоління у нашій країні та покращення якості життя молодих осіб з онкопатологією варто чітко сформувати концепцію персоналізованого підходу до профілактики та лікування онкологічних захворювань.

Підготувала Ірина Неміш





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

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

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

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

R&D НАПРЯМИ TAKEDA ГЛОБАЛЬНО:



ГАСТРО-
ЕНТЕРОЛОГІЯ



НЕВРОЛОГІЯ



ОНКОЛОГІЯ



РІДКІСНІ
ЗАХВОРЮВАННЯ



ТЕРАПІЯ
ДЕРИВАТАМИ
ПЛАЗМИ КРОВІ



ВАКЦИНИ

ПРІОРИТЕТНІ НАПРЯМИ TAKEDA В ОНКОЛОГІЇ:

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

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

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



C-ANPROM/UA/TAK/0003

Бригати́ніб у лікуванні пацієнтів з ALK+ поширеним недрібноклітинним раком легені, які раніше отримували терапію інгібіторами тирозинкінази

Дані дослідження BRIGALK

Рак легені є однією з найпоширеніших онкологічних нозологій у світі, щорічно діагностують близько 2,1 млн нових випадків захворювання, а помирає від нього 1,8 млн осіб (F. Bray et al., 2018). За даними C. Zappa та S.A. Mousa (2016), у структурі захворюваності на рак легені превалює недрібноклітинний рак легені (НДРЛ), частка якого у середньому становить 85%. Більшість випадків НДРЛ діагностують у поширеній чи метастатичній формі.

За результатами геномного аналізу F. Barlesi та співавт. (2016) було встановлено, що перебудови у гені *ALK* є причиною близько 5% випадків НДРЛ. Особливостями ALK-позитивного (ALK+) НДРЛ, за даними A.T. Shaw та співавт. (2009) і G. Toyokawa та співавт. (2015), є порівняно молодий вік пацієнтів, які не курили (або мало курили), та гістологічний тип аденокарцинома. Окрім цього, характерний високий ризик метастатичного ураження головного мозку як на момент діагностики, так і згодом, при прогресуванні захворювання.

Першим затвердженим для лікування ALK+ НДРЛ препаратом з групи інгібіторів тирозинкінази був кризотиніб. За даними різних дослідницьких груп, частка пацієнтів, у яких досягнута відповідь на терапію кризотинібом, коливалась у межах 61-74% (A.T. Shaw et al., 2017; D.R. Camidge et al., 2012; B.J. Solomon et al., 2014). При цьому медіана виживаності без прогресування (ВБП) становила від 8 до 11 міс. E.H. Castellanos та співавт. (2016) повідомляли, що у більшості пацієнтів розвивалася резистентність до кризотинібу через множинні механізми, включаючи появу вторинних мутацій. В осіб із ALK+ НДРЛ головний мозок часто уражається метастазами. Кризотиніб слабо проникає у головний мозок. У зв'язку з цим у більшості хворих на фоні терапії кризотинібом з часом спостерігалася метастатичне ураження головного мозку.

Друге покоління інгібіторів тирозинкінази характеризувалося широким спектром активності щодо кризотинібрезистентних мутацій *ALK* та кращою проникністю у центральну нервову систему порівняно з кризотинібом. Медіана ВБП у пацієнтів, які отримували терапію церитинібом, коливалась у межах 5,7-6,9 міс (A.T. Shaw et al., 2014; D.W. Kim et al., 2016; I. Crino et al., 2016). Відповідний показник у хворих, які лікувалися алектинібом, становив 8,1-8,9 міс (A.T. Shaw et al., 2016; S.H. Ou et al., 2016). Проте на фоні терапії інгібіторами тирозинкінази другого покоління також розвивалася резистентність, що спонукало дослідників до подальших пошуків і розробок.

Бригати́ніб – новітній інгібітор тирозинкінази, що характеризується активністю проти багатьох мутацій, які відповідають за ALK-резистентність.

За даними досліджень II фази, опублікованими D.W. Kim та співавт. (2017) та M.J. Ahn та співавт. (2017), які були присвячені лікуванню прогресуючого на фоні терапії кризотинібом поширеного ALK+ НДРЛ, продемонстровано ефективність різних режимів дозування бригати́нібу.

У перший тиждень пацієнти приймали бригати́ніб у дозі 90 мг/добу, далі відбувався поділ на групи для отримання цього препарату у дозі 90 або 180 мг/добу. Частота об'єктивної відповіді на терапію бригати́нібом у групах становила 51 та 55% відповідно, а медіана ВБП – 9,2 та 16,7 міс відповідно. Слід відмітити, що серед включених у дослідження пацієнтів 69% мали вторинне ураження головного мозку, а 74% отримували хіміотерапію.

Встановлено, що у пацієнтів із вимірюваними метастатичними вогнищами у головному мозку частота об'єктивної відповіді зростала з 42% при застосуванні бригати́нібу в дозі 90 мг/добу до 67% при її збільшенні до 180 мг/добу.

BRIGALK (GFPC07-2017) – національне (французьке) ретроспективне неінтервенційне дослідження, що включало пацієнтів, які отримували бригати́ніб

за програмою раннього доступу. Результати були опубліковані R. Descourt та співавт. у 2019 р. Метою дослідження BRIGALK було визначення ефективності використання бригати́нібу у пацієнтів із поширеним НДРЛ і мутацією гена *ALK*. У дослідження були включені пацієнти старші 18 років з поширеним НДРЛ і підтвердженою мутацією *ALK*, які отримали щонайменше один препарат з групи інгібіторів тирозинкінази (в тому числі кризотиніб). Період включення – з вересня 2016 по січень 2018 р.

Первинною кінцевою точкою дослідження BRIGALK була ВБП, яка визначалася як період від початку терапії бригати́нібом до першого задокументованого факту прогресування НДРЛ або смерті пацієнта з будь-яких причин. Вторинними кінцевими точками були частота об'єктивної відповіді на лікування бригати́нібом, загальна виживаність (ЗВ; як від початку терапії бригати́нібом, так і від моменту діагностованого НДРЛ), тривалість лікування бригати́нібом і причини його припинення.

Загалом у дослідження BRIGALK було включено 104 пацієнти, які проходили лікування у 42 центрах. Середній вік учасників становив 56,6 року, а 61,5% з них ніколи не курили. Гістологічним типом пухлини у 98,1% хворих на НДРЛ була аденокарцинома. IV стадія захворювання була встановлена у 88,5% учасників, середня кількість метастатичних уражень дорівнювала 3,3, а вторинне ураження центральної нервової системи відмічено у 28,9% хворих.

Медіана кількості ліній лікування до терапії бригати́нібом становила три. Найчастіше перед призначенням бригати́нібу використовували такі двокомпонентні (n=29) та трикомпонентні (n=43) комбінації, як кризотиніб + церитиніб (n=24; 82,7%) та хіміотерапія + кризотиніб + церитиніб (n=32; 74,4%). Майже всі пацієнти (97 зі 104; 93,3%) до лікування бригати́нібом отримували щонайменше два інгібітори тирозинкінази.

Першою лінією терапії для більшості пацієнтів (62,5%) була хіміотерапія з використанням препаратів платини та пеметрекседу, дещо рідше – кризотиніб (36,5%). Медіана тривалості хіміотерапії становила 5,8 міс (0,1-29,6 міс), а терапії кризотинібом – 9,2 міс (0,1-22,2 міс).

У другій лінії терапії переважно застосовували інгібітори тирозинкінази кризотиніб і церитиніб (у 52,9 та 26,9% випадків відповідно). Хіміотерапія з використанням препаратів платини та пеметрекседу у другій лінії була призначена 18,3% хворих. Медіана тривалості лікування кризотинібом після хіміотерапії становила 11,5 міс, церитинібом після кризотинібу – 3,0 міс.

Третю лінію терапії отримали 75 пацієнтів з НДРЛ, при цьому хіміотерапію – 13,3%, кризотиніб – 8,0%, церитиніб – 77,3%. Четверту лінію лікування було застосовано у 32 хворих, п'яту – у 18, шосту – в 11.

Променеву терапію до лікування бригати́нібом провели 59 (56,7%) учасникам дослідження BRIGALK. У 47,5% випадків (28 із 59 хворих) променеву терапію проводили у першій лінії. У більшості випадків (64%; 38 із 59 хворих) таргетним вогнищем був головний мозок. Важливо відмітити, що метастатичне ураження головного мозку на момент включення у дослідження зафіксовано у 51,8% пацієнтів.

Медіана ВБП (рис. 1) з моменту ініціації терапії бригати́нібом становила 6,6 міс (95% довірчий інтервал – ДІ – 4,8-9,9), медіана ЗВ – 17,2 міс (95% ДІ 11 – не досягнуто).

У пацієнтів, які отримали дві, три, чотири та більше чотирьох ліній терапії

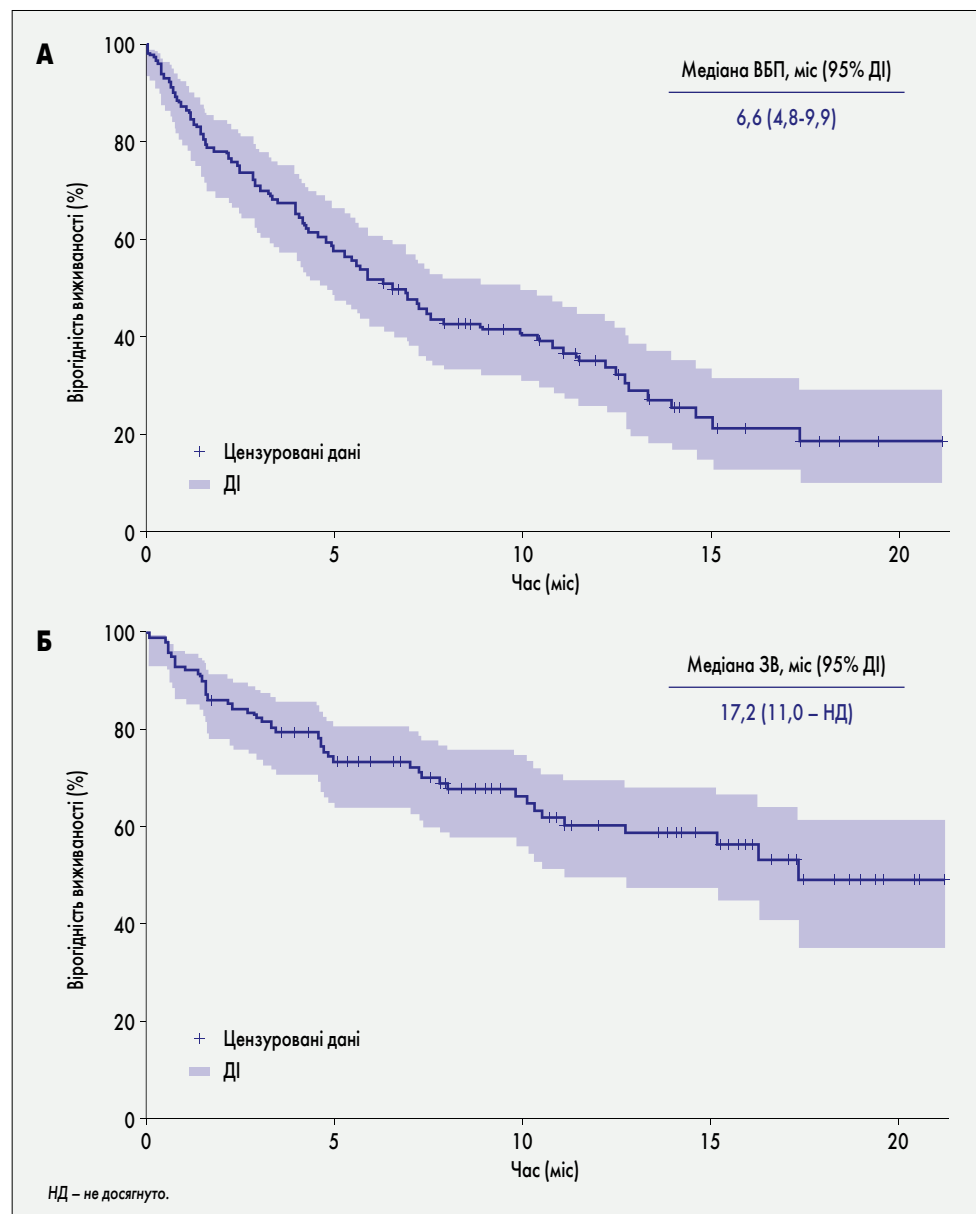


Рис. 1. ВБП (А) та ЗВ (Б) з моменту ініціації терапії бригати́нібом

Продовження на стор. 44.

Бригати́ніб у лікуванні пацієнтів з ALK+ поширеним недрібноклітинним раком легені, які раніше отримували терапію інгібіторами тирозинкінази

Дані дослідження BRIGALK

Продовження. Початок на стор. 43.

з приводу НДРЛ, медіана ВБП (рис. 2) порівнювала 4,3 (95% ДІ 2,5-8,9); 10,4 (95% ДІ 5,9-13,9) та 3,8 міс (95% ДІ 0,8-7,4) відповідно.

Частка пацієнтів, у яких після призначення бригати́нібу вдалося досягти контролю захворювання, становила 78,2%. Серед них стабілізація захворювання була відмічена у 28,2% випадків, часткова відповідь – у 45,7%, повна – у 4,3% випадків. Медіана тривалості лікування бригати́нібом становила 6,7 міс (0,06-20,7 міс).

Із 68 хворих на НДРЛ, у яких відбулося прогресування захворювання на фоні терапії бригати́нібом, центральна нервова система була уражена у 29,4%. Лікування бригати́нібом було продовжено, незважаючи на прогресування захворювання у 25% осіб, але додатково цим пацієнтам було призначено локальну терапію. У 8 пацієнтів стереотаксична променева терапія на уражені ділянки головного мозку справила позитивний ефект. Системна терапія у 52% осіб із прогресуванням захворювання на фоні прийому бригати́нібу була

змінена. Застосовували такі варіанти лікування, як лорлатиніб (n=25), кризотиніб (n=1), хіміотерапія (n=7). Друга лінія терапії після прогресування на фоні прийому бригати́нібу включала призначення лорлатинібу (n=5) та хіміотерапії (n=4).

Таким чином, бригати́ніб проявляє клінічну ефективність у хворих на НДРЛ, які отримували щонайменше два інгібітори тирозинкінази. Медіана ВБП і ЗВ від початку лікування бригати́нібом склали 6,6 та 17,2 міс відповідно. Медіана ЗВ з моменту діагностованого НДРЛ становила 75,3 міс (рис. 3), рівень загальної відповіді – 50,0%; у 78,2% випадків вдалося досягти контролю захворювання.

Слід відмітити високий інтерес світової наукової спільноти до вивчення інгібіторів тирозинкінази при НДРЛ, у тому числі й механізмів розвитку резистентності та її подолання. Якщо спочатку клінічні дослідження були орієнтовані на порівняння ефективності інгібіторів тирозинкінази та стандартних платиновмісних режимів хіміотерапії при НДРЛ, то згодом вектор наукових пошуків змістився на порівняння представників зазначеного класу

Таблиця 1. Основні клінічні дослідження III фази, присвячені вивченню інгібіторів тирозинкінази у першій лінії терапії НДРЛ

Клінічне дослідження	Порівнювані лікарські засоби	Медіана ВБП, міс	Відносний ризик (95% ДІ)
PROFILE 1014 (B.J. Solomon et al., 2014; 2018)	Кризотиніб	10,9	0,45 (0,35-0,60)
	Платиновмісна хіміотерапія	7,0	
ASCEND-4 (J.C. Soria et al., 2017)	Церитиніб	16,6	0,55 (0,42-0,73)
	Платиновмісна хіміотерапія	8,1	
J-ALEX (T. Seto et al., 2019)	Алектиніб	34,1	0,37 (0,26-0,52)
	Кризотиніб	10,2	
ALEX (S. Peters et al., 2017; D.R. Camidge et al., 2019)	Алектиніб	34,8	0,43 (0,32-0,58)
	Кризотиніб	10,9	
ALESIA (C. Zhou et al., 2019)	Алектиніб	Не досягнута	0,22 (0,13-0,38)
	Кризотиніб	11,1	
ALTA 1L (D.R. Camidge et al., 2020)	Бригати́ніб	24	0,49 (0,33-0,74)
	Кризотиніб	11	
eXalt3 (G. Selvaggi et al., 2020)	Енсартиніб	25,8	0,52 (0,36-0,75)
	Кризотиніб	12,7	
CROWN (B. Solomon et al., 2020)	Лорлатиніб	Не досягнута	0,21 (0,14-0,30)
	Кризотиніб	9,3	

Таблиця 2. Активність інгібіторів тирозинкінази при НДРЛ

Лікарський засіб (автор дослідження, рік)	Медіана ВБП, міс (95% ДІ)	Частота загальної відповіді на терапію, % (95% ДІ)	Частота відповіді на терапію при вторинному ураженні головного мозку, % (95% ДІ)
Кризотиніб (B.J. Solomon et al., 2014)	10,9 (8,3-13,9)	74 (67-81)	–
Церитиніб (J.C. Soria et al., 2017)	16,6 (12,6-22,2)	72,5 (65,5-78,7)	72,7 (49,8-89,3)
Алектиніб (S. Peters et al., 2017; D.R. Camidge et al., 2019)	34,8 (17,7 – не досягнута)	82,9 (76,0-88,5)	82,9 (76,0-88,5)
Бригати́ніб (D.R. Camidge et al., 2018; R. Camidge et al., 2019)	29,4 (21,2 – не досягнута)	71 (62-78)	78 (52-94)
Лорлатиніб (B.J. Solomon et al., 2018)	Не досягнута (11,4 – не досягнута)	90 (73,5-97,9)	64,3 (38,8-83,7)

між собою (табл. 1). Загалом інгібітори тирозинкінази продемонстрували високу ефективність у лікуванні хворих на НДРЛ (табл. 2).

Частою локалізацією метастазів у пацієнтів з ALK+ НДРЛ є центральна нервова система. У цьому аспекті ведуться дискусії щодо черговості призначення та доцільності застосування представника першого покоління кризотинібу. Зважаючи на поширеність вторинного ураження головного мозку при НДРЛ загалом та при ALK+ НДРЛ зокрема, важливим аспектом у дослідженні інгібіторів тирозинкінази є їх активність щодо метастатичного ураження головного мозку. Наприклад, кризотиніб, перший представник інгібіторів тирозинкінази, схвалений для лікування НДРЛ, має низьку здатність проникати у головний мозок та, відповідно, низьку ефективність за наявності інтракраніальних метастазів. Цей недолік у представників другого покоління інгібіторів тирозинкінази усунуто.

У когорті хворих на ALK+ НДРЛ метастази у центральній нервовій системі виявляли у 28,9% осіб, зокрема у 74,5% пацієнтів, які починали лікування бригати́нібом.

Серед 68 осіб із прогресуванням хвороби після початку лікування бригати́нібом метастази у центральній нервовій системі виявили лише у 29,4% пацієнтів.

Це свідчить про високу ефективність бригати́нібу у хворих на ALK+ НДРЛ при наявності метастазів у центральній нервовій системі (R. Camidge et al., 2018).

Залишається дискусійним питання щодо черговості призначення інгібіторів тирозинкінази для пацієнтів з ALK+ НДРЛ, тоді як сама стратегія почергового застосування лікарських засобів цієї групи показала свою ефективність в рамках клінічних досліджень. Зокрема, інгібітори тирозинкінази нового покоління забезпечували істотну перевагу над кризотинібом щодо ризику розвитку метастазів у центральній нервовій системі. У дослідженні BRIGALK бригати́ніб показав високу ефективність у пацієнтів з раніше лікованим ALK+ НДРЛ.

Підготувала Олена Поступаленко

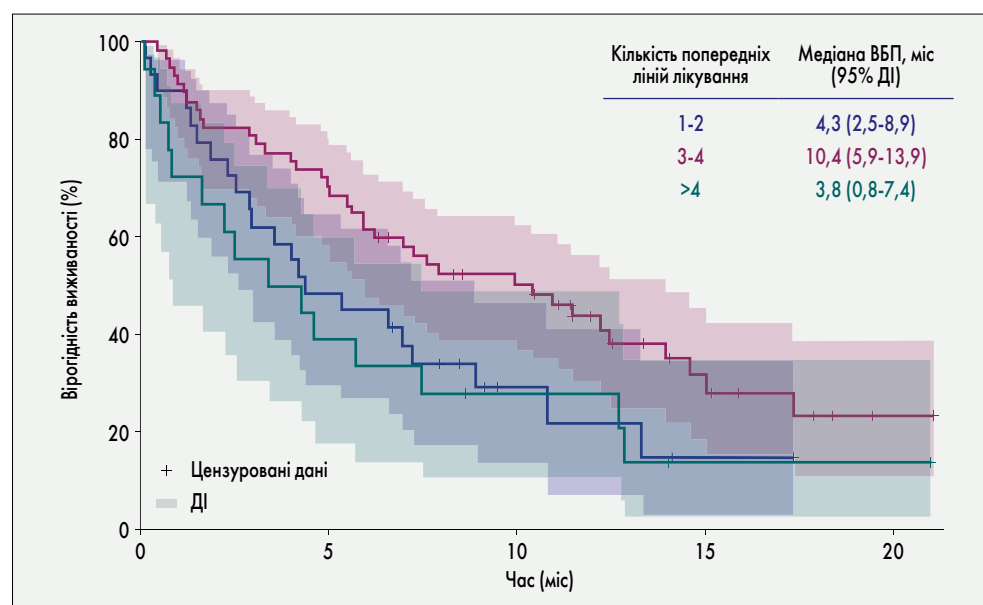


Рис. 2. ВБП з моменту ініціації терапії бригати́нібом залежно від кількості ліній попереднього лікування

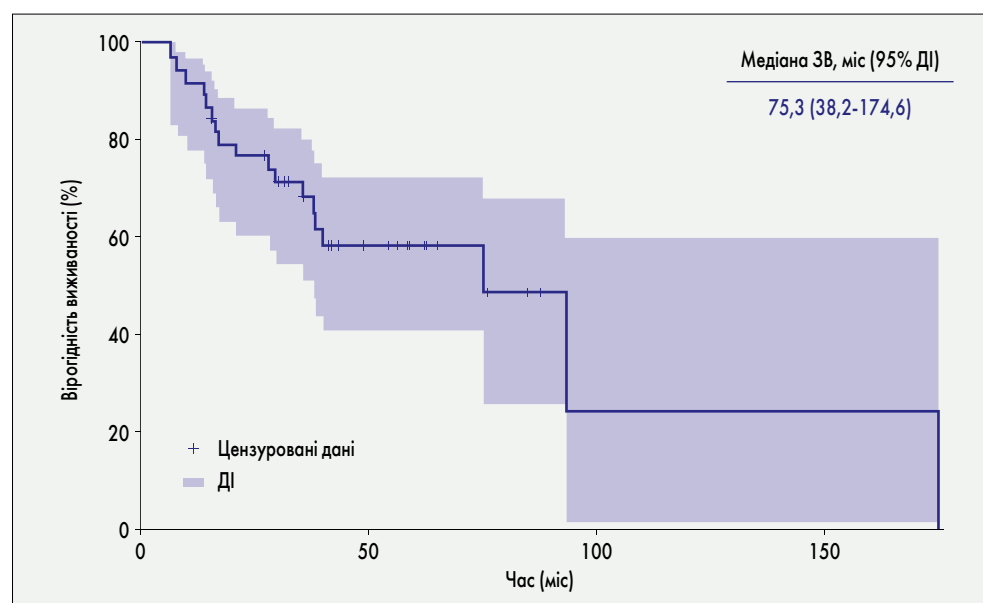


Рис. 3. ЗВ з моменту діагностування НДРЛ

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 рибозиклібу сукцинат, що еквівалентно рибозиклібу 200 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Інгібітори протейнінази. Код АТХ L01X E42. **Клінічні характеристики. Показання.** Кіскалі показаний у комбінації з інгібітором ароматази або фулвестрантом для лікування жінок з місцевопоширеним 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 пременопаузі або перименопаузі ендокринну терапію слід проводити у комбінації з агоністом лютенізуючого гормону рилізінг-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-пр. 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. Рибозикліб 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.** Пацієнтам 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 рибозиклібу 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. Пацієнтам 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 KISQALI. Реєстраційне посвідчення** № UA/18157/01/01. Наказ МОЗ України № 1910 від 19.08.2020.

1. Tripathy D. et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018; 19(7): 904-915.

2. Slamon DJ. et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. J Clin Oncol. 2018; 36(24): 2465-2472.

3. Hortobagyi G.N. et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. Ann Oncol. 2018 Jul 1; 29(7): 1541-1547. Erratum in: Ann Oncol. 2019 Nov 1; 30(11): 1842.

* **MONALEESA-7:** Під час лікування якість життя зберігалася від початку лікування до 17-го циклу в обох групах; у циклах 18-28 у групі KISQALI® 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 = 0,799 (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** (de novo або прогресування > 12 міс після завершення (нео)ад'ювантної ГТ). **Друга лінія терапії** (1 попередня лінія ГТ для лікування mPM3) і **застосування в пацієнтів із рецидивом на фоні ад'ювантної терапії** (прогресування <12 міс без ГТ для лікування mPM3). 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 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». 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 «Новартис 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.

Рак грудної залози у молодих фертильних жінок

Рак у пацієнтів молодого віку відрізняється від такого в осіб літнього віку за клінічними симптомами, гістологічними особливостями, молекулярною біологією, прогнозом і виживаністю, а проведення протипухлинного лікування є складним завданням і також має відмінності.

20-29 травня відбувся мультисциплінарний конгрес з міжнародною участю «Рак у молодих пацієнтів – проблеми профілактики, скринінгу, лікування, реабілітації», в рамках якого обговорювалися найактуальніші медичні та біологічні проблеми, а також соціальне значення злоякісних пухлин у молодого населення України. Конгрес проходив у форматі онлайн-лекцій, презентацій, фільмів і дискусій. Учасниками заходу стали понад 2000 лікарів різних спеціальностей, а запрошеними експертами – провідні фахівці, відомі як в Україні, так і за кордоном.



Експерт МОЗ України за спеціальністю «Онкологія», завідувач кафедри онкології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», доктор медичних наук, професор Олексій Олексійович Ковальчук представив доповідь «Ескалаторна терапія раку

грудної залози – нова парадигма лікування та оптимальні комбінації».

Рак грудної залози (РГЗ) – найпоширеніше онкологічне захворювання у жінок у всьому світі. За даними GLOBOCAN за 2019 р., естроген-рецепторпозитивний (ER+) люмінальний підтип РГЗ є другою за частотою причиною смерті пацієнток молодого віку від онкологічних захворювань. При цьому у жінок віком до 40 років поширеність РГЗ сягає 6,5%, тоді як у хворих молодших 30 років – 0,6%. Низький ризик розвитку РГЗ у жінок молодого віку та, як наслідок, відсутність скринінгових програм у цій віковій групі сприяють тому, що РГЗ часто виявляють вже на пізніх стадіях (W. Nan et al., 2010). Особливостями РГЗ у пацієнток молодого віку є високий ризик та швидкий розвиток місцевого рецидиву, високий ризик смерті після локального рецидиву чи розвитку раку другої молочної залози та складний взаємозв'язок між ендокринною й імунною системами. Крім цього, молоді жінки більшою мірою страждають не лише фізично, а й емоційно, рідше дотримуються режиму ендокринної терапії. Під час лікування РГЗ у пацієнток молодого віку необхідно враховувати спосіб їх життя та потенційні проблеми із фертильністю. Як відомо, на виживаність молодих жінок із РГЗ впливають стадія захворювання, вік пацієнтки, наявність чи відсутність аменореї та біологічні властивості пухлини.

З молекулярно-генетичного погляду, РГЗ є гетерогенною пухлиною, що продемонстровано Charles M. Perou та співавт., які у 2000 р. запропонували першу молекулярно-генетичну класифікацію РГЗ. Найчастіше, а саме у 80% випадків, виявляють ER+ РГЗ.

ER+ РГЗ є хронічним рецидивуючим захворюванням із найвищим ризиком розвитку рецидиву у перші 5 років, який, втім, в окремих пацієнток зберігається і впродовж 20 років. Імовірність рецидиву та в подальшому смерті складає приблизно 5-10% у хворих із I стадією, 15-20% – із II стадією та 50% – III стадією раку. У 5-10% пацієнток із діагнованим метастатичним РГЗ через тривалий час після лікування розвинеться не рецидив захворювання, а рак *de novo*.

Історично для лікування пацієнток із метастатичним естроген-рецепторпозитивним без рецепторів 2 типу людського

епідермального фактора росту (HER2-) РГЗ використовували антиестрогени й інгібітори ароматази, медіана виживаності таких пацієнтів у XX столітті становила від 16 до 20 міс. Поворотним моментом у лікуванні метастатичного РГЗ стало впровадження інгібіторів циклінзалежних кіназ 4/6 (CDK 4/6) та інгібіторів мішені рапаміцину у ссавців (mTOR), що сприяло різкому збільшенню виживаності хворих та зумовило необхідність перегляду алгоритмів лікування ER+ РГЗ.

Сьогодні добре відомо, що механізмом виникнення істинної ендокринорезистентності при ER+ РГЗ є порушення регуляції клітинного циклу. Порушення ліміту поділу (ліміту Хейфліка) є однією із 10 ознак ракової клітини (D. Hanahan, R.A. Weinberg, 2011). У нормі клітина має обмежене число клітинних циклів. Ключову роль в управлінні поділом клітини відіграє особливий клас білків – цикліни, концентрація яких змінюється залежно від фази клітинного циклу. Висока експресія генів циклінів характерна для багатьох видів раку (L. Hartwell, T. Hunt, P. Nurse, 2001). Механізм дії інгібіторів CDK 4/6 полягає у зупинці клітини у фазі G1, інгібуванні гена-супресора *Rb*, епітеліально-мезенхімально-го переходу та проліферації, модуляції імунної системи (за рахунок продукції інтерферону III, зниження проліферації Treg та стимуляції проліферації NK), а також у синергічній протипухлинній активності з інгібіторами фосфоїнозитид 3-кінази (PI3K; D. Fry, P. Toogood, 2014).

Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США схвалило три інгібітори CDK 4/6 – палбоцикліб, рибоцикліб та абемацикліб, ефективність яких була доведена у дослідженнях PALOMA, MONALEESA та MONARCH відповідно. Їх прямого порівняння у клінічних дослідженнях не проводилось.

Цікавим є дослідження MONALEESA-2, що включало 668 раніше не лікованих пацієнток у постменопаузі із ER+/HER2-РГЗ, у якому порівнювали ефективність застосування комбінації рибоциклібу у дозі 600 мг/добу та летрозолу у дозі 2,5 мг/добу із монотерапією летрозолом 2,5 мг/добу (летрозол + плацебо). Згідно з отриманими результатами, додавання рибоциклібу дозволило збільшити виживаність без прогресування (ВБП) до 25,3 міс, тоді як у контрольній групі медіана ВБП дорівнювала 16 міс (рис. 1; G.N. Hortobagyi et al., 2018). Медіана загальної виживаності (ЗВ) сягала 33 міс у групі плацебо + летрозол, а у групі рибоциклібу досягнута не була. Варто зауважити, що ефективність рибоциклібу не залежала від локалізації метастазів та віку хворого (рис. 2А, Б; G.S. Sonke et al., 2018).

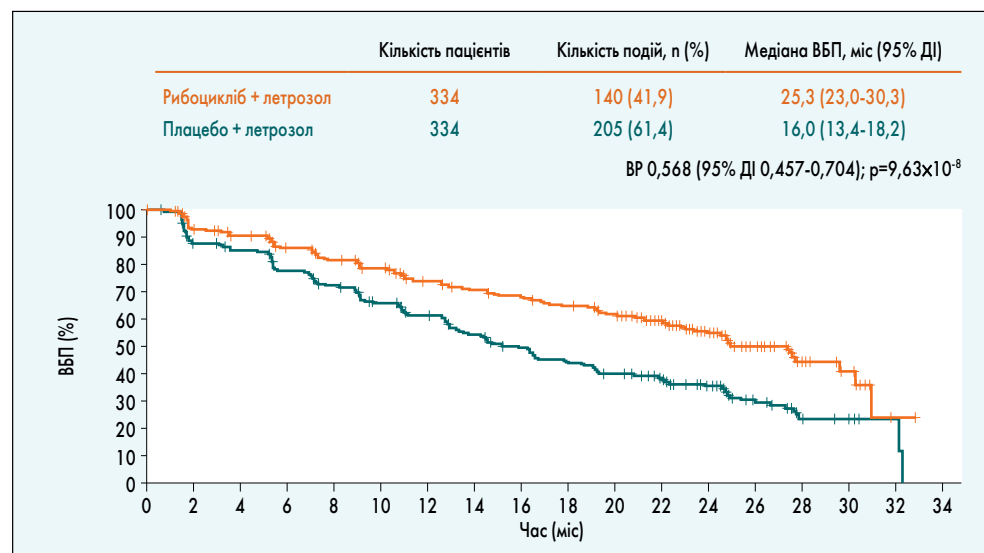


Рис. 1. Розрахунок ВБП за оцінкою дослідника методом Каплана – Маєра у дослідженні MONALEESA-2

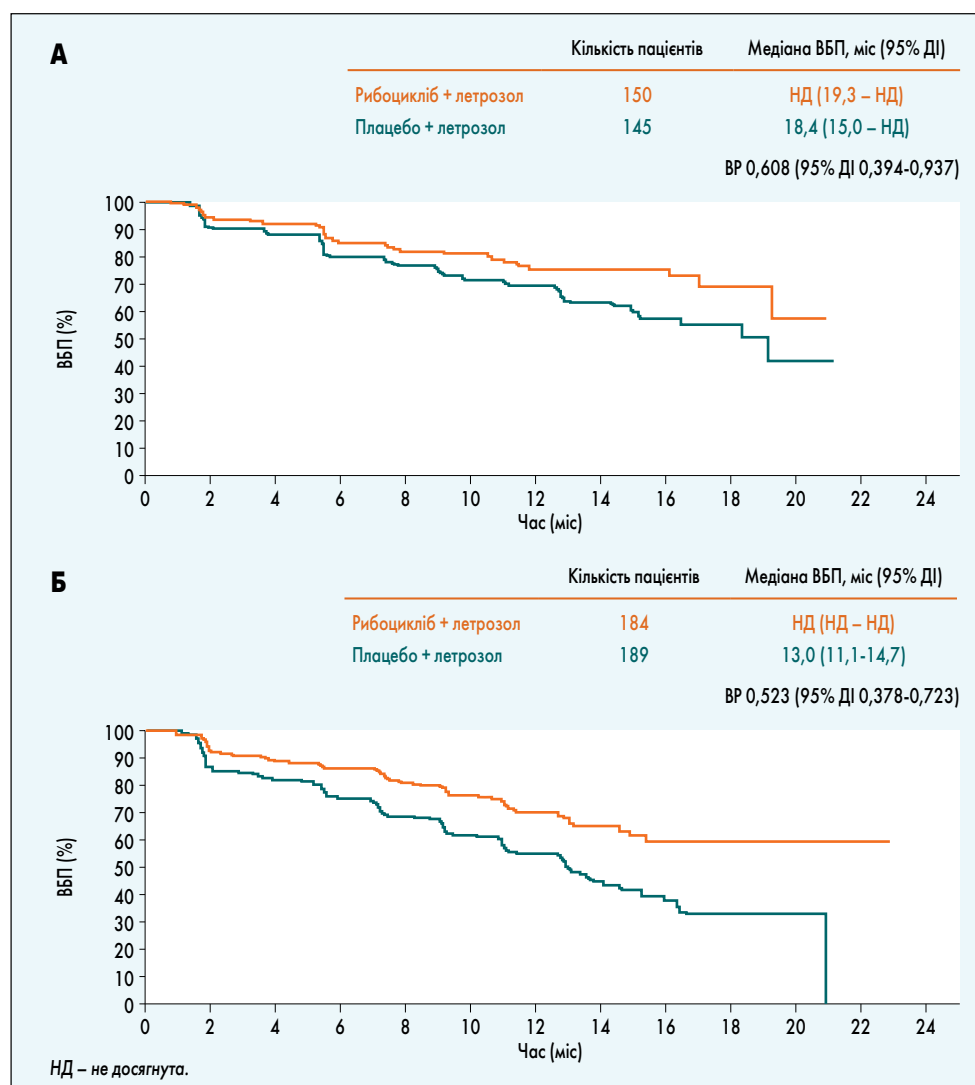


Рис. 2. Розрахунок ВБП за методом Каплана – Маєра у групі хворих віком ≥65 років (А) та <65 років (Б) у дослідженні MONALEESA-2

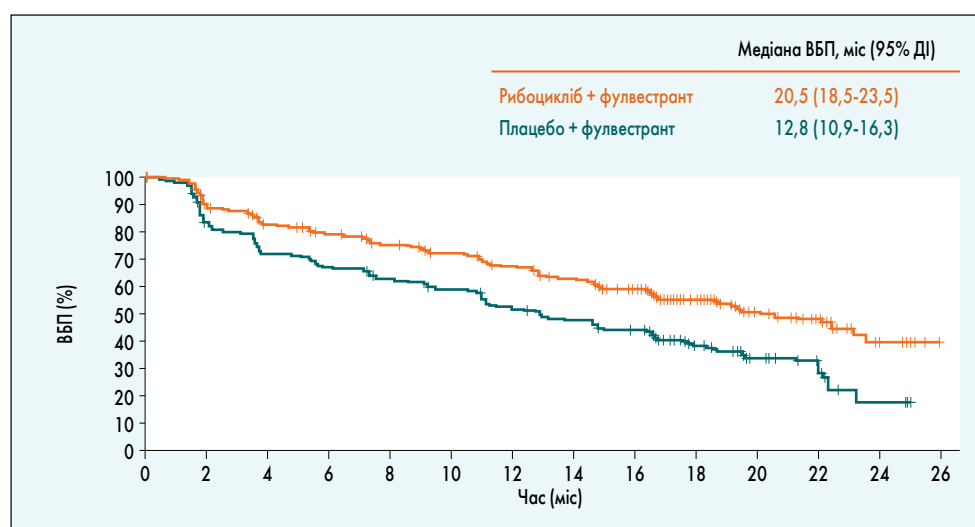


Рис. 3. Розрахунок ВБП за оцінкою дослідника методом Каплана – Маєра у дослідженні MONALEESA-3

Зіставні результати були отримані у дослідженні III фази MONALEESA-3, у якому оцінювали ефективність рибоциклібу у дозі 600 мг/добу у поєднанні із фулвестрантом 500 мг у жінок у пре- та постменопаузі (вік хворих варіював від 31 до 89 років) та у чоловіків із ER+/HER2- РГЗ, які раніше не отримували або пройшли не більше одного курсу ендокринної терапії (ЕТ). Аналіз даних показав, що ВБП значно покращилась у пацієнтів, які приймали рибоцикліб із фулвестрантом, порівняно з групою контролю: медіана ВБП складала 20,5 та 12,8 міс відповідно (рис. 3; відносний ризик – BP – 0,593; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,480-0,732; p<0,001; D.J. Slamon et al., 2019).

Отже, інгібітори CDK 4/6 у поєднанні з ЕТ сьогодні є стандартом лікування пацієнтів з ER+/HER2- РГЗ. Інгібітори CDK 4/6 у комбінації з інгібіторами ароматази/фулвестрантом застосовують при метастатичному РГЗ *de novo*, при первинній чи

вторинній резистентності, у жінок у постменопаузі, а також у жінок у пременопаузі та чоловіків у поєднанні з агоністами лютеїнізуючого гормону. Більшість експертів надає перевагу призначенню інгібіторів CDK 4/6 у 1-й лінії терапії, проте існує невелика група пацієнтів із обмеженим метастатичним навантаженням та менш агресивною біологією пухлини, у яких можна застосовувати лише ЕТ (F. Cardoso et al., 2020). Згідно з рекомендаціями Національної онкологічної мережі США (NCCN) 2020 р., комбінації рибоциклібу з інгібіторами ароматази та рибоциклібу з фулвестрантом є пріоритетними режимами 1-ї лінії лікування метастатичного ER+/HER2- РГЗ.

Проте наразі залишається низка невирішених питань, зокрема не зрозуміло, коли краще використовувати інгібітори CDK 4/6 – в 1-й чи 2-й лінії лікування,

Продовження на стор. 48.

Рак грудної залози у молодих фертильних жінок

Продовження. Початок на стор. 47.

а також якою є оптимальна комбінація препаратів цієї групи. На сьогодні не визначено біомаркерів, що дозволили б ідентифікувати пацієнтів, які отримали б найбільш виражений ефект від лікування, адже валідність наявних предиктивних маркерів не доведена. Крім цього, актуальною залишається проблема резистентності до інгібіторів CDK 4/6. Щодо застосування інгібіторів CDK 4/6 у поєднанні із ЕТ як підтримуючої терапії після хіміотерапії, то даних на підтвердження ефективності такої комбінації немає, тому підтримуючу терапію рекомендовано проводити лише з використанням ЕТ. Можливість використання інгібіторів CDK 4/6 в (нео)ад'ювантному режимі вивчається.

Кіскалі (рибоцикліб) — єдиний інгібітор CDK 4/6, що забезпечує доведене збільшення тривалості життя пацієнток із метастатичним ER+/HER2- РГЗ. Доведено є клінічна ефективність рибоциклібу в пацієнток у пре- та менопаузі, в комбінації із різними ендокринними препаратами, при гормоночутливому та гормонорезистентному РГЗ. Застосування препарату **Кіскалі** (рибоцикліб) дозволяло відтермінувати початок хіміотерапії, а також покращити або зберегти якість життя пацієнток (D.J. Slamon et al., 2019; S.A. Im et al., 2019).



Профіль безпеки інгібіторів CDK 4/6 у терапії ER+/HER2- РГЗ у жінок в пременопаузі висвітлює **завідувачка відділення хіміотерапії Центру міжнародних клінічних досліджень (м. Дніпро), кандидат медичних наук Наталія Григорівна Уржумова**.

— РГЗ є найчастіше діагностованою онкологічною патологією у жінок віком 25-39 років у всьому світі. Близько 5-7% всіх випадків РГЗ припадає на вік менше 40 років. Смертність у цій віковій групі у 1,5 рази переважає таку при виявленні РГЗ у жінок старшого віку (C. Reyna et al., 2014). Факторами ризику розвитку РГЗ у молодих жінок є генетична схильність і щільна тканина грудної залози, відсутність вагітності, вагітність у зрілому віці, використання пероральних контрацептивів, надмірне вживання алкоголю, ожиріння тощо (A. Surakula et al., 2014).

Ефективність і безпеку інгібіторів CDK 4/6 у лікуванні РГЗ вивчали у дослідженні MONALEESA-2. Так, найчастішим побічним ефектом (у разі терапії рибоциклібом була нейтропенія (про неї свідчило зниження рівня нейтрофілів і гранулоцитів), яка розвивалась у 74,3% випадків у групі рибоциклібу + летрозолу порівняно з 5,2% у групі летрозолу + плацебо. При цьому частота нейтропенії 3-4 ступеня складала 59,3 та 0,9% відповідно; фебрильна нейтропенія розвивалась лише в 1,5% пацієнтів. Серед інших небажаних явищ відмічали нудоту (у 51,5 порівняно з 28,5%), приєднання інфекційних захворювань (у 50,3 порівняно з 42,4%), втомлюваність (у 36,5 порівняно з 30,0%) та діарею (у 35,0 порівняно з 22,1%), в основному, вони були 1-2 ступеня тяжкості та не потребували корекції дози чи відміни терапії. Серед небажаних явищ 3-4 ступеня переважали лейкопенія (у 21 та 0,6% осіб), підвищення рівня аланінамінотрансферази (у 9,3 та 1,2%) та аспартатамінотрансферази (у 5,7 та 1,2%). Деякі небажані явища мали характерні ознаки щодо часу їх виникнення та розрешення. Так, медіана часу до розвитку нейтропенії складала близько 16 днів, а до її розрешення — 15 днів, інтервал Q-T найчастіше подовжувався на 15-ту добу прийому рибоциклібу, медіана часу до розвитку гепатотоксичності сягала 57 днів, а розрешення або зменшення ступеня гепатотоксичності можна було очікувати приблизно через 24 дні.

За необхідності редукції дози рибоциклібу її знижували спочатку із 600 (200 мг 3 рази

на день) до 400 мг (200 мг 2 рази на день), а при потребі — до 200 мг 1 раз на день. Загалом редукція дози була необхідна для 169 (50,6%) пацієнтів. Аналіз даних показав, що у дослідженні MONALEESA-2 при редукції дози рибоциклібу його ефективність не знижувалася. Зокрема, медіана ВБП у пацієнтів, яким проводили редукцію дози, складала 25,3 міс, тоді як у групі пацієнтів, яким дозу не коригували, — 27,7 міс (J.T. Beck et al., 2019). У групі пацієнтів, які отримували терапію комбінацією рибоцикліб + летрозол, частота нейтропенії складала 65% серед всіх побічних проявів, які потребували редукції дози рибоциклібу. Одну редукцію дози проводили 33,2% пацієнтів групи рибоциклібу + летрозолу та 5,2% осіб у групі летрозолу + плацебо. Дві редукції дози були необхідні у 19,2 та 1,2% пацієнтів групи рибоциклібу та плацебо відповідно (G.N. Hortobagyi et al., 2018).

У дослідженні III фази MONALEESA-7, що включало 672 пацієнтки у пре- або перименопаузі із дисемінованим ER+/HER2- РГЗ, які раніше не отримували ЕТ та пройшли не більше 1 курсу хіміотерапії з приводу РГЗ, порівнювали ЕТ у комбінації з рибоциклібом із ЕТ без додавання рибоциклібу. Пацієнток у співвідношенні 1:1 було рандомізовано у групи рибоцикліб + тамоксифен/нестероїдні інгібітори ароматази (НСІА) та плацебо + тамоксифен/НСІА. Всім хворим проводили терапію гонадотропін-релізінг-гормоном з метою пригнічення функції яєчників. Згідно з отриманими результатами, додавання рибоциклібу дозволило збільшити ВБП до 23,8 міс, тоді як у контрольній групі ВБП дорівнювала 13 міс (рис. 4; D. Tripathy et al., 2018).

При аналізі за підгрупами було продемонстровано перевагу комбінації рибоцикліб + НСІА порівняно з комбінацією рибоцикліб + тамоксифен, про що, зокрема, свідчила вища ВБП (27,5 проти 22,1 міс відповідно). Крім цього, вищу ВБП виявлено у пацієнтів, які не отримували попередньої хіміотерапії з приводу дисемінованого РГЗ (медіана ВБП складала 24,7 міс).

Застосування рибоциклібу дозволило збільшити не лише ВБП, а й статистично значущо подовжити ЗВ. Так, 42-місячна ЗВ становила 70,2% у групі рибоцикліб + ЕТ проти 46% у групі плацебо + ЕТ (ВР 0,712; 95% ДІ 0,535-0,948; p=0,00973). При цьому в групі рибоциклібу медіана ЗВ досягнута не була, тоді як у групі плацебо дорівнювала 40,9 міс (рис. 5; S.A. Im et al., 2019).

Після дострокового припинення лікування з тих чи інших причин подальшу терапію інгібіторами CDK 4/6 у групі рибоциклібу застосовували рідше, ніж у групі плацебо (10 проти 18,6%; S.A. Im et al., 2019).

Окремо оцінювали час із моменту рандомізації до прогресування захворювання на фоні 2-ї лінії лікування або смерті — ВБП2. Медіана ВБП2 для рибоциклібу досягнута не була, а для плацебо складала 32,3 міс. При аналізі даних через 42 міс спостереження 54,6% (95% ДІ 46,8-61,8) пацієнтів у групі рибоциклібу були живими та не мали прогресування захворювання на фоні 2-ї лінії терапії. Для групи плацебо цей показник склав 37,8% (95% ДІ 28,4-47,2).

Серед побічних проявів діагностували припливи, біль у суглобах, втомлюваність, головний біль і діарею, частота яких майже не відрізнялась у групах рибоциклібу та плацебо. Нудота дещо частіше виникала у групі рибоциклібу (31,6 проти 19,6%). Подовження інтервалу Q-T понад 480 мс відмічалось у 6,9% пацієнтів, які отримували рибоцикліб, та 1,2% — плацебо, а понад 500 мс — у 1,5 та 0,3% відповідно. Варто зауважити, що подовження інтервалу Q-T не супроводжувалося клінічними проявами, а випадки тахікардії типу пірует не виявляли.

Медіана тривалості лікування сягала близько 2 років у групі рибоциклібу та близько 1 року в групі плацебо. Терапія рибоциклібом дозволяла відтермінувати початок хіміотерапії, а також сприяла покращенню або збереженню якості життя

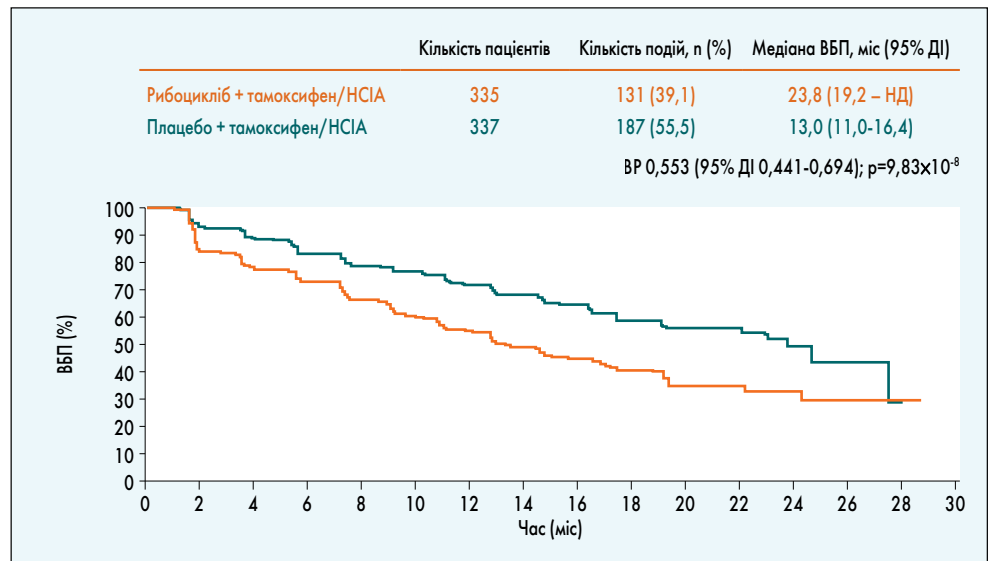


Рис. 4. Розрахунок ВБП за оцінкою дослідника методом Каплана – Маєра у дослідженні MONALEESA-7

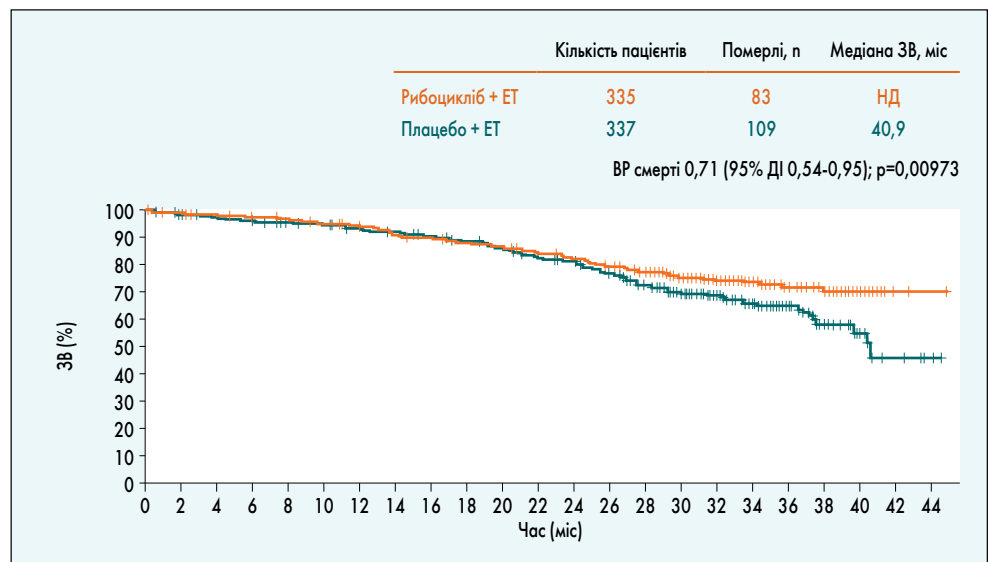


Рис. 5. Розрахунок ЗВ за методом Каплана – Маєра у дослідженні MONALEESA-7

пацієнтів (D.J. Slamon et al., 2019; S.A. Im et al., 2019).

Профіль безпеки рибоциклібу був зів'язаний із таким в інших дослідженнях. Нейтропенія 3-4 ступеня тяжкості була зафіксована у 63,5% пацієнтів, гепатотоксичність — в 11%, а подовження інтервалу Q-T — у 1,8% (D. Tripathy et al., 2018).

Враховуючи можливу кардіологічну токсичність препарату, під час терапії рибоциклібом рекомендовано проводити моніторинг електрокардіографічних показників, зокрема до лікування, через 2 тижні від ініціювання першого циклу та перед початком наступного циклу. Слід контролювати рівні калію, кальцію, фосфору та магнію перед кожним циклом лікування впродовж 6 міс. Перед початком лікування рекомендовано провести ехокардіографію, при цьому рибоцикліб можна призначати за умови, що фракція викиду лівого шлуночка становить не менше 55%.

Інгібітори CDK 4/6 не застосовують для лікування пацієнтів, які впродовж останніх 3 міс перенесли гострий інфаркт міокарда, при серцевій недостатності ІІБ та вище (клас 2-3 за NYHA), інтервалі Q-T понад 450 мс, при неконтрольованих аритміях та нестабільній стенокардії.

Також потрібно пам'ятати про токсичність інгібіторів CDK 4/6 для легень, яка може проявлятися розвитком інтерстиціальної хвороби легень або пневмонії. Комп'ютерну томографію органів грудної клітки слід проводити перед лікуванням та надалі з інтервалом 8 тижнів. Тимчасової відміни інгібіторів CDK 4/6 та редукції дози на 1 рівень (до 400 мг на добу) потребує пневмонія 2 ступеня, а при пневмонії 3 ступеня препарати цієї групи відмінюють назавжди.

Стосовно побічних проявів з боку шкіри, то при реакціях 2 ступеня, коли ділянка ураження займає 10-30% площі тіла, застосування препарату переривають та відновлюють терапію після зменшення вираженості реакції до 1 ступеня, знижуючи при цьому дозу до 400 мг на добу. Про 3 ступінь тяжкості свідчить ураження понад 30% площі тіла, що супроводжується системними проявами, такими як лихоманка, гіпотензія, біль у суглобах і м'язах, зміни у загальному аналізі крові. У такому разі інгібітори CDK 4/6 відмінюють назавжди.

Нейтропенія 1-2 ступеня корекції дози не потребує, проте щотижня рекомендовано оцінювати показники загального аналізу крові. При нейтропенії 3 ступеня прийом інгібіторів CDK 4/6 переривають, а при досягненні 2 ступеня — відновлюють у попередній дозі 600 мг на добу із щотижневою оцінкою показників загального аналізу крові. Проте при повторному виникненні епізоду нейтропенії 3 ступеня та при нейтропенії 4 ступеня дозу знижують до 400 мг на добу. Фебрильна нейтропенія 3 ступеня потребує переривання прийому препарату до підвищення рівня нейтрофілів до $1,0 \times 10^9$, після чого його застосування відновлюють у дозі 400 мг на добу.

Вживання їжі на всмоктування інгібіторів CDK 4/6 не впливає. Застосування сильних інгібіторів CYP3A4 (кларитроміцин, кетоконазол, ітраконазол, грейпфрутовий сік тощо) посилює ефект інгібіторів CDK 4/6. Прийом рибоциклібу посилює ефект фенанілу, еверолімусу, циклоспорину й ерготаміну, а його комбінація з аміодароном, кларитроміцином, галоперидолом, метадолом, моксифлоксацином та ондансетроном посилює вплив на інтервал Q-T. Прийом інгібіторів протонної помпи зменшує всмоктування інгібіторів CDK 4/6, а індукторів CYP3A4 (карбамазепін, фенітоїн, рифампіцин і звіробій) знижує рівень інгібіторів CDK 4/6 у плазмі крові.

Таким чином, **Кіскалі** (рибоцикліб) показаний у комбінації з інгібітором ароматази або фулвестрантом для лікування жінок із місцево-поширеним або метастатичним РГЗ з позитивним статусом ER та негативним статусом HER2 як початкова ЕТ або для лікування пацієнток, які попередньо отримували ЕТ. У жінок в пре- або перименопаузі ЕТ слід проводити у комбінації з агоністом лютеїнізуючого гормону релізінг-гормону.

Підготувала **Ольга Нестеровська**

Більше матеріалів тут:



Безпечний край резекції при раку молочної залози

Питання оптимального безпечного краю резекції для мінімізації розвитку місцевих рецидивів у пацієнток, яким виконується органозберігаюча операція (ОЗО) як з приводу протокової карциноми *in situ* (ПК-IS), так і інвазивного раку молочної залози, є контрверсійним. У проспективних рандомізованих дослідженнях, що встановили безпеку проведення ОЗО при інвазивній карциномі, єдиною умовою безпечного краю резекції була мікроскопічно підтверджена відсутність барвника на тканині пухлини (дослідження B06 Національного хірургічного проекту ад'ювантного лікування раку молочної залози та кишечника). Інші дослідження визначають лише абсолютні розміри ширини відступу і не сприяють розумінню впливу ширини відступу на розвиток локального рецидиву (ЛР), оскільки фактичні розміри відступу невідомі. Нещодавно кілька факторів спонукали до перегляду питання безпечного краю при ОЗО, а саме – відсутність консенсусу щодо ширини відступу, яка призвела до високої частоти повторних операцій, визнання того, що вимірювання краю резекції є неточним методом, і зміни у розумінні біології виникнення місцевого рецидиву.

Приблизно 25% пацієнток з інвазивною карциномою і третини хворих на ПК-IS виконують повторні операції. При цьому майже половину повторних операцій проводять у пацієнток з негативними краями резекції, очевидно, у переконанні, що більшість меж резекції покращують результати лікування. Негативний край резекції, про що повідомляє патоморфолог, залежить від багатьох факторів, включаючи кількість обстежених зрізів, техніку оцінки краю резекції, що визначається як запас, коли барвник проходить через нерівну жирову поверхню пухлини, та використання пристроїв, що компресують зразки для променевого дослідження. Разом з тим, що негативний край резекції не гарантує відсутності залишкової пухлини в молочній залозі, це дозволяє припускати, що негативний край резекції найкраще розглядати як такий, який вказує на те, що залишкова пухлина молочної залози є настільки малою, щоб її можна було контролювати за допомогою променевої терапії.

Зміни в розумінні біології раку молочної залози та широке використання ад'ювантної системної терапії на ранніх стадіях цієї патології також вплинули на ставлення до країв резекції. Протягом багатьох років характеристики пухлини вважалися головним фактором, що визначає ЛР. Переконавання, що досягнення значного негативного краю резекції покращує результат, було логічним продовженням цього погляду на біологію. Зараз стало зрозуміло, що частота виникнення ЛР змінюється залежно від статусу гормональних рецепторів та людського епідермального фактора росту 2 типу (HER2) і є найвищою у пацієнток із гормон-рецепторпозитивними (HR+) HER2-негативними (HER2-) пухлинами та найвищою у хворих із потрійними негативними пухлинами, незалежно від того, проводиться ОЗО чи мастектомія. У пацієнток із пухлинами HR+ HER2- ризик формування ЛР також істотно коливається, враховуючи аналіз 21 гена. Різниця ризику розвитку ЛР спостерігається навіть при «найменших» видах раку (мікроінвазивний, T1a, b), вказуючи на те, що це основна характеристика пухлини, а не така, яка набувається з часом. Системна терапія, що застосовується у більшості пацієнток з інвазивним раком молочної залози, також істотно впливає на ризик розвитку ЛР. П'ять років ад'ювантного лікування тамоксифеном знижує ризик виникнення ЛР приблизно на 50%, а сучасні ендокринні методи лікування, такі як використання інгібіторів ароматази та більша тривалість лікування, забезпечують подальше зниження ризику. Стандартна цитотоксична хімотерапія у жінок віком до 50 років знижує відносний ризик розвитку ЛР до 0,63 порівняно з відсутністю лікування, а використання трастузумабу забезпечує подальше відносне зниження ризику на 0,47.

Ширина краю резекції та ризик розвитку ЛР при інвазивному раку

Позитивний край, що визначається як наявність барвника на пухлині, асоціюється зі значним збільшенням ризику розвитку ЛР і потребує розгляду можливості додаткової хірургічної операції. Houssami та співавт. провели метааналіз, який включав 33 дослідження за участю понад 28 000 жінок із ранніми стадіями раку молочної залози. Позитивний край резекції асоціювався із збільшенням частоти виникнення ЛР (відношення шансів 2,44; 95% довірчий інтервал – ДІ – 1,97-3,03; $p < 0,001$), навіть після використання променевого лікування або ад'ювантної ендокринної терапії. Важливо те, що не було жодних доказів зниження ризику ЛР зі збільшенням ширини негативного краю резекції з 1-2 до 5 мм ($p = 0,90$). Ці дані підтверджують, що навіть при сучасному мультиmodalному лікуванні негативний край зменшує ризик розвитку ЛР. Однак збільшення розміру негативного краю резекції істотно не пов'язане з покращенням місцевого контролю.

У 2014 р. Товариство хірургів-онкологів (SSO) та Американське товариство променевої онкології (ASTRO) скликали мультидисциплінарну комісію з метою розроблення консенсусних рекомендацій щодо відповідної ширини краю резекції для мінімізації ризику розвитку ЛР у пацієнток з інвазивним раком, яким проведена ОЗО та опромінення цілої молочної залози. Використовуючи дані метааналізу Houssami та співавт., а також дані іншої літератури, група дійшла висновку, що негативний рівень резекції (відсутність барвника на пухлині) оптимізує місцевий контроль, а практика отримання більшого розміру меж резекції, ніж відсутність барвника на пухлині, не показана. Це визначення краю резекції було схвалено Національною онкологічною мережею США (NCCN), Американським товариством клінічної онкології, Американським товариством хірургії молочної залози та Сент-Галенською міжнародною консенсусною експертною групою. Слід зазначити, що вказівки щодо відсутності барвника на пухлині не застосовуються до пацієнток, які отримують неоад'ювантну хімотерапію, або тих, кому виконують часткове опромінення молочної залози.

Комісія також розглянула необхідність збільшення ширини резекції у вибраних підгрупах високого ризику. Молодий вік та потрійний негативний рак є незалежними факторами ризику

розвитку ЛР. Проте наявні дані свідчать, що не розмір хірургічної резекції, а саме біологія пухлини пов'язана з гіршим результатом, оскільки показники щодо ЛР зіставні у жінок у цих групах ризику, які отримували ОЗО або мастектомію. У дослідженні, в якому вивчали ширину краю резекції та розвиток ЛР у хворих на потрійний негативний рак молочної залози, не виявлено різниці в показниках ЛР протягом 5 років у разі країв ≤ 2 або > 2 мм (4,7 та 3,7% відповідно; $p = 0,11$). Дані досліджень, проведених до рутинного застосування барвників для фарбування полів резекції, дали можливість припустити, що екстенсивний інтрадуктальний компонент (ЕІК) був пов'язаний із підвищеним ризиком розвитку ЛР. Однак в останніх повідомленнях про пацієнток з ЕІК-позитивними пухлинами, видаленими з негативними краями резекції, йдеться про показники ЛР, подібні до рівня без ЕІК. ЕІК є показником потенціалу великої залишкової хвороби ПК-IS, а постексцизіяна мамографія та розташування ПК-IS в безпосередній близькості до краю резекції є важливими факторами при розгляді переваг повторного висічення. Для визначення необхідності повторного висічення слід враховувати показники пацієнтки, пухлини та лікування, що впливають на ризик розвитку ЛР. Ключовим моментом консенсусного твердження є те, що регулярне застосування додаткових методик встановлення негативного краю резекції, більше ніж відсутність барвника, не підтверджується доказами.

Розроблення клінічних рекомендацій, як видається, призвело до швидкого зменшення використання додаткової хірургічної операції після початкової лампектомії. У дослідженні, проведеному в одному клінічному центрі, частота повторного висічення знизилася з 21 до 15% ($p = 0,006$) протягом 10 місяців після оприлюднення рекомендацій. У популяційному когортному аналізі пацієнток з реєстрів штатів Джорджія та Каліфорнія (округ Лос-Анджелес), які проходили лікування безпосередньо до та після публікації рекомендацій (2013-2015), початкова частота лампектомії (67%) не змінилася, однак кількість додаткових оперативних втручань після первинної лампектомії, включаючи як повторне висічення, так і мастектомію, за ці 2 роки зменшилася на 16% ($p < 0,001$). Загалом остаточна частота лампектомії збільшилася на 13%, що супроводжується зменшенням як одно-, так і двобічної мастектомії ($p = 0,002$).

Краї резекції при ПК-IS

Десятирічна смертність при ПК-IS нижча за 1% після ОЗО, але оптимізація місцевого контролю є важливою, оскільки половина всіх випадків ЛР – інвазивний рак, пов'язаний із підвищеним ризиком смерті. Незважаючи на те що на ризик розвитку ЛР після проведення ОЗО при ПК-IS впливає низка факторів, включаючи вік пацієнтки, симптоматику маніфестації хвороби, розмір пухлини та наявність зон некрозу, ширина краю резекції та використання ад'ювантної терапії є змінними факторами ризику.

Mogelii росту ПК-IS

Мультицентрична форма ПК-IS є рідкістю, але поширення ПК-IS в межах одного квадранта можливе, а у 46% ураження мають розмір > 3 см. Faverly та співавт. вивчали характер росту ПК-IS і виявили, що хоча 90% слабо диференційованих пухлин поступово росли, 70% добре диференційованих пухлин мали мультифокальний, «стрибаючий» характер. При цьому 82% «стрибаючих» уражень мали розмір від 0 до 5 мм, і лише 8% «стрибаючих» пухлин становили > 10 мм. Ці дослідники припускають, що невеликий негативний край резекції може лежати в межах «стрибаючого» ураження і бути пов'язаний зі значним залишковим пухлинним навантаженням.

Крім анатомічних відмінностей, які можуть вплинути на оцінку краю резекції, існують істотні відмінності у застосуванні ад'ювантної терапії при інвазивній карциномі та карциномі *in situ* щодо ЛР. Приблизно від 55 до 70% пацієнток із ПК-IS, яким виконували лампектомію, отримували ад'ювантну терапію, і лише від 20 до 50% – ад'ювантну ендокринну терапію, ці показники значно нижчі, ніж при інвазивній карциномі. Для жінок, які перенесли лампектомію та променеву терапію, оптимальним відступом є той, який залишає такий субклінічний об'єм залишкової мікроскопічної хвороби, який, імовірно, контролюється променевим лікуванням. Для пацієнток, яким виконують лише ексцизію, метою хірургічного втручання є видалення всіх мікроскопічних вогнищ, щоб мінімізувати ризик розвитку ЛР, і, отже, може бути доцільним ширший край резекції.

Ширина країв резекції та ризик розвитку ЛР при ПК-IS, лікованій тільки з використанням хірургічної ексцизії

У дослідженні за участю 1374 пацієнток, яким проводили лише висічення, ширина краю резекції тісно асоціювалася з розвитком ЛР. При цьому частота розвитку ЛР протягом 10 років коливалися від 41% з позитивним краєм до 16% з краєм > 1 см ($p = 0,00003$). Багатофакторний аналіз, що включав

вік, сімейний анамнез, кількість операцій, використання ад'ювантної ендокринної терапії та рік операції, продемонстрував, що поступове збільшення ширини краю резекції було пов'язане із зниженням ризику виникнення ЛР ($p < 0,0001$). На відміну від цього, після 12 років спостереження у дослідженні Східної об'єднаної онкологічної групи й Американської колегії радіологічної візуалізації (ECOG-ACRIN) E 5194, яке включало жінок із ПК-IS з низьким чи середнім ступенем диференціації та розміром пухлини $\leq 2,5$ см або високим ступенем диференціації та розміром ПК-IS ≤ 1 см, котрим проводили лише оперативне втручання з негативним краєм резекції шонайменше 3 мм, не встановлено значного зв'язку між шириною меж резекції < 5 ; 5-9 чи 10 мм і більше. Рішення щодо повторного висічення або призначення променевої терапії при ПК-IS багатофакторне, при цьому межа резекції є одним із факторів, який може вплинути на вибір подальшої терапії, що знижує ризик. Вік пацієнтки, розмір ПК-IS, ступінь диференціації пухлини, ширина краю резекції та комфорт пацієнтки з ризиком рецидиву беруться до уваги при прийнятті рішення про відмову від променевої терапії або повернення до оперативного втручання, оскільки в літературі немає єдиної думки стосовно розміру негативного краю резекції, який зазвичай пов'язаний з низьким ризиком рецидиву у жінок із ПК-IS, що отримували лише оперативне лікування.

Ширина краю резекції та ризик розвитку ЛР при ПК-IS, лікованій з використанням хірургічного втручання та променевої терапії

Метааналіз, що включав дані 6353 пацієнток, яким виконували ОЗО та променеву терапію, був проведений для оцінювання впливу стану краю резекції на ЛР. Через неоднорідність даних для їх вивчення використовували як аналіз Баєсової мережі, так і частотний аналіз. Обидва статистичні аналізи підтвердили, що ризик розвитку ЛР зменшується більш ніж на 50% при негативній межі резекції порівняно з позитивною (відношення шансів 0,45; 95% довірчий інтервал 0,30-0,62). У цих статистичних дослідженнях встановлено, що 2-міліметровий негативний край резекції асоціювався зі значним зниженням ризику розвитку ЛР порівняно з його меншим розміром (відношення шансів 0,51; 95% ДІ 0,31-0,85; $p = 0,01$). Важливо, що в обох аналізах не було помічено додаткової користі для використання краю резекції > 2 мм. У 2015 р. мультидисциплінарна консенсусна група SSO-ASTRO-ASCO дійшла висновку, що 2-міліметровий край резекції асоціюється з мінімізацією ризику виникнення ЛР порівняно з його меншим розміром. Зокрема, було підкреслено, що негативний запас < 2 мм сам по собі не є показанням до мастектомії.

ПК-IS та інвазивний рак

Рекомендації щодо країв резекції при інвазивному раку вимагають відсутності барвника на пухлині, тоді як при ПК-IS визначають, що 2 мм – це оптимальний край резекції. У зв'язку з цим постає питання: які рекомендації застосовувати при мікроінвазивній карциномі або коли ПК-IS виникає у поєднанні з інвазивною карциномою, а компонент ПК-IS знаходиться поблизу від краю. Консенсусна група підтримала застосування у цьому випадку рекомендацій стосовно ПК-IS, оскільки більша частина уражень складатиметься з ПК-IS та невеликі ретроспективні дослідження показують, що поведінка мікроінвазивної карциноми більше схожа на ПК-IS, ніж на інвазивний рак, і результати системної терапії більше схожі на ті, що спостерігаються при ПК-IS. На відміну від цього, інвазивний рак із асоційованим ПК-IS компонентом слід лікувати відповідно до рекомендацій щодо інвазивного раку. У цих випадках біологія інвазивного раку є головним фактором, що визначає результат, і більшість пацієнток отримуватимуть системну терапію.

Висновки

У сучасну еру мультиmodalної терапії інвазивної карциноми молочної залози *in situ* статус країв резекції є одним із факторів, що впливають на ризик виникнення ЛР, і біологія пухлини, а не довільне обмеження анатомічного поля, є головним чинником, що визначає його появу. Щодо інвазивного раку молочної залози, дані досліджень підтверджують важливість негативного краю резекції, означеного як відсутність барвника на пухлині, і не показують додаткових переваг для чіткішого визначення чистоти полів резекції. У пацієнтів із ПК-IS, які отримують променеву терапію, відступ на 2 мм мінімізує ризик виникнення ЛР, але більші поля не дають додаткової переваги. Прийняття цих доказових принципів вибору краю резекції зменшить тягар хірургічного втручання для пацієнтів та їх сімей та витрати системи охорони здоров'я.

За матеріалами Pilewskie M., Morrow M. Margins in Breast Cancer: How Much Is Enough? Cancer. Author manuscript; available in PMC2019 April 01. doi:10.1002/cncr.31221.

Підготував Назар Лукавецький

Леналідомід і помалідомід у лікуванні множинної мієломи

За ініціатииви Громадської організації «Асоціація гематологів України» 19-21 травня у м. Київ відбулася науково-практична конференція з міжнародною участю «Нові можливості та невирішені питання гематології». Спікерами були як провідні українські фахівці, так і запрошені іноземні гості. Окремого висвітлення заслуговує доповідь Eleftheria Hatzimichael (Греція) «Леналідомід, помалідомід – сьогодні та майбутнє лікування множинної мієломи».



E. Hatzimichael

Множинна мієлома (ММ) – злоякісне неопластичне захворювання, яке характеризується надмірною проліферацією моноклональних плазматичних клітин у кістковому мозку із появою моноклонального парпротеїну у сироватці крові або сечі, зниженням рівня нормальних імуноглобулінів і деструктивними змінами у кістках. Відмічаються індивідуальні відмінності у відповіді на терапію та виживаності пацієнтів, які отримують однакове лікування.

Можна виділити два варіанти сучасного лікування мієломи залежно від доступності трансплантації кісткового мозку. Якщо ця опція доступна, спочатку проводять індукційну терапію, потім – консолідацію з подальшою підтримуючою терапією. Якщо можливість провести трансплантацію кісткового мозку відсутня, тоді після індукційної терапії призначають тривалу підтримуючу терапію. Застосування інгібіторів протеасом та імуномодулюючих препаратів у комбінації з аутологічною трансплантацією стовбурових клітин дозволяє покращити загальну виживаність хворих.

Новітні стратегії передбачають використання потрібної комбінації та пролонговане лікування. Потрібна комбінація включає один імуномодулюючий препарат та один препарат групи інгібіторів протеасом для індукційної терапії. Пролонговане лікування полягає у призначенні підтримуючої терапії після аутологічної трансплантації стовбурових клітин у молодших пацієнтів або продовження терапії старших хворих. Це дозволяє отримати кращу відповідь на лікування, підвищити частоту повної відповіді та покращити виживаність без прогресування (ВБП), а у деяких випадках – досягти відсутності залишкової хвороби.

Леналідомід у першій лінії терапії. Результати дослідження FIRST (T. Facon et al., 2018) продемонстрували ефективність леналідоміду у пацієнтів, яким неможливо провести трансплантацію кісткового мозку. Порівнювали комбінації леналідомід + дексаметазон і мелфалан + преднізолон + талідомід (схема МРТ). Відмічено істотно більшу медіану ВБП у пацієнтів, які тривалий час отримували леналідомід + дексаметазон (Rd) порівняно з терапією за аналогічною схемою з обмеженою тривалістю – 18 міс (Rd18) чи МРТ. Цей показник становив відповідно 26,0; 21,0 та 21,9 міс, а 4-річна ВБП – 32,6; 14,3 та 13,6% (відношення ризиків – ВР – 0,69; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,59-0,79; $p < 0,00001$). Відповідно до результатів дослідження FIRST, 4-річна загальна виживаність (ЗВ) становила 59% у групі Rd, 58% – Rd18, 51,7% – МРТ (ВР 0,78; 95% ДІ 0,67-0,92; $p = 0,0023$).

А. Лагосса (2018) окремо було проведено дослідження у групі пацієнтів старших 65 років із симптомною супутньою патологією щодо порівняння схеми Rd із застосуванням 9 індукційних циклів за цією схемою і продовженням терапії леналідомідом без дексаметазону. Запропонований полегшений варіант призначення леналідоміду з відміною дексаметазону після 9 циклів забезпечував аналогічні показники ВБП і ЗВ при більш прийнятному профілі токсичності.

За даними O'Donnell (2018), ефективним є призначення так званої полегшеної схеми, що включає бортезоміб, леналідомід і дексаметазон, у пацієнтів похилого віку з вираженою супутньою патологією. Досягнуто прийнятні рівні ВБП і ЗВ при задовільному профілі токсичності.

Згідно з протоколами NCCN (2021), у пацієнтів із вперше виявленою ММ VRd є схемою вибору для первинної терапії та єдиною схемою, застосування якої продовжує ЗВ.

У рандомізованому дослідженні III фази SWOG S0777 (B.G. Durie et al., 2017) порівнювали комбінації леналідомід + дексаметазон (Rd) та бортезоміб + леналідомід + дексаметазон (VRd) як первинне лікування пацієнтів із ММ (рис. 1). У дослідженні взяли участь 525 пацієнтів, які були рандомізовані на дві групи.

Пацієнти 1-ї групи ($n=242$) отримували лікування за схемою VRd, пацієнти 2-ї групи ($n=229$) – за схемою Rd. Додатково всі пацієнти приймали ацетилсаліцилову кислоту по 325 мг/добу; пацієнти групи бортезомібу також отримували протигерпетичну терапію. Первинною кінцевою точкою була ВБП, вторинною кінцевою точкою – ЗВ (рис. 2). Спостереження за пацієнтами тривало 10 років. Результати показали, що при лікуванні комбінацією VRd була відмічена більша частота відповіді на терапію (при Rd – 72%, VRd – 82%), а також більша медіана ВБП (30 та 43 міс відповідно; ВР 0,71; 95% ДІ 0,560-0,906; $p=0,0018$) та ЗВ (64 та 75 міс відповідно; ВР 0,79; 95% ДІ 0,524-0,959; $p=0,0250$). Загалом у групі VRd ЗВ перевищила 7 років, ВБП становила понад 3 роки.

Якщо аналізувати результати досліджень з вивчення застосування леналідоміду, найкращі показники досягнуті у дослідженні MAIA (N. Bahlis et al., 2019). У цьому дослідженні до леналідоміду та дексаметазону додали даратумумаб (DaraRd). При медіані спостереження 36,4 міс медіана ВБП у групі пацієнтів, які отримували лікування за схемою Rd, становила 33,8 міс, в той час як у групі DaraRd вона не була досягнута і відмічалася

зменшення на 44% ризику прогресування захворювання чи смерті.

На сьогодні комбінація VRd входить до рекомендацій Європейського товариства медичної онкології (ESMO) щодо лікування множинної мієломи у першій лінії незалежно від можливості проведення аутологічної трансплантації кісткового мозку. Окрім цього, DaraRd є опцією вибору у терапії першої лінії для пацієнтів, які не є кандидатами на аутологічну трансплантацію кісткового мозку.

Підтримуюча терапія з використанням леналідоміду. Наразі наявні результати трьох досліджень III фази та проведеного за їх даними метааналізу (McCarthy, 2017). Відмічено, що при застосуванні леналідоміду для підтримуючої терапії після аутологічної трансплантації стовбурових клітин спостерігалася зниження на 26% ризику смерті та подовження на 2,5 року медіани ЗВ. Семирічна ЗВ зросла із 50% у групі спостереження до 62% у групі хворих, які отримували підтримуючу терапію леналідомідом (ВР 0,74; 95% ДІ 0,62-0,89; $p=0,001$).

За результатами дослідження Myeloma XI (G.H. Jackson, 2017) було також продемонстровано істотне покращення



Рис. 1. Дизайн дослідження SWOG S0777

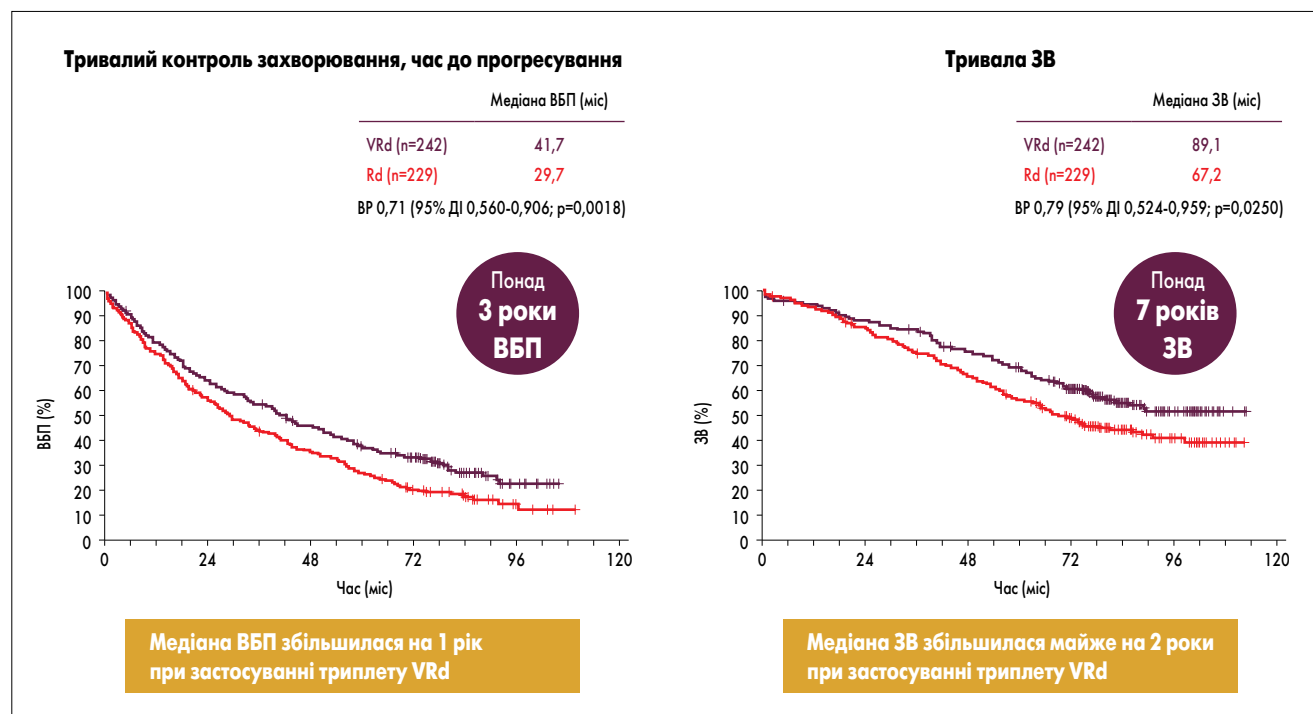


Рис. 2. Схема VRd у порівнянні з Rd для терапії вперше виявленої ММ

медіани ВБП (з 30,1 до 56,9 міс; ВР 0,48; 95% ДІ 0,40-0,58; $p < 0,0001$) та збільшення 3-річної ЗВ (з 80,2 до 87,5%; ВР 0,69; 95% ДІ 0,52-0,93; $p < 0,013$). Такий ефект спостерігався незалежно від групи цитогенетичного ризику.

Згідно з чинними рекомендаціями ESMO, леналідомід показаний пацієнтам як підтримуюча терапія після аутологічної трансплантації кісткового мозку.

Рецидив мієломи. Незважаючи на вищенаведені результати успішного лікування мієломи, більшість пацієнтів матиме рецидив захворювання з коротшими періодами ремісії та резистентністю до лікарських засобів. Вибір подальшого лікування залежатиме від багатьох факторів, як пов'язаних із біологічними особливостями захворювання чи використаних терапевтичних опцій, так і з самим пацієнтом (вік, загальний стан, супутня патологія, соціально-економічний статус тощо).

За даними 8 рандомізованих досліджень було продемонстровано перевагу трикомпонентної терапії порівняно з двокомпонентною. Більш ефективним було додавання до леналідоміду з дексаметазоном карфілзомібу або елотузумабу, або іксазомібу, або даратумумабу. Це дозволило істотно покращити результати лікування.

За даними дослідження POLLUX (М.А. Dimopoulos et al., 2017), медіана 30-місячної ВБП була більшою у пацієнтів, яких лікували за схемою DaraRd, і становила 58%, порівняно з тими, хто отримував схему Rd – 35% (ВР 0,44; 95% ДІ 0,34-0,55; $p < 0,001$). Якщо пацієнти попередньо отримували одну лінію протипухлинного лікування, то зазначені показники були вищими і становили 39% у групі Rd та 65% у групі DaraRd (ВР 0,41; 95% ДІ 0,29-0,59; $p < 0,001$).

Нові комбінації. Зважаючи на широке використання леналідоміду, у частини пацієнтів розвивається рефрактерність до цього лікарського засобу. За даними дослідження MM-003 (М.А. Dimopoulos et al., 2015) продемонстровано збільшення частоти відповіді на терапію з 11% при використанні дексаметазону у високих дозах до 32% при застосуванні комбінації дексаметазону у низьких дозах помалідомідом. При цьому спостерігалось збільшення медіани ВБП з 1,9 до 4,0 міс ($p < 0,001$) та медіани ЗВ з 8,1 до 13,1 міс ($p = 0,009$; рис. 3, 4).

Окремої уваги заслуговує рандомізоване відкрите дослідження OPTIMISM (Р. Richardson et al., 2018) – 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. Дослідники порівнювали схеми бортезоміб + дексаметазон (Vd) з помалідомідом або без нього. Відмічено істотне збільшення частки пацієнтів з відповіддю на терапію у групі бортезоміб + дексаметазон + помалідомід (PVd). Крім цього, спостерігали довшу медіану ВБП у групі PVd, ніж Vd: 11,2 та 7,1 міс відповідно (ВР 0,61; 95% ДІ 0,49-0,77; $p < 0,0001$; рис. 5).

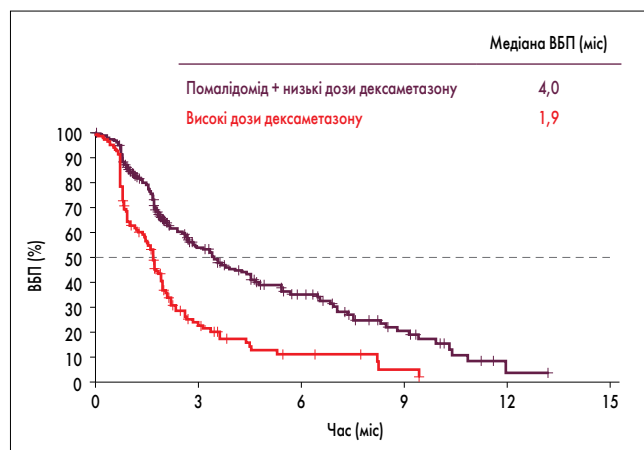


Рис. 3. ВБП у дослідженні MM-003

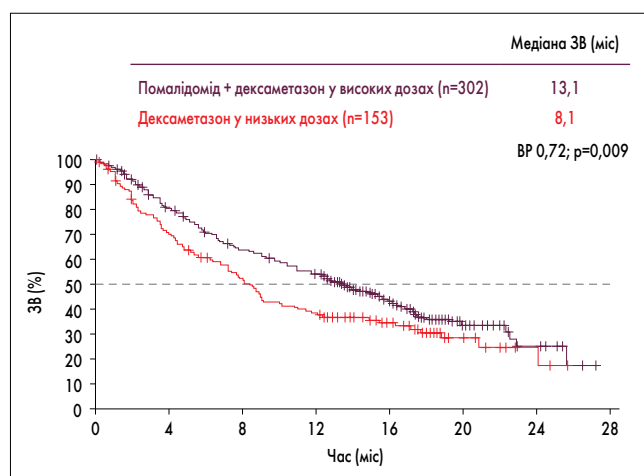


Рис. 4. ЗВ у дослідженні MM-003

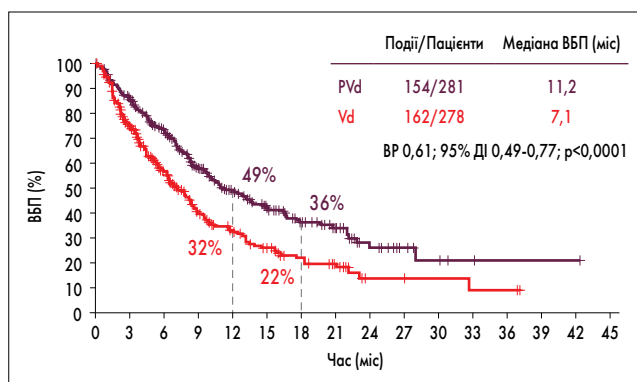


Рис. 5. ВБП у дослідженні OPTIMISM

Більш виражений позитивний ефект від додаткового призначення помалідоміду відмічали при його ранньому застосуванні (одна попередня лінія лікування). У такому випадку медіана ВБП становила 11,63 міс у групі Vd та 20,73 міс у групі PVd (ВР 0,54; 95% ДІ 0,36-0,82; $p = 0,0027$; рис. 6).

Численні опції щодо другої лінії терапії множинної мієломи наведені у рекомендаціях ESMO (2021).

Комбінація бортезомібу з леналідомідом та дексаметазоном – стандарт надання допомоги незалежно від можливості проведення трансплантації кісткового мозку. Підтримуюча терапія леналідомідом показана усім

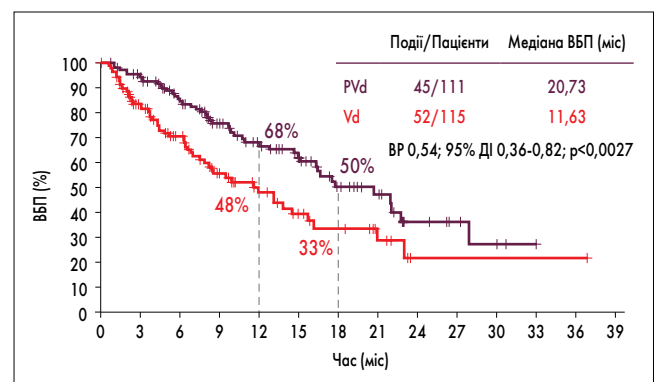


Рис. 6. ВБП у разі однієї попередньої лінії лікування у дослідженні OPTIMISM

пацієнтам після аутологічної трансплантації кісткового мозку. Оскільки все більше пацієнтів отримують леналідомід у першій лінії лікування або у підтримуючій терапії, відмічається зростання кількості осіб із рефрактерною формою захворювання. Помалідомід може замінити леналідомід при рецидиві множинної мієломи. Комбінація помалідоміду з бортезомібом і дексаметазоном є оптимальною для терапії першого рецидиву у рефрактерних до леналідоміду хворих. Очікуються результати клінічних досліджень щодо інших терапевтичних комбінацій.

Підготувала **Олена Поступаленко**





ВІСТА
НОВІ МОЖЛИВОСТІ,
ЩО ВІДКРИВАЮТЬ ПЕРСПЕКТИВИ

Помалідомід-Віста

Помалідомід 4 мг

НОВІ МОЖЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ В ГЕМАТОЛОГІЇ



Synthor ВІРОБНИЦТВО:
Сітон Хіспанія, С.Л.

PVd (помалідомід + бортезоміб + низькі дози дексаметазону)

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

Pd (помалідомід + низькі дози дексаметазону)

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

Література:
1. Richardson P, Rocafiguera A.O., Beksac M. et al. Pomalidomide, bortezomib and low dose dexamethasone vs bortezomib and low-dose dexamethasone in lenalidomide exposed patients with relapsed or refractory multiple myeloma: phase 3 OPTIMISM trial. J Clin Oncol. 2018; 36(15, suppl.): Abstract 8001. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15, suppl.8001.
2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Помалідомід-Віста (Pomalidomide-Vista).
3. NCCN guidelines, version 4.2020 Multiple Myeloma.
4. Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline, 2019.
5. San Miguel J., Weisel K., Moreau P. et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013; 14(11): 1055-66. DOI: 10.1016/S1473-0245(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.** Імуносупресанти. Інші імуносупресанти. Код АТХ L04A X06. **Фармакологічні властивості.** Помалідомід чинить пряму протимієломно-протипухлинну й імуномодулюючу дію та пригнічує життєві процеси нормальних клітин, які сприяють росту клітин множинної мієломи. Діє також клітинною імунітетом опосередкований. Тетрапептиди та прерормони вітамінів, як і інше зв'язування протипухлинних цитокінів (наприклад, TNF та IL-6) монокліонами. **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 рецидивною та рефрактерною множинною мієломою, які раніше пройшли не менше двох курсів лікування леналідомідом і бортезомібом та у яких відзначається прогресування захворювання на тлі останньої терапії. **Рекомендована початкова доза** помалідоміду становить 4 мг перорально один раз на день з 1-го по 14-й день із повторним циклом через 21 день. Помалідомід застосовують у комбінації з бортезомібом і дексаметазоном, початкова доза бортезомібу становить 1,3 мг/м², а дозу інтративно або підшкірно. **Протипухлинна.** Вартість. Жодні дорослі або молоді, якщо не виконані всі умови програми із запобігання вагітності. Пацієнта чоловічої статі, які не в змозі виконувати необхідні контрацептивні заходи. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Сітон Хіспанія, С.Л.

Реєстраційне посвідчення
№ UA18299/01/03.
Наказ Міністерства
охорони здоров'я України
№ 2032 від 04.09.2020,
термін дії по 13.05.2025.

vista.org.ua
vista-mediclub.com



Для імуноскпрометованих пацієнтів
вибір протигрибкового препарату є дуже важливим

Допоможіть пацієнтам у боротьбі за життя!

МСД допомагає у боротьбі з інвазивними грибовими інфекціями

 **НОКСАФІЛ®****
посаконазол, МСД

 **Кансидаз®***
каспофунгін, МСД

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

НОКСАФІЛ®2. Протипоказання. Підвищена чутливість до посаконазолу або будь-якого іншого компонента препарату; одночасне застосування з: субстратами CYP3A4 терфенадином, астемізолом, 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.

Стратегія вибору антимікотичних засобів для профілактики та лікування грибкових інфекцій у пацієнтів онкогематологічного профілю

За відсутності інноваційних препаратів для лікування пацієнтів онкогематологічного профілю одним із способів підвищення його ефективності є інтенсифікація режимів хіміотерапії. Це призводить до підвищення частоти токсичних ускладнень і приєднання інвазивних грибкових інфекцій (ІГІ).

З метою ознайомлення профільних фахівців з оновленими протоколами ведення пацієнтів з онкогематологічними захворюваннями за ініціативи ГО «Асоціація гематологів України» 19-21 травня в онлайн-форматі було проведено науково-практичну конференцію «Нові можливості та невирішені питання гематології». Про тактику антимікотичної терапії в онкогематологічних пацієнтів розповів дитячий гематолог, завідувач відділення онкогематології КНП «Миколаївська обласна дитяча клінічна лікарня» Михайло Васильович Адіров.



М.В. Адіров

— Однією з причин неможливості досягнення бажаного ефекту лікування пацієнтів онкогематологічного профілю є приєднання ІГІ, що не дозволяє інтенсифікувати режими хіміотерапії. За останніми даними Європейської конференції з питань зараження лейкемією (ESIL-8) 2019 р., виділяють групу пацієнтів високого, низького та спорадичного ризику розвитку інвазивних мікозів (ІМ). До групи високого ризику належать хворі на гострий мієлоїдний лейкоз (ГМЛ), гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ), із рецидивами ГМЛ і ГЛЛ та після аlogenної трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК). До групи низького ризику включають пацієнтів з ГЛЛ, неходжкінськими лімфомами, після аутологічної ТГСК, до групи спорадичних випадків — осіб із солідними злоякісними новоутвореннями, пухлинами центральної нервової системи, лімфома Ходжкіна. Однак не слід вважати, що у пацієнтів з низьким і спорадичним ризиком немає ризику виникнення ІМ (Hale et al., 2010; Mor et al., 2011).

Провідними клінічними факторами ризику розвитку ІМ є відсутність ремісії в осіб з онкогематологічними захворюваннями, наявність початкової та тривалої нейтропенії (<500 мк/л нейтрофілів протягом більше ніж 7 днів), попередня терапія кортикостероїдами тривалістю понад 14 днів (в еквіваленті >0,5 мг/кг маси тіла за преднізолоном), рецидив основного захворювання, невідповідність донора при проведенні ТГСК, наявність гострої форми реакції трансплантат проти хазяїна та встановленого центрального венозного катетера. Частота ІГІ найбільша при гаплогенній ТГСК, а найменша — при аутогенній ТГСК.

Спектр грибкових інфекцій з часом змінюється. Протягом останнього десятиліття з'явилося багато нових мікозів, спричинених *Mucorales*, *Fusarium*, *Rhizopus*, наявність яких зумовлює труднощі у продовженні хіміотерапії в онкогематологічних пацієнтів, що є однією з причин високої летальності у них.

Сьогодні у світі виділяють чотири основні типи проти-грибкової терапії: профілактичну, емпіричну, випереджувальну та таргетну. Профілактичну терапію проти-грибковими препаратами призначають пацієнтам без ознак ІГІ, але з високим ризиком їх розвитку, емпіричну — при наявності клінічних ознак і симптомів інфекції до ідентифікації збудника та при відсутності чітких рентгенологічних ознак ІГІ. Випереджувальну терапію проводять у пацієнтів з групи ризику із фебрильною лихоманкою та лабораторними/рентгенологічними ознаками грибкової інфекції (наявність β-D-глюкану, галактоманану в крові, гострого синуситу, типової картини на комп'ютерній томографії — КТ). Таргетну терапію призначають хворим із підтвердженою грибковою інфекцією (R. Herbrecht et al., 2008).

У настановах ESIL-8 (2019) зазначено про роль галактоманану у ранньому виявленні ІГІ, зокрема інвазивного аспергильозу. У пацієнтів із персистуючою фебрильною нейтропенією та наявністю патологічних змін на КТ варто визначати цей біомаркер. КТ показана особам із високим ризиком розвитку ІМ при фебрильній нейтропенії, яка триває більше ніж 96 год, а магнітно-резонансна томографія головного мозку — при наявності інфільтративних змін у легенях, що вказують на ІМ, навіть при відсутності неврологічної симптоматики.

У рекомендаціях ESIL-8 (2019) зазначено, що профілактична терапія є обов'язковою для всіх пацієнтів із високим ризиком розвитку ІМ (при мієлодиспластичному синдромі/ГМЛ, апластичній анемії, рецидиві/рефрактерному перебігу ГЛЛ чи після ТГСК). З метою профілактики можна призначати посаконазол (препарат **Ноксаксил**) у стартовій дозі 6 мг/кг 3 рази на добу у формі суспензії з подальшою корекцією дози під час моніторингу стану хворого. Посаконазол володіє широким спектром проти-грибкової

активності проти нових атипичних патогенів *Mucorales*, *Fusarium*, *Scedosporium* spp., які складно піддаються терапії у пацієнтів онкогематологічного профілю. Про переваги застосування посаконазолу у профілактичних схемах у пацієнтів з ГМЛ та осіб, які перенесли ТГСК, зазначено у сучасних рекомендаціях ESIL-5, Німецького товариства гематології та медичної онкології (DGHO) та Американського товариства інфекційних захворювань (IDSA). За ESIL-8 іншим варіантом профілактичної терапії при неможливості застосування азолів через супутню хіміотерапію вінкристином є ліпосомальний амфотерицин В у дозі 1 мг/кг через день чи по 2,5 мг/кг 2 рази на тиждень.

Якщо профілактична терапія виявилася неуспішною чи не проводилася у пацієнтів групи низького ризику ІМ, слід розглянути можливість емпіричної терапії, яку варто розпочати через 96 год при персистуючій фебрильній лихоманці у пацієнтів з високим ризиком розвитку ІМ, незважаючи на адекватну антибактеріальну терапію. Показаннями до застосування емпіричної терапії можуть також бути рецидив лихоманки після призначення антибактеріальної терапії чи повторне підвищення рівня С-реактивного білка. З цією метою слід розглянути застосування каспофунгіну (препарат **Кансидаз**) у разовій навантажувальній дозі 70 мг/м² площі поверхні тіла з подальшим введенням препарату >50 мг/м² до стійкого підвищення рівня нейтрофілів або ліпосомального амфотерицину В.

Як таргетну терапію 1-ї лінії при аспергильозі рекомендовано призначати вориконазол чи ліпосомальний амфотерицин В, а як 2-гу лінію терапії — ті самі препарати або поєднання азолів з амфотерицином чи ехінокандинами. При підтвердженні кандидозу слід призначати каспофунгін, який характеризується хорошим профілем безпеки та фунгіцидною активністю проти кандид порівняно з азоломи, що чинять фунгістатичну дію. Якщо пацієнт попередньо приймав ехінокандини, слід рекомендувати ліпосомальний амфотерицин В. У разі мукормікозу варто призначати ліпосомальний амфотерицин В у дозі до 10 мг/кг, а також можна поєднувати цей препарат із каспофунгіном чи посаконазолом через виражений руйнівний вплив цього виду мікозу на організм людини.

Клінічний випадок 1

Пацієнтка, 7 років.

Скарги на закладеність лівого носового ходу.

Анамнез захворювання: хвора госпіталізована в онкогематологічне відділення із віддаленого села Миколаївської області. Проживала у незадовільних соціально-побутових умовах. На момент госпіталізації кількість лейкоцитів (WBC) складала 0,2×10⁹/л, абсолютна кількість нейтрофілів (ANC) — 0,03 кл./мм³, рівень гемоглобіну (Hb) — 47 г/л, кількість тромбоцитів (PLT) — 5×10⁹/л.

Діагноз: гострий В-лімфобластний лейкоз, типовий варіант common-B-ALL.

Лікування призначене згідно з протоколом Берліно-Франкфурт-Мюнстерської групи лікування дітей та дорослих з ГЛЛ (BFM AIEOP, 2009).

Результати лабораторних та інструментальних досліджень. У загальному аналізі крові відмічалася тяжка панцитопенія; при проведенні пункції кісткового мозку на 15-й день кількість бластів складала 12%, ступінь мінімальної резидуальної хвороби (MRD) — 5,1%.

Перебіг захворювання. Через 2 дні перебування у стаціонарі у дитини виникла стійка фебрильна лихоманка, яка не зменшувалася у відповідь на інтенсифікацію антибактеріальної терапії та застосування мікафунгіну. Крім того, у дівчинки з'явилися виділення кольору іржі з лівого носового ходу та набряк і гіперемія повік лівого ока. До лікування було додано ліпідний комплекс амфотерицину В у дозі 5 мг/кг та посаконазол перорально. Крім того, у дівчинки спостерігалася персистенція фебрильної нейтропенії, незважаючи

на початок прийому гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора. Через 2 дні у дитини виникла білатеральна сліпотажна внаслідок тромбозу очних артерій, судом, відмічалася пригнічення свідомості й ознаки гострого панкреатиту з на-ростанням рівня амілази сироватки крові до 1200 ОД/л. При проведенні КТ виявлено ознаки ураження приносової пазухи, очного яблука, лівої гемісфери головного мозку, на основі чого встановлено діагноз риноорбітоцеребральний мукормікоз. Через 2 дні у пацієнтки виникли ознаки нейтропенічного тифліту з розвитком токсичного мегаколону, з приводу чого було проведено ургентне оперативне втручання з подальшою інтенсифікацією антимікотичної терапії (ліпідний комплекс амфотерицину В у дозі 10 мг/кг, вориконазол і каспофунгін). За результатами оперативного втручання у пацієнтки діагностовано інтестинальний мукормікоз. У хворій зберігалася стійка аплазія кровотворення (WBC — 0,1×10⁹/л). Пацієнтка померла через 10 днів.

Цей клінічний випадок свідчить про руйнівну дію мукормікозу, боротьба з яким виявилася неуспішною через неможливість відновити нормальний мієлопоез у пацієнтки.

Клінічний випадок 2

Пацієнт, 12 років.

Скарги на стійку кровотечу з лівого носового ходу.

Анамнез захворювання: хворого було госпіталізовано в онкогематологічне відділення із віддаленого села Миколаївської області. При госпіталізації WBC — 0,3×10⁹/л, ANC — 0,05 кл./мм³, Hb — 49 г/л, PLT — 5×10⁹/л.

Діагноз: гострий В-лімфобластний лейкоз, типовий варіант.

Лікування призначене за протоколом, розробленим Берліно-Франкфурт-Мюнстерською групою (ALL-IC BFM, 2009).

Перебіг захворювання. Через 6 днів преднізолонової префази у пацієнта виникла закладеність носа, виділення кольору іржі з лівого носового ходу. Зберігалася стійка аплазія кровотворення та з'явилася стійка фебрильна лихоманка з різким підвищенням рівня С-реактивного білка, незважаючи на адекватну інтенсифікацію антибактеріальної терапії. Через декілька днів виник набряк лівої повіки. Крім того, незважаючи на проти-грибкову терапію каспофунгіном з додаванням ліпідного комплексу амфотерицину В, персистували локальні зміни. Однак після отримання результатів цитогенетичного дослідження (виявлено транслокацію t(12;21)(p13;q22) TEL/AML1, яку вважають сприятливою) було прийнято рішення про деінтенсифікацію лікування з проведенням немієлосупресивної терапії метилпреднізолоном та аспарагіназою з підвищенням дози до 10 000 МО/м² на одне введення. Після 2 введень аспарагінази з'явилися ознаки відновлення мієлопоезу. При проведенні пункції кісткового мозку на 15-й день кількість бластів складала 0,2%, MRD — 0,14%, гранулоцитопоез — 40%, еритропоез — 51% при нормальній клітинності. Отримані хороші результати пункції кісткового мозку дозволили прийняти рішення про продовження попередньої терапії основного захворювання та інтенсивної комбінованої проти-грибкової терапії (каспофунгін, ліпідний комплекс амфотерицину В, посаконазол, тербінафін). Надалі терапію було продовжено згідно з протоколом і рекомендовано приймати посаконазол для вторинної профілактики ІГІ.

Цей клінічний випадок є свідченням ефективності деінтенсифікації хіміотерапії при наявності сприятливої мутації за даними цитогенетичного дослідження, що дозволило відновити мієлопоез у хворого та провести інтенсивну проти-грибкову терапію.

Таким чином, при проведенні хіміотерапії у хворих онкогематологічного профілю слід оцінювати ризик розвитку чи наявності ІМ та рекомендувати сучасні проти-грибкові лікарські засоби з широким спектром антимікотичної активності для профілактики чи лікування.

Підготувала **Ірина Неміш**

А.М. Тищенко, д. мед. н., профессор, **С.В. Сушков**, д. мед. н., профессор, **Р.М. Смачило**, д. мед. н., профессор,
ГУ «Институт общей и неотложной хирургии им. В.Т. Зайцева НАМН Украины»;
О.В. Иваненко, Харьковский национальный медицинский университет

Резекция желудка: история метода и практическое применение

140 лет назад Теодором Бильротом – врачом австрийско-немецкой хирургической школы – была выполнена первая операция на желудке с патологией рак. Сегодня в нашей стране эта операция общепризнана всеми хирургами. Особенно данная методика была распространена до 80-х годов прошлого столетия. Она выполнялась у подавляющего большинства больных с раком желудка, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. В зависимости от распространенности процесса, поражения сосудистых органов вмешательство может выполняться и в модификации – так называемая операция по Бильрот II. Классическое выполнение операции по Бильрот I – это резекция пораженного сегмента желудка, гофрирование дистальной части культи и сшивание дистального и проксимального отрезков желудка. По прошествии многих лет операция остается такой же, как и была предложена Теодором Бильротом.



А.М. Тищенко

С.В. Сушков



Р.М. Смачило



О.В. Иваненко



Непокоренный, покоривший мир Теодор Бильрот

29 января 1881 года Теодор Бильрот впервые в истории медицины успешно удалил часть желудка вместе с раковой опухолью. Пациентка выздоровела, у нее восстановилось нормальное пищеварение. Разработав методику операции, Бильрот не решался ее делать, наблюдая, как терпят фиаско другие. Ему помогла музыка его друга Иоганнеса Брамса.

Детские годы, начало обучения на медицинском факультете

Незадачливое детство, проблемы с общеобразовательными предметами, которые мало его интересовали, и покорившая навсегда музыка – вот чем запомнились юные годы. Музыка тронула душу, научила усидчивости, развила память, умение красиво и детально излагать увиденное. Музыка давалась легко, он собрался посвятить ей жизнь, но вмешалось providение, определившее его судьбу. По совету матери Теодор поступает на медицинский факультет, продолжая заниматься музыкой.

Составляя отчеты по работе, Теодор обнаружил, что ему нравится писать. «С пером в руке я странным образом преображаюсь; ни за что на свете не сумел бы выразить то, что на бумаге легко изливается из души». Биология, которой все-таки пришлось заняться, на поверку оказалась сродни музыке. Если ты не понимаешь музыку, это еще не значит, что она плоха, – прослушай другой раз, разучи на фортепиано, и, возможно, проникнешься, полюбишь. Так и с микроскопом: чем больше рассматриваешь препараты, тем они понятней и увлекательней. Постепенно Бильрот все больше погружался в обучение, и это давало результаты.

Навык зрительного запоминания нот давал преимущества. Ассистентом берлинской клиники «Шарите» Бильрот изучал препараты кишечных полипов. Ему пришло в голову, что подобное он видел в университете, наблюдая развитие цыпленка: нечто росло в полипах из общего центра. Оказалось, раковые клетки. Открытие злокачественного перерождения полипов принесло Бильроту известность. Он прослыл редкой птицей – обычно хирурги не любят и не умеют писать, а у него это получалось. В 29 лет Бильрот получил приглашение стать профессором Цюрихского университета.

Лектор-оператор

Не слишком речистый профессор на лекциях в основном оперировал, но следить за его действиями было интересно, потому что они подчинялись общей идее. Сначала как следует осмотреть

больного, выстучать, выслушать, изучить жалобы. Найти центр роста опухоли и удалить его. Если операции на этом органе еще не делали, отработать на собаках и произвести. Мечтой была резекция желудка: за 19 лет до рождения Бильрота было показано, что можно удалить у собаки часть желудка, сшить культи с двенадцатиперстной кишкой, и животное продолжает нормально питаться. Собака, оперированная Карлом Мерремом в Гисене, выздоровела настолько, что сбежала от экспериментатора. Но как отважиться вскрыть брюшную полость человека, когда любая рана в живот считалась смертельной?

Бильрот продвигался вдоль желудочно-кишечного тракта сверху. Насмотревшись на ранения в шею во время франко-прусской войны, он пришел к выводу, что ушитый пищевод растягивается. Уже в 1871 году стал заменять пораженную раком часть пищевода трубкой. 31 декабря 1873 года прямо во время операции обнаружил, что надо убирать всю гортань вместе с голосовыми связками. У Бильрота на такой случай был заготовлен искусственный язычок – решение, заимствованное у духовых музыкальных инструментов. Убрали маску для подачи хлороформа, разбудили пациента и получили его согласие: с помощью аппарата больной мог четко и достаточно громко говорить, так что его хорошо понимали.

За этот «музыкальный подвиг» Иоганнес Брамс посвятил Бильроту струнный квартет. Они были знакомы с 1865 года, когда профессор хирургии Бильрот как музыкальный обозреватель писал рецензии на выступления Брамса в цюрихской газете. Выступление Брамса так его поразило, что профессор за свой счет пригласил оркестр, снял зал и устроил еще один концерт – уже бесплатный. Эту музыку надо было пропагандировать. Она выражала именно то, что думали и чувствовали в кругу Бильрота.

Возможно, хирург дружил с тем, кем мечтал стать сам. Он умудрялся объяснять музыку словами – и публике, и композитору. Брамс признавал: «Ты очень ловко обращаешься с пером и говоришь другим то, о чем я произношу монологи с самим собой». Профессор



Лекция Бильрота.
Картина Адальберта Зелигманна, 1889 г. Галерея Бельведер, Вена.
Оперируют уже в халатах, но еще без перчаток и масок.
Инструменты дезинфицируются в тазике с розовой карболкой.
Автор картины рисует в первом ряду, крайний справа

мог предвидеть, будет ли вещь иметь успех. Он предрек Брамсу, что «Песни любви» не поймут, потому что люди в массе своей не хотят учиться: «От искусства требуют, чтобы оно было веселым, а для большинства веселость заканчивается, если их фантазию и чувства ведут не по дороге привычных представлений. Большинство хочет иметь дело с приятным искусством, пережевывая уже знакомые ощущения».

Это было сказано в 1874 году, как раз после экстирпации гортани. С тех пор Брамс посылал Бильроту каждую новую рукопись, чтобы тот мог разучить ее за фортепиано и сделать замечания. Часто профессору было некогда, особенно при подготовке хирургических конгрессов, и он брал единственные экземпляры с собой, заказывая в гостинице номер с фортепиано. Письма Брамса полны шуточных жалоб и просьб скорее вернуть. Так вышло с песнями (ор. 72) в ходе Берлинского конгресса 1877 года, где Бильрот сообщал, что вплотную подошел к резекции желудка.

Со своими учениками он изучил 60 тысяч накопившихся с 1817 года протоколов вскрытий в архиве Венской городской больницы «Альгемейне Кранкенхаус». Из 903 случаев рака желудка 60% составляли опухоли, компактно расположенные в нижней части, у перехода в двенадцатиперстную кишку. Их можно было удалять, избавляя больных от рака. Ассистенты Карл Гуссенбауэр и Александр Винивартер провели подобные операции на 19 собаках. Были опасения, что у человека желудочный сок растворит шов. Очень кстати оказался больной с желудочным свищом. Бильрот докладывал: «Я выделит желудок, наложил швы по образцу кишечных, заживление без осложнений». После операции прошел уже год, пациент был здоров. «Отсюда один мужественный шаг к резекции части карциноматозно-дегенерированного желудка». Но делать этот шаг лично Бильрот не спешил. Итак, после его новаторских операций из 10 пациентов в живых остаются шесть. У других этот показатель был еще хуже, что Бильрота не утешало. «Я уже не тот бесстрашный оператор... Теперь при показании к операции всегда задаю вопрос: позволю ли я провести на себе то, что хочу сделать на больном?»

Немецких ученых того времени отличала страсть всюду быть первыми и все называть своими именами, но в «лаврах любой ценой» Бильрот не нуждался. Сначала дерзнул француз Жюль Эмиль Пеан 9 апреля 1879 года. Его больной был крайне истощен, как это бывает при раке желудка. Специальные анестезиологи в то время имелись только в Англии, назывались они «хлороформисты». На континенте было принято шутить над любовью англичан к специализации. Пеан возился два с половиной часа: сам резал, шил и давал наркоз. Пациент еле пришел в себя. На пятые сутки он умер от голода, так и не начав питаться. 16 ноября 1880 года была еще попытка: в польском городе Хелмно (тогда г. Кульм в Пруссии) Людвиг Ридигер оперировал четыре часа. Пациент погиб от шока.

Два мотива

В те дни к Бильроту поступила новая больная, 43-летняя Тереза Хеллер, мать восьмерых детей. С октября она теряла в весе, испытывала боль в желудке,

усвоить могла только простоквашу. Бледность, рвота — все указывало на карциному. Но Бильрот боялся шока, сепсиса, перитонита и не готовил ее к операции до конца декабря, когда на рождественском концерте услышал первое исполнение Трагической увертюры Брамса. Эта великолепная музыка будто говорила: «Смотри, какого совершенства можно добиться... А в своем деле ты так можешь?» Публике вещь не понравилась, но Бильрот сразу оценил ее. Целыми днями не шла она из головы. И он решился.

После праздников мотив для подвига появился у всей команды Бильрота. Профессора вызвали на ковер в министерство просвещения. Он любил порассуждать, что народы тоже существуют по Дарвину, как звери. Только вместо физической силы у них интеллект (образование) и богатство (трудолюбие). Раз немцы превосходят остальных в этом, таков уж закон природы. Но дело было в Вене, представителей других народов эти разговоры обижали. Врачи-чехи направили в министерство целую делегацию. Бильроту заявили в глаза, что в людях он не понимает. А значит, и ученики его никуда не годятся. Пусть ищут работу в своей прекрасной Германии.

Ассистентами Бильрота были как немцы, так и австрийцы самых разных национальностей. Бильрот чувствовал, что всех подвел. Теперь нужно было вместе совершить сенсацию, прогреть весь мир. Заранее отретпировали роль каждого. Наркозом на английский манер занялся отдельный ассистент, любимый ученик и близкий друг Доменико Барбери. Помещение дезинфицировали, протопили до 30 градусов по Цельсию. Операция началась в 9 утра. Последний, 46-й, шов наложили ровно через полтора часа. Опухоль занимала нижнюю треть желудка, так что изъятый фрагмент имел длину 14 сантиметров. «Страшно сказать!» — писал Бильрот.

Это был перстневидноклеточный рак, проросший сквозь стенку желудка и уже давший метастазы в лимфоузлы. Больная была обречена, все понимали, что жить ей несколько месяцев, но сейчас речь шла о самой возможности резекции желудка. Тереза быстро поправлялась, жалуюсь только на пролежни.

4 февраля Бильрот записал: «Сегодня снял швы. Полное заживление раны без реакции. Хоть какое-то утешение!» 13 февраля: «Сегодня первый раз она поела мяса». К тому времени слух об операции облетел Европу, все рвались повторить. 14 февраля Брамс написал Кларе Шуман: «Рассказывают, что Бильрот сотворил неслыханный трюк: он вырезал одной женщине желудок (вместе с раковой опухолью), вставил ей новый, с которым она сейчас потихоньку перебирается от кофе к говяжьему жаркому!»

Сенсация удалась. Теперь ассистентам Бильрота нельзя было отказать в мастерстве, они получили профессорские должности в разных городах империи.

Незаурядные способности, пылкий ум, глубокое изучение патологических процессов привели Бильрота в большую и сложную хирургию. Он открывал ее для себя и других.

Медицина газета Здоров'я України XXI сторіччя, тематичний номер Хірургія, ортопедія, травматологія, інтенсивна терапія, № 2 (44), 2021.

Обсуждение операций по методу Бильрота

Обладая сравнительно небольшим опытом выполнения операций по методу Бильрота, хотелось бы поделиться собственными соображениями по поводу особенностей выполнения такой операции с учетом патологии, которая обнаруживается в желудке.

С язвенной болезнью желудка было прооперировано 44 больных, из которых 9 пациентов в анамнезе уже перенесли операции в связи с этой патологией, и у 1 больной был проведен ряд операций на органах брюшной полости (рис. 1). У 3 больных в ходе операции была диагностирована лейомиома желудка.

Из особенностей наблюдений. В 12 случаях отмечалась язвенная инфильтрация с глубоким язвенным кратером на теле поджелудочной железы, который оставался после отсечения инфильтрированных стенок. Повторные операции в ближайшем послеоперационном периоде выполнены у 5 пациентов, после иссечения язвы пилородуоденальной зоны и наступления несостоятельности швов (6 случаев) после пилородуоденопластики. Операция выполнялась в модификации Бильрот II, что способствовало формированию гастроэнтероанастомоза на здоровых тканях и давало возможность более надежно ушить культю двенадцатиперстной кишки, а при необходимости — изолированно ее дренировать.

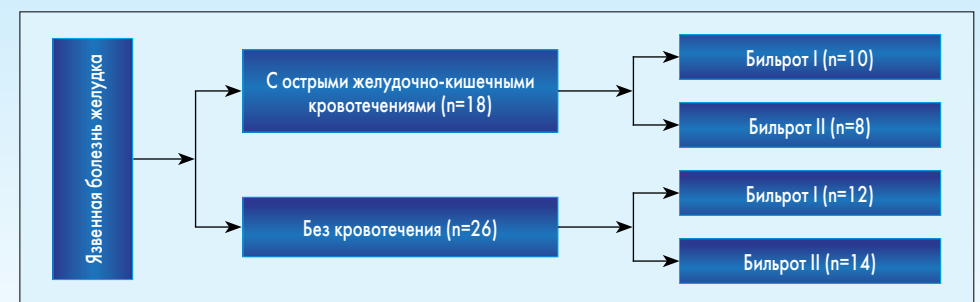


Рис. 1. Характеристика операций, проведенных на органах брюшной полости



Рис. 2. Характер осложнений и оперативных вмешательств по поводу рака желудка

Благоприятный исход был отмечен после выполнения такой операции при химическом поражении стенки антрального отдела желудка большой площади (1 вмешательство). Больной был прооперирован на вторые сутки после употребления токсической жидкости. В ходе операции был обнаружен некроз задней стенки антрального отдела желудка и начального отдела двенадцатиперстной кишки. Некротические ткани удалены. Фатеров сосок вшит в культю двенадцатиперстной кишки, сформирован анастомоз по методу Бильрот II.

Даже после наступления осложнения в ходе выполнения резекций по методу Бильрот I сохранялась возможность перевести данную методику и выполнить резекцию по Бильрот II (2 случая).

Рак желудка выявлен у 41 больного (характер осложнений и оперативных вмешательств представлен на рис. 2). Гастрэктомия выполнена у 9 больных.

Из особенностей наблюдений. В анамнезе у 5 пациентов уже были оперативные вмешательства по поводу язвенной болезни. У них взята субоперационная биопсия с гистологическим исследованием — подтвержден диагноз рак желудка. У 2 больных опухоль желудка проросла в левую долю печени, выполнялась атипичная резекция печени. В 1 наблюдении при удалении желудка с опухолью выполнена энуклеация большой кисты почки. В ходе выполнения мобилизации желудка у 28 больных была выявлена инфильтрация опухоли в головку и тело поджелудочной железы, а также в брыжейку толстой кишки. Острым путем, используя аппарат

LigaSure, удалось отойти от зоны инфильтрации. У 4 больных произведено удаление желчного пузыря.

В нескольких наших наблюдениях выполнялась комбинированная операция: при первичном поражении толстой кишки опухоль проросла в селезенку и желудок. Выполнялась резекция кишки с формированием анастомоза, спленэктомия и резекция желудка по Бильрот II (3 случая). Забрюшинная опухоль проросла в тело, хвост поджелудочной железы и заднюю стенку желудка, в связи с чем была выполнена дистальная резекция поджелудочной железы с иссечением опухоли и резекция желудка по Бильрот II. После верификации у 3 пациентов выявлены гастроинтестинальные стромальные опухоли, у 1 больного — лимфосаркома, в остальных наблюдениях — аденокарциномы.

Каноны современной онкологии, онкохирургии диктуют выполнение лимфодиссекции. Стандартную анатомическую номенклатуру лимфатической системы желудка редко используют при лечении больных раком желудка, поскольку она не отражает последовательности лимфооттока и прогностической роли метастатического поражения той или иной группы лимфатических узлов в зависимости от локализации опухоли в желудке. Наиболее удачной, с практической точки зрения, является классификация Японской ассоциации по изучению рака

желудка (Japanese Gastric Cancer Association, 1995). В настоящее время обозначение групп лимфатических узлов по номерам применяется большинством хирургов-онкологов и рекомендовано международным сообществом для классификации объемов лимфодиссекции при раке желудка.

Объем лимфодиссекции при раке желудка: D2 удаление лимфатических узлов 1 и 2 этапов (парастенальные лимфатические узлы по ходу ветвей чревного ствола и гепатодуоденальной связки — 1-11, 12а, 14).

Развитие медицинской техники способствовало совершенствованию методик выполнения операций на желудке. Пересечение двенадцатиперстной кишки одноразовыми аппаратами УКЛ-40 и УКЛ-60 было выполнено в 28 случаях. Через разрез передней стенки приводящей петли вводится наконечник и проводится по тонкой кишке до места предполагаемого анастомоза. После пересечения желудка (также одноразовым аппаратом) на его передней стенке производится разрез, через который вводится тубус циркулярного степлера и пропускается через заднюю стенку, и таким образом выполняется гастроэнтероанастомоз (20 наблюдений). Стенки желудка ушиваются двухрядным швом. Эта методика значительно сокращает время операции и позволяет достичь надежности сформированного анастомоза.

С момента первой успешно проведенной операции по резекции желудка прошло 140 лет, но методика Теодора Бильрота до сих пор используется во многих мировых клиниках, даря жизнь пациентам.

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: дабрафеніб; 1 капсула містить 50 або 75 мг дабрафенібу (у формі дабрафенібу мезилату). **Лікарська форма.** Капсули тверді. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Код АТХ L01X E23. **Фармакологічні властивості.** Дабрафеніб є сильнодіючим селективним АТФ-конкурентним інгібітором кіназ 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 дабрафенібу або до будь-яких складових лікарського засобу. **Спосіб застосування та дози.** Лікування дабрафенібом слід розпочинати та проводити під контролем кваліфікованого лікаря, який має досвід застосування протипухлинних лікарських засобів. Перед початком прийому дабрафенібу необхідно підтвердити наявність мутації BRAF V600 у клітинах пухлини, використовуючи валідований метод дослідження. Ефективність і безпеку дабрафенібу не було встановлено для пацієнтів з диким типом BRAF злоякісної меланоми, відповідно дабрафеніб не слід застосовувати пацієнтам з диким типом BRAF злоякісної меланоми. **Дози.** Рекомендована доза дабрафенібу 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 дабрафенібом 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; кашель; нудота; блювання; діарея; гіперкератоз; alopecія; висип; синдром долонно-підшовної еритродизестезії; артралгія; міалгія; біль у кінцівках; гіпертермія; слабкість; озноб; астения. Часто: плоскоклітинна карцинома шкіри, себорейний кератоз, акрохордон (м'які 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. Кожен 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®. Р.П. № UA/14420/01/01, UA/14420/01/02. Інструкція для медичного застосування, затверджено наказом МОЗ України №347 від 24.02.2021.

МЕКІНІСТ

Склад: діюча речовина: траметиніб; 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 дабрафенібом 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 дабрафенібом призначений для ад'ювантного лікування дорослих пацієнтів з меланомою III стадії з мутацією BRAF V600 після повної резекції. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до дабрафенібу або до будь-яких складових лікарського засобу. **Дозування.** Рекомендована доза траметинібу як у вигляді монотерапії, так і в комбінації з дабрафенібом становить 2 мг 1 раз на добу. При застосуванні траметинібу в комбінації з дабрафенібом 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 дабрафеніб в один і той же час доби. При застосуванні траметинібу та дабрафенібу в комбінації щоденну дозу траметинібу потрібно приймати в один і той самий час разом із ранковою або вечірньою дозою дабрафенібу. Необхідно враховувати інформацію, викладену в інструкції для медичного застосування лікарського засобу дабрафеніб, 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: кашель; задишка; діарея; нудота; блювання; закреп; біль у животі; сухість у роті; висип; акнеформний дерматит; сухість шкіри; свербіж; alopecія; периферичний набряк; лихоманка; підвищений рівень аспартатамінотрансферази. **Упаковка.** По 30 таблеток у флаконі, по 1 флакону в картонній коробці. Зберігати у холодильнику (при температурі від 2 до 8 °C). Зберігати в оригінальній упаковці (щільно закритому флаконі) для захисту від дії світла та вологи. **Категорія відпуску.** За рецептом. Для отримання повного обсягу інформації слід ознайомитися з Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Мекініст. Р.П. № UA/16836/01/01, UA/16836/01/02. Інструкція для медичного застосування, затверджено наказом МОЗ України №1128 від 13.05.2020.

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 «Новартис».

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 «Новартис 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

Таргетна терапія меланоми шкіри: можливості, перспективи та практичний досвід

28-29 травня відбулася II науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання дерматоонкології». У рамках сателітного симпозиуму компанії Novartis було розглянуто сучасні можливості, перспективи та практичний досвід застосування таргетної терапії при меланомі шкіри.



Завідувач відділення хіміотерапії КНП ЛОР «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр», кандидат медичних наук **Ярослав Васильович Шпарик** розповів про можливості таргетної терапії при метастатичній меланомі.

— Як і при інших онкологічних захворюваннях, прогноз при меланомі прямо залежить від стадії, на якій встановлено діагноз. Так, до впровадження у клінічну практику таргетної й імунотерапії у разі товщини пухлини за Breslow >4 мм навіть при II стадії хвороби 5-річна загальна виживаність становила 45%, при ураженні лімфатичних вузлів — 20%, а при метастазуванні — лише 10%. Успіх ад'ювантної терапії при раку грудної залози, яєчника та товстої кишки спонукав до досліджень у цьому напрямі і при меланомі. У 1990-х рр. основні дослідження були присвячені терапії інтерферонами. Проте збільшення загальної виживаності (ЗВ) і виживаності без прогресування (ВБП) при застосуванні інтерферонів у низьких дозах доведено не було, тоді як високі дози покращували лише ВБП в окремих випадках. Успіхи у лікуванні метастатичної меланоми стали основою для досліджень ад'ювантної терапії.

Як відомо, для меланоми характерна активація сигнального шляху мітогенактивованої протеїнкінази (МАРК), що виникає внаслідок мутації *BRAF* та зумовлює неконтрольовану проліферацію клітин і блокаду апоптозу. Дія інгібіторів *BRAF*-кінази (вемурафеніб, дабрафеніб) специфічно спрямована на блокування цього сигнального шляху на різних його етапах. Підвищивши частоту об'єктивної відповіді на лікування та ВБП порівняно з дакарбазином, інгібітори *BRAF* стали проривом у лікуванні метастатичної меланоми. Так, у дослідженні BRIM-3 об'єктивна відповідь у групі вемурафенібу досягнута у 48%, а дакарбазину — лише у 5% пацієнтів. При цьому відносний ризик прогресування пухлини у групі вемурафенібу склав 0,26 (95% довірчий інтервал — ДІ — 0,20-0,33; $p < 0,001$) при медіані ВБП 5,3 та 1,6 міс у групах вемурафенібу та дакарбазину відповідно (P.B. Chapman et al., 2011). Зіставні результати отримані і при порівнянні із дакарбазином іншого інгібітору *BRAF* — дабрафенібу, при цьому частота об'єктивної відповіді сягала 6 та 50%, а медіана ВБП — 2,7 та 5,1 міс відповідно (A. Hauschild et al., 2012).

Згодом було запропоновано застосовувати подвійну *BRAF*-*MEK* інгібіцію, що виявилось більш ефективним і безпечним, ніж монотерапія інгібіторами *BRAF*. Зокрема, у частині С дослідження II фази BRF113220 використання комбінації дабрафенібу з траметинібом сприяло збільшенню 5-річної ЗВ та 5-річної ВБП порівняно з монотерапією будь-яким із двох препаратів у пацієнтів з *BRAF*-залежною метастатичною меланомою (рис. 1). Отримані дані були підтверджені й у дослідженні III фази (рис. 2). При цьому застосування комбінації інгібіторів *BRAF* та *MEK* не зумовлювало істотного підвищення загальної токсичності порівняно з окремими агентами, а токсичність з боку шкіри знижувалася (C. Robert et al., 2015; G.V. Long et al., 2015). Збільшення ВБП при подвійній інгібіції сигнального шляху МАРК також було продемонстроване в об'єднаному аналізі результатів нещодавніх досліджень COMBI-D та COMBI-V, у яких медіана ВБП сягнула 11,1 міс із тенденцією 4- та 5-річної ВБП до виходу на плато (рис. 3). Варто зазначити, що кращі результати, як і при імунотерапії, демонструють пацієнти із меншим тягарем хвороби. Так, 5-річна ВБП у пацієнтів, у яких досягнуте повне регресування пухлини при використанні дабрафенібу та траметинібу, сягає 49%, а 5-річна ЗВ — 71% (C. Robert et al., 2019).

Результати дослідження COMBI-AD, представлені минулого року на конгресі Американського товариства клінічної онкології (ASCO, 2020), демонструють збільшення 5-річної ВБП у всіх підгрупах пацієнтів після резекції меланоми III стадії та з позитивним *BRAF*-статусом до 51% (95% ДІ 48-58) в осіб, які отримували ад'ювантну терапію комбінацією дабрафенібу та траметинібу, порівняно з 36% (95% ДІ 32-41) у групі плацебо. Крім цього, спостерігалась різниця у виживаності без віддалених метастазів між групою комбінованого лікування та плацебо (65 проти 54%). Впродовж періоду спостереження не повідомлялося про клінічно значущу різницю між групами щодо частоти або тяжкості серйозних побічних явищ (R. Dummer et al., 2020).

У 2018 р. Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США зареєструвало комбінацію дабрафенібу та траметинібу як ад'ювантної терапії меланоми шкіри після радикальної операції у пацієнтів із позитивним *BRAF*-статусом та ураженням регіонарних лімфатичних вузлів.

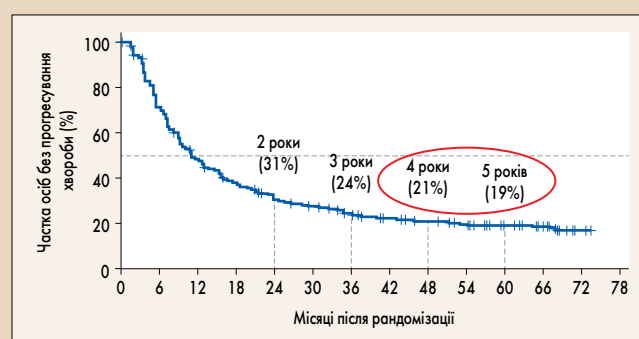


Рис. 3. П'ятирічна ВБП у пацієнтів із несприятливим прогнозом на фоні застосування комбінації дабрафенібу та траметинібу

Стосовно вибору таргетної чи імунотерапії для застосування в ад'ювантному режимі у пацієнтів із *BRAF*-позитивним статусом, то найновіші дані конгресу ASCO (2021) свідчать на користь таргетної терапії за умови низького мутаційного навантаження, тоді як імунотерапія є опцією вибору при високому мутаційному навантаженні.

Таким чином, ад'ювантної хіміо- чи гормонотерапії меланоми не існує, а ефект ад'ювантної інтерферонотерапії є сумнівним. Це й зумовило виключення інтерферонів із сучасних рекомендацій Національної онкологічної мережі США. Таргетна й імунотерапія мають доведену ефективність при меланомі шкіри III стадії, проте це може бути зумовлено затримкою прогресування облігатного дисемінованого процесу.



Коли таргетна терапія стає методом вибору при метастатичній меланомі? Відповідь на це питання дав експерт МОЗ України за спеціальністю «Онкологія», завідувач кафедри онкології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», доктор медичних наук, професор **Олексій Олексійович Ковальов**.

— Незалежно від етіологічних факторів, особливістю меланоми є висока здатність до лімфогенного та гематогенного метастазування. Адже приблизно у 20% пацієнтів із первинною меланомою спостерігається неухильне прогресування захворювання. При цьому ризик метастазування залежить від товщини пухлини, наявності виразок, мітотичного індексу, ступеня лімфоцитарної інфільтрації, віку, статі, анатомічної локалізації та біологічних особливостей меланоми, а виживаність, безперечно, залежить від стадії захворювання. Проте циркулюючі клітини злоякісної меланоми, відповідальні за метастатичне прогресування (мінімальна залишкова хвороба), виявляють у крові хворих навіть із I стадією меланоми. Іншими формами мінімальної залишкової хвороби є преципітовані клітини у кістковому мозку та мікрометастази у сигнальному лімфатичному вузлі (J.E. Gershenwald et al., 1999).

Особливої уваги заслуговує клінічна гетерогенність когорти пацієнтів із IV стадією меланоми шкіри. Так, до неї належать хворі із несприятливим прогнозом, а саме із залученням у патологічний процес внутрішніх органів (IVC стадія), ураженням більше 3 органів та рівнем лактатдегідрогенази (ЛДГ), що вдвічі перевищує верхню межу норми, а також пацієнти без несприятливого прогнозу, зокрема з IVA стадією, коли уражається шкіра, підшкірна жирова клітковина та нерегіонарні лімфатичні вузли, наявні ураження лише 1 органа та нормальний або нижчий за дві верхні межі норми рівень ЛДГ. Крім цього, пацієнти із IV стадією можуть мати різний *BRAF*-статус.

Неабияке значення має молекулярна класифікація меланоми, яка передбачає виявлення прогностичних і діагностичних маркерів та цим сприяє підвищенню ефективності лікування. Так, за допомогою молекулярної діагностики встановлено, що близько 50% пацієнтів із поверхневою та вузловою меланомою є носіями *BRAF*-мутацій (Cancer Genome Atlas Program Office, 2015). Сьогодні відомі 2 категорії *BRAF*-мутацій: ті, що викликають *RAS*-незалежну мутацію *MEK* та *ERK*, в тому числі *BRAF* V600E, та ті, що активують шлях *RAF-1*. Особливостями мутацій *BRAF* V600E є те, що їх виявляють при меланомі шкіри тулуба, проте не голови та шиї; зазвичай виникають у молодому віці

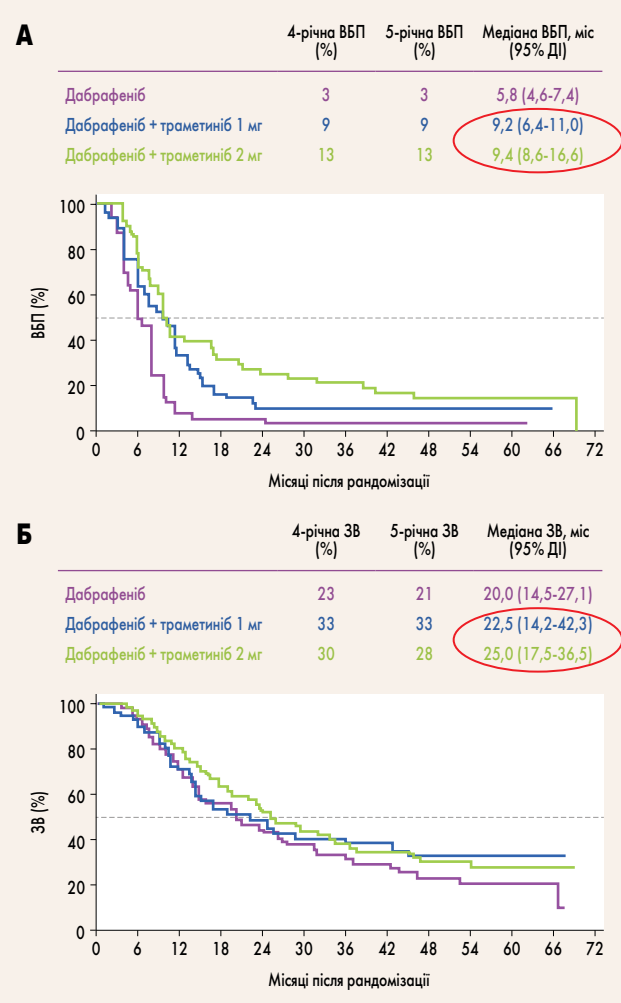


Рис. 1. П'ятирічна ВБП (А) і ЗВ (Б) на фоні застосування комбінації дабрафенібу та траметинібу

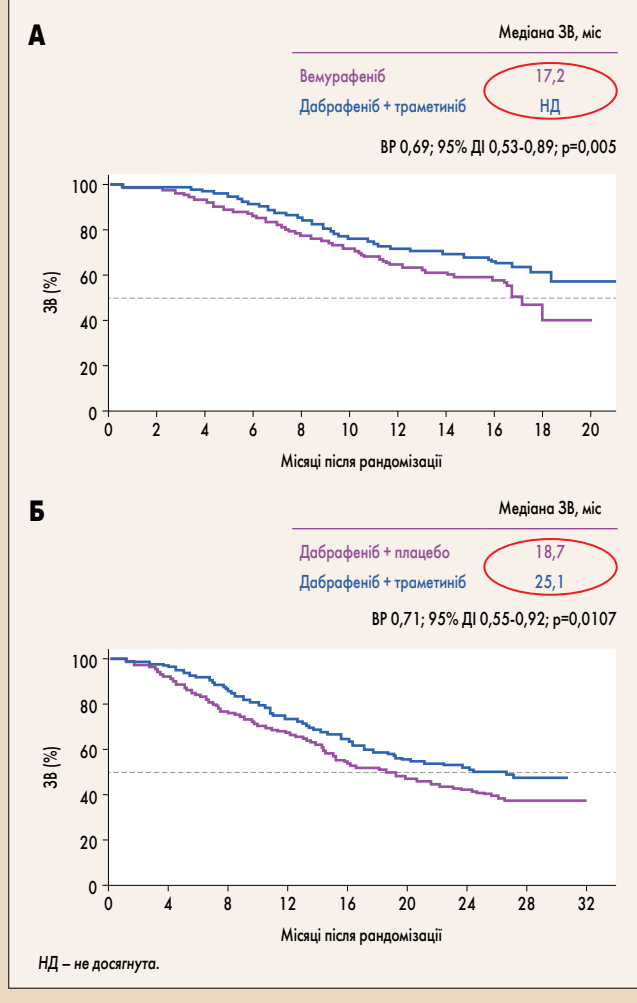


Рис. 2. Збільшення ЗВ при застосуванні комбінації дабрафенібу та траметинібу порівняно з монотерапією вемурафенібом (А) та дабрафенібом (Б)

Продовження на стор. 58.

Таргетна терапія меланоми шкіри: можливості, перспективи та практичний досвід

Продовження. Початок на стор. 57.

й асоціюються із сонячними опіками у дитинстві; спостерігаються при переривчастому пошкодженні шкіри внаслідок ультрафіолетового опромінення, але не при сонячному еластозі; частіше зустрічаються при поверхневій меланомі, ніж при її вузловій формі, а також частіше при пігментній та рідше при амеланотичній меланомі. Мутація *BRAF* корелює із мітотичним індексом і товщиною пухлини за Breslow та є предиктивним, але не прогностичним маркером. Варто зауважити, що вторинні мутації у гені *BRAF* не виявляють (I. Vanni et al., 2020).

Встановлено, що при проведенні традиційної хіміотерапії 3В пацієнтів із позитивним *BRAF*-статусом є істотно нижчою, ніж із *BRAF*-негативним.

Висока ефективність лікування меланоми шкіри із застосуванням інгібіторів *BRAF* (анти-*BRAF* терапії) була продемонстрована N. Wagle та співавторами. Зокрема, вираженої клінічної відповіді, яка проявлялася майже повним регресуванням усіх підшкірних пухлинних вузлів, вдалося досягти вже через 15 тижнів лікування. Проте зворотним боком анти-*BRAF* терапії є розвиток таких побічних проявів, як фотосенсибілізація, висип, втомированість, артралгії, гіперкератоз, бородавчастий кератоз, папілярні ураження, кератоакантома та плоскоклітинна карцинома, а іноді — і гострий моноцитарний лейкоз, мегакаріоцитоз, *NRAS*-мутагенний лейкоз, поліпи шлунково-кишкового тракту, меланома *de novo*, не пов'язана з мутацією *BRAF*V600. Вагомим недоліком анти-*BRAF* терапії є розвиток резистентності до лікування із виникненням рецидивів. Так, у цьому ж дослідженні, через 6 міс (23 тижні) після повного регресування спостерігали виражене прогресування хвороби (N. Wagle et al., 2011). Таким чином, це лікування слід обережно застосовувати у пацієнтів із *BRAF*-залежною пухлиною.

Як відомо, рак — не хвороба генів, а хвороба сигнальних шляхів. Так, резистентність до анти-*BRAF* терапії насамперед зумовлена наявністю мутацій сигнального шляху MEK1, що розташований нижче за *BRAF* та відновлює активність сигнального шляху MAPK, навіть у разі пригнічення *BRAF* (T.M. Grzywa, 2017). *BRAF*-інгібітори асоціюються з парадоксальною активацією шляху MAPK, що може спричинити розвиток вторинних злоякісних пухлин *de novo* та рецидиву меланоми. Таким чином, подвійна *BRAF*-MEK інгібіція *up front* є більш ефективною та безпечною, ніж монотерапія інгібіторами *BRAF*.

Подвійне пригнічення сигнального шляху MAPK, яке проводиться із застосуванням комбінації інгібіторів *BRAF* і MEK, а саме дабрафенібу та траметинібу (Тафінлар® і Мекініст®), забезпечувало збільшення 3В (5-річна 3В складала 34% у пацієнтів із несприятливим прогнозом та 55% у пацієнтів без такого), ВБП, часу до прогресування із виходом на плато через 4 роки лікування та об'єктивної відповіді на лікування (до 68%). Окрім цього, застосування комбінації інгібіторів *BRAF* і MEK супроводжувалося більш вираженим зменшенням розміру пухлини, ніж монотерапія будь-яким із двох препаратів, а також сприяло зменшенню симптомів захворювання та покращенню загального стану пацієнтів (C. Robert et al., 2019; P.D. Nathan et al., 2019).

У пацієнтів із несприятливим прогнозом, про що, зокрема, свідчить високий рівень ЛДГ, вивчається ефективність застосування комбінованої таргетної та імунотерапії.

Комбінація дабрафенібу + траметинібу (Тафінлар® + Мекініст®) продемонструвала високу клінічну ефективність у пацієнтів з інтракраніальними метастазами меланоми, в тому числі й симптомними (M.A. Davies et al., 2017).

Повторне призначення подвійної *BRAF*-MEK інгібіції (Rechallenge) може бути розглянуте і як один із варіантів лікування пацієнтів із *BRAF*-позитивним статусом з меланою ІІІС/IV стадії, у яких захворювання прогресувало на фоні терапії вемурафенібом, дабрафенібом або комбінацією дабрафенібу та траметинібу та повторно прогресувало після їх введення на імунотерапію (M. Schreuer et al., 2017).

Таким чином, комбінована анти-*BRAF* терапія препаратами Тафінлар® та Мекініст® рекомендована для лікування хворих із неоперабельною або метастатичною меланою з мутацією гена *BRAF*V600.



Про корекцію ускладнень таргетної терапії меланоми шкіри розповіла завідувачка відділення хіміотерапії Центру міжнародних клінічних досліджень (м. Дніпро), кандидат медичних наук Наталя Григорівна Уржумова.

— Повідомляється, що при комбінованому лікуванні дабрафенібом і траметинібом частота й тяжкість пірексії, асоційованої із прийомом дабрафенібу, часто збільшується. Так,

лихоманка може розвиватись у 57% пацієнтів, а у 7% з них — 3 ступеня, в той час як при монотерапії дабрафенібом — у 33 та 2% відповідно. У 50% хворих лихоманка виникає впродовж першого місяця лікування, а третина пацієнтів повідомляє про понад 3 її епізоди. При підвищенні температури тіла $\geq 38,5$ °C терапію дабрафенібом слід припинити, а пацієнта обстежити щодо наявності симптомів інфекції. Терапію дабрафенібом можна відновити після усунення лихоманки з відповідною профілактикою, використовуючи нестероїдні протизапальні лікарські засоби, а у тяжких випадках — кортикостероїди. При підвищенні на тлі прийому траметинібу температури тіла до 38,5-40,0 °C без розвитку ускладнень прийом препарату продовжують у повній дозі. У разі лихоманки ≥ 40 °C чи будь-якого підвищення температури тіла, що супроводжується ознобом, гіпотензією, зневодненням або проявами ниркової недостатності, слід припинити застосування обох препаратів до покращення стану, після чого їх прийом можна відновити у попередній дозі.

Також часто виникає гастроінтестинальна токсичність, зокрема нудота, діарея, блювання, запори та біль у животі. Однією із причин болю у животі може бути панкреатит, тому при підозрі на його розвиток пацієнтам необхідна консультація хірурга та проведення відповідних лабораторних та інструментальних досліджень. Біль у животі 3-4 ступеня розвивався у менше ніж 1% пацієнтів та був зумовлений колітом 3-4 ступеня з перфорацією стінок травного тракту або без неї (інструкція до препарату Мекініст®, UA/16836/01/01, наказ МОЗ України від 13.05.2020 № 1128; інструкція до препарату Тафінлар®, UA/14420/01/02, наказ МОЗ України від 24.02.2021 № 347). Таким чином, траметиніб як у монорежимі, так і в комбінації із дабрафенібом слід застосовувати з обережністю пацієнтам із факторами ризику перфорації стінки травного тракту, включаючи дивертикуліт в анамнезі, метастази в травному тракті й одночасний прийом лікарських засобів, що можуть викликати перфорацію стінки травного тракту. Загалом гастроінтестинальна токсичність 1-2 ступеня не потребує зниження дози та коригується симптоматичною терапією. При погіршенні стану або виникненні рецидиву рекомендовано тимчасово припинити прийом обох препаратів, а після покращення стану — зменшити дозу на 1 рівень.

До кардіоваскулярних побічних проявів при комбінованому лікуванні у 1-й лінії належать зниження фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ), його дисфункція та розвиток серцевої недостатності. Артеріальна гіпертензія була виявлена у 25% випадків, у 6% з них — 3 ступеня. При прийомі траметинібу в ад'ювантному режимі ФВЛШ та/або серцева недостатність виникали у 5% пацієнтів, а артеріальна гіпертензія — у 12%. Про тромбоз глибоких вен і тромбоемболію легеневої артерії у разі комбінованої терапії повідомлялось у 2% осіб. Загалом троє пацієнтів (0,7%) припинили комбіноване лікування через серцево-судинні події (інструкція до препарату Мекініст®, UA/16836/01/01, наказ МОЗ України від 13.05.2020 № 1128; інструкція до препарату Тафінлар®, UA/14420/01/02, наказ МОЗ України від 24.02.2021 № 347).

Отже, до лікування необхідно провести ехокардіографію із визначенням ФВЛШ, електрокардіографію, здійснювати контроль та адекватну корекцію артеріального тиску, огляд та ультразвукове дослідження вен нижніх кінцівок, а при необхідності призначити консультацію кардіолога.

У разі безсимптомного зниження ФВЛШ на $\geq 10\%$ від початкового рівня рекомендовано перервати прийом траметинібу на 4 тижні, а після покращення стану продовжити у дозі, меншій на 0,5 мг. Якщо ФВЛШ не збільшилася або попередня доза становила 1 г — препарат відмінюють назавжди. При цьому корекція дози дабрафенібу не потрібна. При безсимптомному зниженні ФВЛШ на $\geq 20\%$ траметиніб повністю відмінюють, а дозу дабрафенібу зменшують (до 100 мг 2 рази на день).

Враховуючи імовірність розвитку увеїту на фоні комбінованої терапії, перед лікуванням та при появі скарг необхідна консультація офтальмолога. При розвитку увеїту редукація дози чи відміна дабрафенібу не потрібна, а прийом траметинібу тимчасово припиняють до покращення стану, після чого лікування можна відновити у попередньому режимі. Якщо епізод увеїту виник повторно, дозу траметинібу знижують до 1,5 мг, а дабрафенібу — до 100 мг 2 рази на добу. У разі оклюзії вен сітківки траметиніб відмінюють назавжди, а редукація дози дабрафенібу чи його відміна не потрібна.

Токсичний вплив на шкіру може проявлятися висипом, ксерозом, свербіжем та акнеформним дерматитом. Якщо висип уражає 10-30% поверхні тіла без загальних провів і бульозних змін, потрібна редукація дози на 0,5 мг після курсу лікування і регресування висипу до 1-2 ступеня. У разі розвитку пухлинної трансформації шкіри проводять хірургічне лікування, продовжуючи таргетну терапію меланоми без зміни доз. Розвиток загальних проявів вимагає відміни

препарату на 3 тижні та в подальшому зниження дози на 0,5 мг.

Розвиток артралгій, міалгій та болю у кінцівках може бути пов'язаний із прийомом дабрафенібу та потребує консультації ревматолога та невролога. Якщо ці побічні прояви мають 1-2 ступінь тяжкості — лікування продовжують у попередньому режимі на фоні застосування нестероїдних протизапальних препаратів. Якщо позитивної динаміки немає, дозу дабрафенібу знижують до 100 мг 2 рази на добу, а редукація дози траметинібу чи його відміна не потрібні.

Таким чином, за необхідності редукації дози траметинібу її спершу знижують до 1,5 мг 1 раз на добу, далі — до 1 мг 1 раз на добу. Редукація дози дабрафенібу проводиться тричі: до 100 мг 2 рази на добу, до 75 мг 2 рази на добу та до 50 мг 2 рази на добу.



Старший науковий співробітник науково-дослідного відділення пухлин шкіри та м'яких тканин Національного інституту раку (м. Київ) Марія Миколаївна Кукушкіна поділилася власним досвідом практичного використання таргетної терапії в лікуванні меланоми шкіри.

— Від початку 2020 р. на базі Національного інституту раку МОЗ України комбіновану терапію препаратами

Тафінлар® і Мекініст® отримали 10 пацієнтів із меланою ІІІ стадії. Серед цих хворих повністю завершили курс лікування в ад'ювантному режимі 6 осіб, ще троє — продовжують лікування, а в одного пацієнта на фоні таргетної терапії захворювання прогресувало. Крім цього, комбіновану таргетну терапію також отримали 14 пацієнтів із меланою ІV стадії, серед яких 5 осіб мають метастази в центральній нервовій системі. У 1 з цих пацієнтів вдалося отримати повну відповідь на лікування, у 6 — часткову, а в 7 пацієнтів, 3 із яких мали метастази у центральній нервовій системі, захворювання прогресувало на фоні лікування. Серед побічних проявів найчастіше фіксували гіпертермію (33%), папульозно-пустульозний висип (8%) та увеїт (4%). Корекцію гіпертермії зазвичай проводили з допомогою тимчасового припинення лікування та використання жарознижуючих засобів. Деякі хворі потребували зниження дози дабрафенібу, а двоє продовжували лікування у зниженій дозі. В окремих випадках для усунення лихоманки використовували дексаметазон. При висипі застосовували емолієнти, топічні кортикостероїди та наносили кліндаміцин, а при увеїті спочатку тимчасово, а потім повністю припиняли лікування траметинібом. Для корекції стану після невеликого місцевого лікування провели хірургічне втручання із заміною кришталика ока. Незважаючи на виражені офтальмологічні ускладнення, у пацієнтів з увеїтом отримано повну відповідь на лікування, яка зберігалася і при її переведенні на імунотерапію.

Клінічний випадок

Пацієнт, 1975 р.н. 13 лютого 2020 р. переніс висічення 2 пухлин у поперековій ділянці, які після отримання гістологічного висновку виявилися метастазами меланоми.

12 березня 2020 р. під час проведення позитронно-емісійної комп'ютерної томографії (ПЕТ-КТ) були виявлені метастази у пахвових лімфатичних вузлах справа та м'яких тканинах поперекової ділянки. У зв'язку з цим 23 березня було виконано широке висічення після операційних рубців поперекової ділянки та правобічну пахвову лімфодисекцію. Гістологічне дослідження дало змогу виявити відсутність пухлини у післяопераційних рубцях і метастази меланоми із вросанням у капсулу 4 лімфатичних вузлів та екстранодулярне поширення. Було встановлено діагноз метастази анонімної меланоми в м'яких тканинах поперекової ділянки, пахвових лімфатичних вузлах справа, рТхN3M1a, стадія ІV.

У травні 2020 р. було розпочато імунотерапію, після 4 курсів якої при проведенні комп'ютерної томографії даних про прогресування не отримано. Проте після 8 курсів лікування на ПЕТ-КТ виявили метастази в м'яких тканинах тулуба, лівого стегна, печінці та кістках, що стало передумовою переходу на таргетну терапію препаратами Тафінлар® і Мекініст® та бісфосфонаті.

За даними ПЕТ-КТ від 29 січня 2021 р., майже всі вогнища стали метаболічно неактивними, а деякі вогнища у кістках склерозувалися. Ефект зберігався і при наступній ПЕТ-КТ, однак активність вогнищ у L3 та IX ребрах підвищилася на 45 та 13% відповідно. Сьогодні пацієнт продовжує лікування.

Таким чином, комбінована анти-*BRAF* терапія препаратами Тафінлар® і Мекініст® показана хворим із неоперабельною або метастатичною меланою з мутацією гена *BRAF*V600. Рекомендована доза препарату Тафінлар® — 150 мг 2 рази на день (2 капсули по 75 мг), що відповідає сумарній добовій дозі 300 мг. Рекомендована доза траметинібу при його застосуванні у комбінації із дабрафенібом — 2 мг 1 раз на добу.

Підготувала Ольга Нестеровська

Більше матеріалів тут:



Патофізіологія системи гемостазу

За підтримки компанії NovoNordisk цієї весни стартував освітній проєкт для лікарів-гематологів «Сучасні алгоритми діагностики та лікування кровотеч в лікарській практиці». Він передбачає 5 блоків, у рамках яких провідні фахівці різних галузей (патофізіології, анестезіології та інтенсивної терапії, акушерства та гінекології, хірургії, лабораторної діагностики, гематології) протягом двох місяців виступатимуть з лекціями на теми: «Патофізіологія системи гемостазу, в тому числі при набутій гемофілії»; «Інтенсивна терапія масивної крововтрати в гінекології. Алгоритм дії при набутій гемофілії»; «Погляд хірурга на проблему кровотечі в лікарняній практиці. Роль набуті гемофілії»; «Погляд гематолога на проблему кровотечі, в тому числі при набутій гемофілії»; «Скринінгові тести та діагностика порушень системи гемостазу».

Мета проєкту – різнобічне висвітлення проблеми, поглиблення знань лікарів щодо патофізіології кровотеч, сучасних методів зупинення масивних акушерських кровотеч, підходів до лікування хірургічних кровотеч, а також діагностики та лікування вроджених і набутих коагулопатій (наприклад, набуті та вроджені гемофілії) і лікування кровотеч, що виникають у пацієнтів із вродженими та набутими коагулопатіями. Після кожного блоку учасникам пропонується пройти тестування для закріплення нових знань. Завершальним етапом кожного блоку є вебінар у форматі «питання-відповідь», де учасники зможуть отримати фахові відповіді. Після проходження усіх блоків та успішного складання тестів (не менше 80% правильних відповідей) кожен учасник отримає сертифікат із 20 кваліфікаційними балами. Участь у проєкті є безкоштовною. Після завершення курсу всі його матеріали залишаться доступними для перегляду за посиланням.

Долучитися до проєкту:



<https://edu.hemo.org.ua/>

Спікерами освітнього проєкту стали:

- голова Асоціації гематологів України, завідувачка центру гематології та трансплантації кісткового мозку Київського міського клінічного онкологічного центру, кандидат медичних наук **Ірина Радомирівна Гартівська**;
- завідувач відділу загальної та молекулярної патофізіології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, доктор медичних наук, професор **Віктор Євгенович Досенко**;
- президент Асоціації акушерських анестезіологів України, професор кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, доктор медичних наук **Руслан Опанасович Ткаченко**;
- завідувач відділення хірургічної гематології та гемостазіології ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України», кандидат медичних наук **Євгеній Валентинович Авер'янов**;
- старший науковий співробітник ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України», кандидат біологічних наук **Валерія Валеріївна Красівська**.



Пропонуємо нашим читачам огляд першої лекції освітнього курсу «Патофізіологія системи гемостазу, у тому числі при набутій гемофілії», яку представив завідувач відділу загальної та молекулярної патофізіології

Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України (м. Київ), доктор медичних наук, професор **Віктор Євгенович Досенко**.

— Тема системи гемостазу часто є складною для лікарів, і отриманих знань з курсів фізіології, патологічної фізіології, гістології та гематології у медичних навчальних закладах часто не вистачає для повного її розуміння. Щоб остаточно розібратися в особливостях патологічної фізіології системи гемостазу, насамперед необхідно детально з'ясувати нормальну фізіологію гемостазу.

Тромбоцитарно-судинний гемостаз

Тромбоцити

Тромбоцити – це без'ядерні кров'яні пластинки, що забезпечують первинний тромбоцитарно-судинний гемостаз (в англійській науковій літературі часто використовують термін Platelets та не вважають тромбоцити повноцінними клітинами). Тромбоцити утворюються у червоному кістковому мозку з мієлоїдних стовбурових клітин, що диференціюються у мегакаріобласти, а далі – в мегакаріоцити, які є найбільшими клітинами кровотворної тканини з великим ядром і цитоплазмою. Ядро мегакаріоцитів містить поліплоїдний набір хромосом, що є результатом ендомітозу. Тромбоцит становить собою частинку цитоплазми мегакаріоцита, яка через синусоїдні капіляри потрапляє у системний кровообіг.

Кількість тромбоцитів крові контролюється завдяки унікальним механізмам. У печінці постійно синтезується тромбопоетин, який зв'язується з рецепторами тромбопоетину: MPL (myeloproliferative leukemia virus) або CD110 (cluster of differentiation 110), що присутні на всіх тромбоцитах і мегакаріоцитах та їх попередниках. Якщо у крові міститься достатня кількість тромбоцитів, весь синтезований тромбопоетин зв'язується з MPL-рецепторами тромбоцитів, що запобігає потраплянню тромбопоетину

у кістковий мозок. У разі недостатньої кількості тромбоцитів збільшується концентрація вільного тромбопоетину крові, який надходить до кісткового мозку та стимулює тромбопоєз.

У неактивному стані молекули рецептора MPL не з'єднані між собою. MPL має екстрацелюлярну й інтрацелюлярну (янус-кінази – Jak2) частини. Тромбопоетин активує рецептор MPL, що призводить до з'єднання його молекул. При цьому відбувається взаємодія та фосфорилування внутрішньоклітинних Jak2 із подальшим запуском протеїнкіназного каскаду, STAT3/5-MARK-кіназного циклу й активацією транскрипції певних генів. У мегакаріобластах цей процес призводить до поділу клітин, у мегакаріоцитах – до диференціації й утворення тромбоцитів.

Поділ будь-якої клітини відбувається за таким механізмом: після мітозу (M) активується циклін D, який шляхом взаємодії з циклінозалежними кіназами переводить клітину в фазу G1. Далі настає синтетична (S) фаза (подвоєння ДНК), яка відбувається за участю циклінів A та E з відповідними циклінозалежними кіназами. За нею настає фаза G2 (премітотична фаза), яка відбувається за участю циклінів B та A. У разі деградації цикліну B клітина із синтетичної фази одразу переходить у G1, минаючи фазу мітозу. Саме поліплоїдія мегакаріоцитів є наслідком убиквітинування та деградації цикліну B.

Незважаючи на те що тромбоцит є лише фрагментом цитоплазми мегакаріоцита, він виконує конкретні фізіологічні клітинні функції, які реалізуються за допомогою

відповідних рецепторів. Одними з найважливіших рецепторів на поверхні тромбоцитів є PAR-рецептори. Також на поверхні тромбоцитів присутні рецептори до АДФ, АТФ, тромбоксанів. При взаємодії молекул із цими рецепторами відбувається активація тромбоцита, здатного до адгезії та агрегації. Цікаво, що дія протеїназ спрямована на розщеплення білків, натомість вони активують PAR-рецептори, які за своєю природою також є білками. Позаклітинний домен PAR-рецептора, що представлений певною послідовністю амінокислот, виступає своєрідною приманкою для протеїнази, яка частково розрізає цей фрагмент і перетворює його на ліганд рецептора. Тобто у структурі PAR-рецептора міститься ліганд, проте для його активації необхідна дія протеїнази (рис. 1).

Тромбоцити сприймають не лише стимули для згортання крові, а й взаємодіють з бактеріальними факторами за допомогою толл-подібних рецепторів, характерних для імунних клітин. При активації толл-подібних рецепторів тромбоцитів відбувається активація системи гемостазу. Тромбоцити також виділяють протимікробні речовини та залучають інші клітини (нейтрофілії лейкоцити, антигенпрезентуючі клітини, T- та B-лімфоцити, ендотеліоцити, еритроцити) до взаємодії.

Тромбоцитарно-судинний гемостаз забезпечується постійною взаємодією циркулюючих тромбоцитів та ендотелію, який вистилає внутрішню поверхню судин: при порушенні цілості ендотелію утворений дефект перекривається згустком тромбоцитів.

Цей механізм реалізується за рахунок розпізнавання рецепторами на поверхні тромбоцитів білків, що синтезуються ендотеліоцитами – фактора фон Віллебранда (VWF). Ці білки розміщуються субендотеліально, тобто при збереженій цілості ендотелію тромбоцити вільно переміщуються до судини, однак при пошкодженні ендотелію VWF розпізнається рецепторами тромбоцитів глікопротеїнами Ib (GPIb), що супроводжується їх зв'язуванням. Інші рецептори тромбоцитів GPIIb/IIIa розпізнають молекули

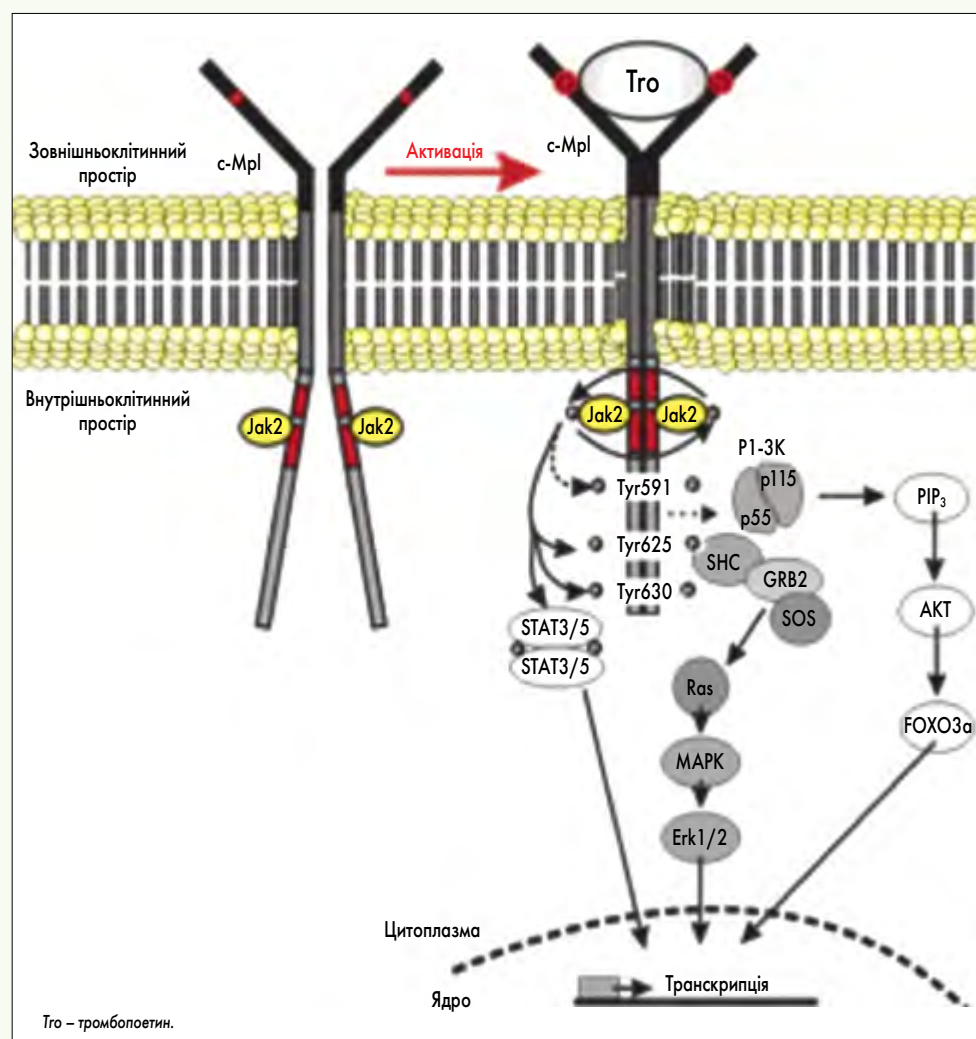


Рис. 1. Рецепція тромбопоетину та внутрішньоклітинні месенджери (H. Versteeg et al., 2013; <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physrev.00016.2011>)

Продовження на стор. 60.

Патофізіологія системи гемостазу

Продовження. Початок на стор. 59.

фібриногену, що дозволяє тромбоцитам «першого порядку», які з'єдналися з VWF, приєднати інші тромбоцити для забезпечення гемостазу.

Ендотелій

Тромбоцити постійно взаємодіють з ендотелієм, контролюючи його цілість. У нормі на поверхні ендотелію мають експресуватися певні фактори, що запобігатимуть прилипанню тромбоцитів до неушкодженого ендотелію. Зокрема, найпотужнішими антитромботичними властивостями володіють простагліцин та оксид азоту (NO), які постійно блокують агрегацію та адгезію тромбоцитів. Ендотелій також може продукувати VWF, що стимулює адгезію й агрегацію тромбоцитів. Тромбоцити в свою чергу виділяють фактори, які сприяють/запобігають їх прилипанню до ендотелію.

Одними з найважливіших речовин, які продукують ендотелій і тромбоцити, є ейкозаноїди (похідні ейкозотрієнової, арахідонової, тимнодонової кислот). Існує кілька шляхів перетворення ейкозаноїдів: за участю ферментів циклооксигенази-1 та -2, 5-ліпоксигенази. Під дією циклооксигенази-1 у тромбоцитах утворюється тромбосан А2, що стимулює агрегацію й адгезію тромбоцитів, а в ендотелії — простагліцин, який, навпаки, блокує агрегацію та адгезію тромбоцитів. Порушення рівноваги між кількістю тромбосану А2 та простагліцину визначає, чи буде відбуватися агрегація та адгезія тромбоцитів.

Іншим важливим фактором є NO — газоподібна, розчинна та ліпофільна молекула, що здатна проникати у всі клітини організму. NO утворюється з L-аргініну за участю ферменту ендотеліальної NO-синтази в неушкодженому ендотелії.

У разі пошкодження ендотелію NO не синтезується, що призводить до активації тромбоцитів.

Таким чином, тромбоцитарно-судинний гемостаз забезпечується шляхом постійної взаємодії між тромбоцитами та ендотелієм, що опосередковано низкою факторів. У більшості випадків незначних ушкоджень судин механізмів тромбоцитарно-судинного гемостазу достатньо для усунення дефекту. При великих пошкодженнях із ризиком масивної крововтрати спрацьовує коагуляційний гемостаз.

Коагуляційний гемостаз

Для кращого розуміння механізму згортання крові насамперед необхідно деталізувати деякі терміни.

Фактори згортання крові є сериновими протеїназами в неактивному стані. Фактори в неактивному стані циркулюють у крові доти, доки не виникне потреба в запуску коагуляційного каскаду. В основі згортання крові лежить активація протеїназ шляхом обмеженого протеолізу, при якому від білка відщеплюється лише регуляторний фрагмент. Такі фактори згортання крові, як V, VIII, TF, Ca, фосфоліпіди, не є протеолітичними ферментами, але дозволяють зустрітися іншим сериновим протеїназам і взаємодіяти між собою.

Якщо узагальнити механізм коагуляції крові, то він представлений ланцюгом послідовних реакцій, при яких активований фактор згортання активує наступний шляхом відщеплення регуляторного фрагмента білка (обмежений протеоліз), і це повторюється кілька разів із наступними факторами до моменту розщеплення фібриногену, утворення фібрину та формування згустку крові. Фосфоліпіди, які є залишками зруйнованих клітин, виступають у ролі «місця контакту» факторів згортання. Протеолітичні фактори згортання

з'єднуються з фосфоліпідами за участю кальцію, факторів V, VIII, TF. Тобто не-протеолітичні фактори дають можливість утворитися згустку крові в конкретному місці пошкодження судини (рис. 2). Також існує фібриностабілізуючий фактор XIII, який «зшиває» нитки фібрину між собою та ущільнює тромб.

Цікаво, що у системі гемостазу спостерігається дублювання функцій, тобто якщо не працює один шлях, спрацьовує інший. В осіб із дефіцитом одного з факторів згортання кров згортається, але повільніше.

Для чого так багато факторів згортання крові? По-перше, каскадні механізми значно прискорюють реакцію, що дозволяє швидко розщепити велику кількість тромбіну, який одразу розщеплює тисячі молекул фібриногену, й утворити згусток крові. По-друге, велика кількість факторів забезпечує надійність системи гемостазу, оскільки функції факторів згортання дублюються.

Порушення гемостазу

Виділяють три основних види порушення гемостазу: гіперкоагуляція, гіпокоагуляція та комбіновані порушення (тромбогеморагічні). Патологія тромбоцитарно-судинного гемостазу представлена тромбоцитопатіями та вазопатіями, коагуляційного гемостазу — коагулопатіями.

Тромбоцитопенія — це зменшення кількості тромбоцитів <100 Г/л. Вона може бути абсолютною та відносною. В основі патогенезу тромбоцитопенії може лежати порушення утворення тромбоцитів, прискорене їх використання та руйнування.

Вазопатія — це порушення судинної стінки, що зменшує здатність крові згортатися. Виділяють спадкові та набуті вазопатії.

Одним із найпоширеніших спадкових захворювань системи згортання крові є хвороба Віллебранда, яка пов'язана

з відсутністю або дефектом VWF. Також виділяють набутий синдром Віллебранда.

Тромботична тромбоцитопенічна пурпура — це стан, при якому відсутній фермент ADAMTS13. У нормі протеолітичний фермент ADAMTS13 розщеплює VWF, що дозволяє тромбоцитам від'єднуватися від тимчасової затримки на поверхні судинної стінки. При відсутності ферменту відбувається нагромадження тромбоцитів на поверхні судинної стінки, що призводить до появи характерної пурпури.

Коагулопатія — це порушення плазмового гемостазу за рахунок дефіциту факторів згортання крові. Розрізняють спадкові та набуті коагулопатії. До спадкових коагулопатій належать гемофілії.

Гемофілія А — це вроджений дефіцит фактора VIII згортання крові. **Гемофілія В** — вроджений дефіцит фактора IX згортання крові. Обидві хвороби зчеплені з X-хромосомою. Залежно від концентрації фактора виділяють 3 ступені тяжкості гемофілії: легку (рівень фактора — 5-25% від норми) — проявляється кровотечами при хірургічних втручаннях і травмах; середньотяжку (1-5%) — кровотечі виникають у разі середнього ступеня ушкодження; тяжку (<1%) — супроводжується спонтанними кровотечами. Ускладненням гемофілії є кровотечі у м'які тканини із подальшим розвитком у них запалення.

Генотерапія є перспективним методом лікування гемофілії, однак цей напрям перебуває на етапі клінічних випробувань. На сьогодні основним методом лікування гемофілії залишається застосування дефіцитного фактора згортання крові. Проте при системному введенні таких лікарських засобів може синтезуватися нейтралізуючий фактор (антитіла), що знешкоджує чужорідний білок, яким є введений фактор. Таке трапляється у 25-30% пацієнтів із тяжкою гемофілією А та у 3-5% — з гемофілією В. Для вирішення проблеми інгібіторної форми гемофілії існують різні підходи. Одним із підходів є лікування шунтуючими препаратами. Так, наприклад, для зупинення кровотечі вводять рекомбінантний активований фактор VII (НовоСевен®). Відповідно до інструкції, препарат НовоСевен® застосовують у пацієнтів з гемофілією, ускладненою інгібіторами, для зупинення кровотеч.

Що стосується набуті гемофілії, то у більшості випадків не вдається встановити причину патології. Можливими причинами набуті гемофілії можуть бути аутоімунні захворювання, злоякісні новоутворення, захворювання шкіри, гіперчутливість до лікарських засобів і вагітність.

Важливу роль в утворенні факторів згортання крові відіграє вітамін К. При дефіциті вітаміну істотно знижується синтез факторів згортання у печінці, що призводить до розладу коагуляційного гемостазу. Слід підкреслити, що дефіцит вітаміну К може виникнути не лише через недостатнє його надходження з їжею, а й на тлі запального процесу в організмі. Ще одним важливим фактором у розвитку набутих коагулопатій є ожиріння, яке пов'язане із запаленням і тромбозом.

Отже, існує дві ланки системи гемостазу — тромбоцитарно-судинна та коагуляційна. Розлад гемостазу та поява кровотеч різного ступеня тяжкості можуть бути пов'язані із порушенням будь-якого компонента цих двох систем. Знання фізіології та патофізіології системи гемостазу дозволяють глибоко розуміти механізм виникнення хвороби у кожному конкретному випадку та покращити якість надання медичної допомоги пацієнтам із кровотечами.

Підготувала Ілона Цюпа

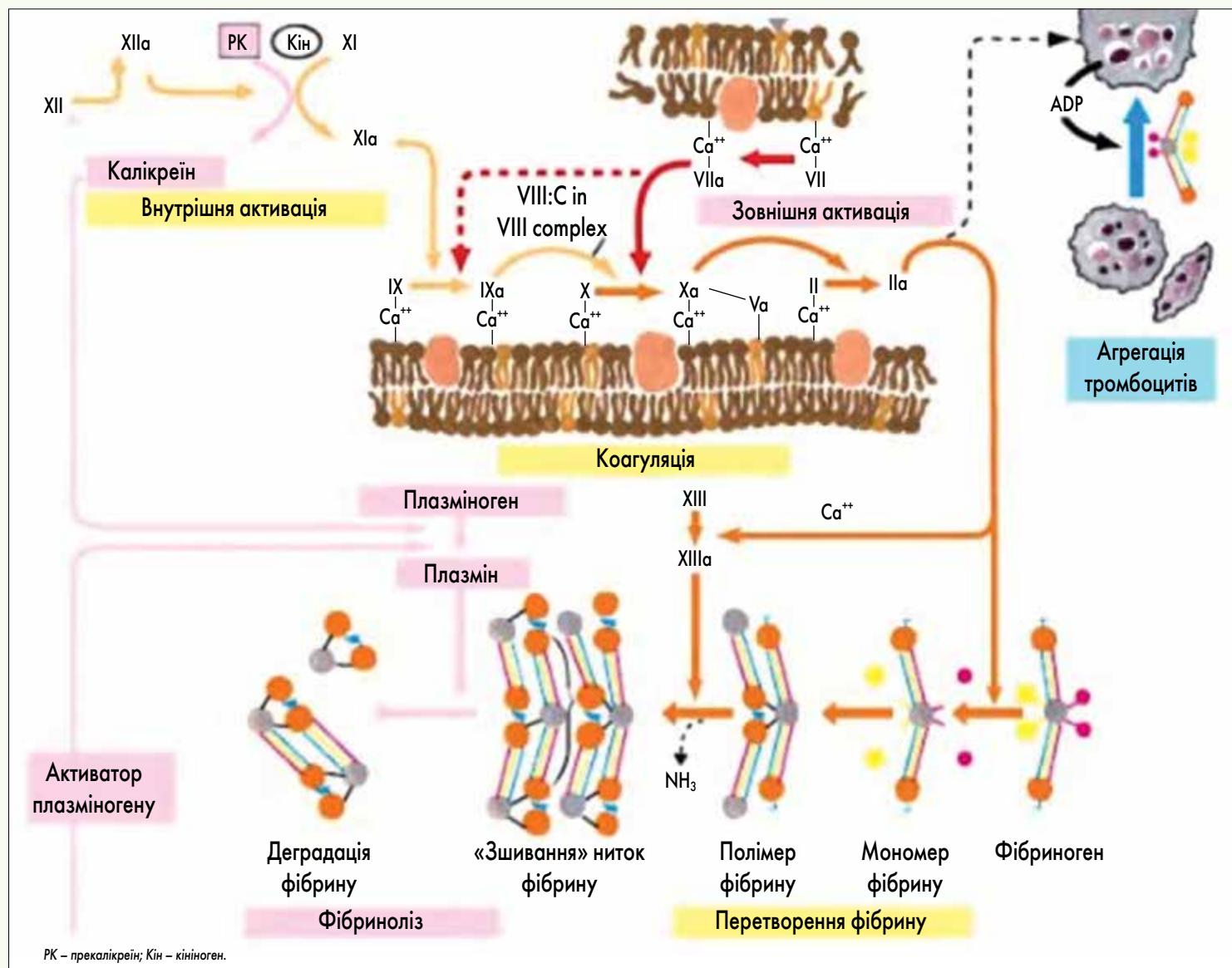


Рис. 2. Коагуляційний каскад (Н. Versteeg et al., 2013; <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physrev.00016.2011>)

НовоСевен® — швидкий контроль кровотеч зі сприятливим профілем безпеки¹



Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу НовоСевен® (NovoSeven®)*

Регістраційне посвідчення № UA/5178/01/04, № UA/5178/01/05. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 1225 від 10.11.2016. **Склад:** діюча речовина: ептаког альфа (активована) (rFVIIa); 1 флакон містить 2 мг (100 КМО) або 5 мг (250 КМО) ептаког альфа (активованого); допоміжні речовини: натрію хлорид, кальцію хлорид, дигідрат, гліцилгліцин, полісорбат 80; метіонін; сахароза; маніт (E421). Після розчинення продукт містить 1 мг/мл ептаког альфа (активованого) після відновлення з розчинником. **Розчинник:** гістидин, вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Порошок, ліофілізований для приготування розчину для ін'єкцій. **Основні фізико-хімічні властивості:** ліофілізований порошок білого кольору. **Фармакотерапевтична група.** Гемостатичні засоби. Фактори згортання крові. Код АТХ B02B D08. **Показання.** Лікування кровотеч і їх профілактика при хірургічних втручаннях або при інших інвазивних процедурах у пацієнтів з такими захворюваннями: уроджена гемофілія з рівнем інгібіторів факторів коагуляції VIII або IX > 5 BU (одиниць Бетезда); уроджена гемофілія з вираженою реакцією на введення факторів VIII або IX в анамнезі; набута гемофілія; уроджений дефіцит VII фактора; тромбастенія Гланцмана з антитілами до GP IIb-IIIa /або HLA I резистентністю до переливання тромбоцитів у минулому або у даний час. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої допоміжної речовини, а також до білків мишей, хом'яків або корів. **Спосіб застосування та дози.** Лікування слід розпочинати під наглядом лікаря, який має досвід лікування гемофілії та/або кровотеч. **Побічні реакції.** Розлади з боку крові та лімфатичної системи. Розлади з боку шлунково-кишкового тракту. Загальні розлади та стан місця введення. Розлади з боку імунної системи. Лабораторні дослідження. Розлади з боку нервової системи. Розлади з боку шкіри та підшкірної тканини. Розлади з боку судинної системи. **Термін придатності.** 3 роки. **Умови зберігання.** Зберігати в недоступному для дітей, захищеному від світла місці, при температурі не вище 25 °C. Не заморожувати. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник/заявник.** А/Т Ново Нордск/ Novo Nordisk A/S. **Дата останнього перегляду:** 17.02.2020.

¹ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу НовоСевен® (NovoSeven®).

*Інформацію подано скорочено. Будь ласка, ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу, перш ніж застосовувати або призначати препарат.

Ново Нордск, *НовоСевен — ептаког альфа.

Представлена інформація призначена виключно для спеціалістів охорони здоров'я.



ТОВ «Ново Нордск Україна»,
Україна, 01014, вул. Болсуновська, 13-15.
Телефон/факс: +38(044)389-44-00,
www.novonordisk.ua, www.novonordisk.com, www.hemo.org.ua



Якість життя онкологічного хворого як важливий критерій прийняття клінічних рішень

Нирковоклітинний рак (НКТ) є найпоширенішою формою злоякісних новоутворень цього органа у всьому світі, він становить майже 4% усіх солідних пухлин. Щороку у світі виявляють близько 300 тис. нових випадків НКТ, а 160 тис. осіб помирають від нього (R.L. Siegel et al., 2020; U. Capitanio et al., 2016). Відповідно до епідеміологічних даних, 16% хворих на НКТ на момент встановлення діагнозу мають віддалені метастази, за наявності яких п'ятирічна загальна виживаність дорівнює 12% (J.J. Huang et al., 2020; R.J. Motzer et al., 2020). За даними бюлетеня Національного канцер-реєстру № 22 «Рак в Україні, 2019-2020», рак нирки діагностовано в 4878 осіб, 1834 українці померли від раку нирки. У великої частини нововиявлених хворих мали місце запущені стадії раку: III – у 16,1%, VI – у 24,4%. Серед хворих із вперше виявленим у 2019 р. раком нирки не прожили 1 року 22,2% пацієнтів.

За останні кілька років відбувся значний прогрес у лікуванні метастатичного НКТ. Після схвалення сунітинібу та пазопанібу для 1-ї лінії терапії хворих на запущений та метастатичний НКТ розпочалася ера інгібіторів тирозинкінази, які впливають на судинний ендотеліальний фактор росту. Поступово удосконалювалися схеми 1-ї лінії терапії, які включали інгібітори контрольних точок, імунотерапевтичні агенти. Крім того, діапазон опцій 2-ї лінії терапії запущеного НКТ також істотно розширився.

У клінічних дослідженнях для оцінювання ефективності різних схем терапії використовують різні кінцеві точки. Вони також відрізняються за частотою загальної відповіді та якістю життя. Основним параметром для оцінювання ефективності терапії у клінічних дослідженнях є загальна виживаність (ЗВ) хворих, однак деякі схеми терапії затверджені на основі виживаності без прогресування (ВБП). Велика кількість досліджень, у яких продемонстровано перевагу у первинній кінцевій точці схеми, що вивчалася, над монотерапією сунітинібом, може ускладнювати вибір оптимальної схеми для конкретного пацієнта у той чи інший період хвороби. У цьому аспекті важливим критерієм, на який слід звернути увагу, є якість життя пацієнтів (J.B. Aragon-Ching, 2021).

У цілому, **терапія раку будь-якої локалізації має бути спрямована на збільшення тривалості і якості життя хворого**. У клінічних дослідженнях найважливішою кінцевою точкою є ЗВ, однак у деяких ситуаціях застосування цього показника для оцінювання ефективності препарату/комбінованої схеми може бути суперечливим, особливо у випадках, коли після прогресування хвороби доступні кілька терапевтичних опцій (M.K. Wilson et al., 2015). Також дослідники користуються такими показниками, як безрецидивна виживаність при

ад'ювантній терапії, частота відповіді, ВБП, однак рівень їх достовірності як заміни кінцевій точці може варіювати залежно від виду раку (S.H. Zhuang et al., 2009).

За останні десятиліття інтерес науковців зріс до такого показника, як якість життя хворого. Якість життя все частіше оцінюють у різних клінічних дослідженнях, особливо які стосуються метастатичного раку, коли більшість пацієнтів є невиліковними, проте існує необхідність у контролі симптомів (P.C. Trask et al., 2009). Особливо важливе оцінювання якості життя при порівнянні різних варіантів лікування, коли різниця показників виживаності чи часу до рецидиву у різних групах є незначною (K. Adamowicz et al., 2017).

Однак складно інтерпретувати якість життя на підставі суб'єктивної оцінки, у разі використання різних опитувальників та узагальнення результатів (T.J. Hwang et al., 2019). Тому адекватна оцінка якості життя вимагає такого ж суворого процесу, як і інші, «традиційні» показники (ЗВ, ВБП чи частота відповіді на лікування). Незважаючи на те що якість життя онкологічних пацієнтів є важливим показником для клінічної онкології, на сьогодні недостатньо досліджень, у яких вивчали б цей аспект.

A. Rizzo та співавт. (2021) опублікували цікаві дані систематичного огляду, у який

було включено 25 клінічних досліджень II та III фази за період з 2010 до 2020 р. У них вивчали протипухлинне лікування у пацієнтів з НКТ (19 з них стосувалися лікування метастатичної хвороби, 6 – ад'ювантної терапії). Як показали результати, у 12 (48%) з 25 публікацій якість життя не входила до кінцевих точок, 9 з них стосувалися лікування метастатичної хвороби, 3 – ад'ювантної терапії. Оцінка якості життя була відсутня у 72,7% (8/11) досліджень, присвячених 1-ї лінії терапії, однак здійснювалася у 6 первинних публікаціях, які стосувалися 1 + 2-ї ліній терапії, 2-ї та наступних ліній терапії. Слід зазначити, що оцінка якості життя не входила до кінцевих точок у 35,3; 33,3 та 100% первинних публікацій, що стосувалися таргетної, імунотерапії та комбінованої імунотерапії відповідно. Частка досліджень, що не включали якість життя як кінцеву точку, була вищою у 2016-2020 рр. (9/13; 69,2%) порівняно з 2010-2015 рр. (3/12; 25%).

За результатами систематичного огляду, у більшості нещодавно оприлюднених досліджень II та III фази, присвячених вивченню протипухлинних агентів при НКТ, відсутні дані про якість життя пацієнтів. Лише у невеликій частині досліджень оцінка якості життя є однією з кінцевих точок. Однак у них спостерігалася

надзвичайна методологічна неоднорідність як щодо використаних інструментів, так і звітності. Таким чином, клінічні онкологи та науковці мають спрямувати свої зусилля на імплементацію єдиної методології оцінювання якості життя та включити її у протоколи клінічних досліджень.

Найближчим часом більш ретельне, постійне та наукове оцінювання якості життя повинне стати пріоритетним компонентом клінічних досліджень в онкології, які також можуть відігравати важливу роль в орієнтації рішень контролюючих органів (R. Mehran et al., 2018; M. Di Maio et al., 2017). Коректне наукове оцінювання якості життя дає можливість обрати протипухлинне лікування не тільки на основі його ефективності, а й з урахуванням найкращого впливу терапії на загальний стан здоров'я пацієнта. Таким чином, якість життя – це важливий критерій у прийнятті клінічного рішення (A. Rizzo et al., 2021).

Результати дослідження CABOSUN

CABOSUN (NCT01835158) – рандомізоване відкрите дослідження II фази, у якому порівнювали ефективність терапії кабозантинібом/сунітинібом у дорослих пацієнтів із запущеним або метастатичним НКТ, котрі раніше не отримували системного лікування. До дослідження були

NCCN

Клінічні настанови для онкологічних пацієнтів

Лікарі онкологічних центрів Національної онкологічної мережі США (NCCN) систематично розробляють клінічні настанови (NCCN Guidelines), що базуються на результатах останніх досліджень і багаторічному досвіді та включають рекомендації експертів щодо скринінгу, діагностики та лікування раку різних локалізацій. Однак сучасний тренд у медицині, який передбачає активну участь пацієнта та його родини у лікувальному процесі, вимагає створення доступного, актуального та достовірного джерела інформації, що буде корелювати з даними доказової медицини. Для цього NCCN створили настанови для пацієнтів і тих, хто їх підтримує (NCCN Guidelines for Patients), у зручному для розуміння форматі, де представлена актуальна інформація, що відповідає клінічним настановам NCCN. На офіційному сайті NCCN у вільному доступі розміщено настанови для пацієнтів, які стосуються раку різних локалізацій, у тому числі раку нирки. У рамках проекту «ОнкоПросвіта», який нещодавно стартував в Україні, настанови щодо раку деяких локалізацій перекладені українською мовою, надруковані та готові до розповсюдження.

Настанови NCCN для пацієнтів представлені у форматі зручного посібника. Посібник, який стосується раку нирки, NCCN розробила спільно з Асоціацією з раку нирки та Фондом урологічної допомоги; він опублікований у 2020 р. Посібник включає кілька розділів, у яких представлена загальна інформація про анатомію та функцію нирок, типи раку нирки (у розділі «Основи раку нирки»), основні методи обстеження пацієнта з раком нирки (у розділі «Діагностика раку нирки»), принципи стадіювання пухлини (у розділі «Стадії раку нирки»), види лікування раку, включаючи хірургічне лікування, таргетну терапію, імунотерапію, а також активне спостереження, термальну абляцію та супровідну терапію (у розділі «Лікування»). У посібнику також описана послідовність лікування кожної стадії раку.

Стратегічно важливим розділом посібника-настанови для пацієнта є розділ «Прийняття рішення щодо лікування». У ньому наголошується, що ухвалення будь-якого рішення має бути зваженим та обдуманим. Пацієнт, що дізнався про свій діагноз, перебуває у стресових умовах. Тому при виборі подальшої тактики важливо спиратися на думку та знання лікаря, власні потреби й очікування, а також почути думку третьої сторони (наприклад, групи підтримки онкологічних хворих тощо). Усебічне вивчення ситуації може допомогти у виборі тактики лікування.

включені пацієнти із проміжним і високим ризиком захворювання (за критеріями IMDC) із загальним статусом за ECOG 0-2, адекватною функцією органів і відсутністю інших неконтрольованих захворювань. У 2018 р. опубліковані основні результати дослідження, які продемонстрували значну перевагу кабозантинібу над сунітинібом за ВБП (медіана ВБП 8,6 міс (95% ДІ 6,8-14,0) проти 5,3 міс (95% ДІ 3,0-8,2)), частотою загальної відповіді (20% (95% ДІ 12,0-30,8) проти 9% (95% ДІ 3,7-17,6)) і ЗВ за період спостереження 34,5 міс (медіана ЗВ 26,6 міс (95% ДІ 14,6 – не досягнуто) проти 21,2 міс (95% ДІ 16,3-27,4); Т.К. Choueiri et al., 2018).

Наприкінці 2020 р. R.C. Chen та співавт. опублікували дані апостеріорного аналізу, які стосувалися виживаності пацієнтів із врахуванням якості життя. Для цього дослідники використовували показник якісно скоригованого часу без симптомів захворювання або проявів токсичності терапії (з англ. Quality-adjusted Time Without Symptoms of disease or Toxicity of treatment – Q-TWiST). Q-TWiST – це міра, яка об'єднує тривалість і якість життя онкологічного пацієнта в єдиний індекс із врахуванням ЗВ, часу до прогресування хвороби без проявів токсичності терапії, часу до прогресування хвороби з ознаками токсичності, зважаючи при цьому на вподобання пацієнта з приводу кожного з цих трьох станів. Всі ці аспекти мають безпосереднє відношення до хворих на запущений НКР. Q-TWiST дає можливість враховувати вподобання пацієнта щодо різних станів здоров'я та визначити користь конкретного лікування у клінічному дослідженні. Q-TWiST пов'язаний зі скоригованим за якістю життя часом, але базується на дискретних станах здоров'я, специфічних для онкології, і зазвичай використовується для оцінювання переваг і ризиків лікування онкологічних станів, включаючи запущений НКР. Оскільки дослідження CABOSUN не включало проспективного аналізу якості життя, пов'язаного зі здоров'ям (з англ. health-related quality of life – HRQOL), апостеріорний аналіз Q-TWiST дає можливість оцінити вплив кабозантинібу та сунітинібу на HRQOL у хворих на запущений НКР із проміжним і високим ризиком, які раніше не отримували системного лікування.

Перед аналізом Q-TWiST для кожної групи пацієнтів визначали середню тривалість трьох взаємовиключних станів здоров'я: 1) час без ознак прогресування хвороби чи токсичності (Time without Symptoms of disease or Toxicity, TWiST); 2) час до прогресування хвороби, але з токсичністю 3-4 ступеня (Toxicity, TOX); 3) час після прогресування хвороби до смерті (Relapse, REL). Далі визначали середню тривалість кожного із цих станів здоров'я та оцінювали їх з погляду переваг для пацієнта (з англ. utility weighting – оцінка/коефіцієнт зваженої користі, при якому 0 балів – це стан, наближений до смерті, 1 – ідеальний стан здоров'я, при чому TWiST завжди дорівнював 1, TOX та REL – від 0 до 1 з кроком 0,25). Слід зазначити, що стани здоров'я, в яких пацієнт відчуває токсичність 3/4 ступеня (TOX) або прогресування захворювання (REL), мають коефіцієнт зваженої користі <1, але точне значення, що приписується цим станам, може змінюватися відповідно до важливості, яку надає окремий пацієнт уникненню TOX або REL. Наприклад, пацієнт, який бажає продовжувати агресивне лікування, щоб звести до мінімуму ризик прогресування хвороби, визначить високий

коефіцієнт зваженої користі для TOX (наприклад, 0,75) і навпаки, для пацієнта, який бажає мінімізувати токсичність навіть за умови більшого ризику раннього прогресування захворювання, цей показник буде низьким (наприклад, 0,25). Показник Q-TWiST визначали при різних комбінаціях балів TOX та REL.

Результати аналізу показали, що пацієнти, які отримували лікування кабозантинібом, значно довше перебували в стані Q-TWiST порівняно з тими, хто лікувався сунітинібом (317 та 180 днів відповідно). Тривалість періоду TOX у групі кабозантинібу та сунітинібу істотно не відрізнялися (31 та 39 днів відповідно), натомість тривалість REL у групі кабозантинібу була меншою, ніж у групі сунітинібу (154

та 259 днів відповідно). Згідно з подальшими розрахунками, пацієнти з групи кабозантинібу мали значно триваліший період Q-TWiST, ніж в групі сунітинібу, яка відрізнялася на 24-137 днів на користь кабозантинібу (залежно від зваженої користі за TOX та REL).

Таким чином, результати аналізу Q-TWiST доповнюють основні результати CABOSUN щодо ефективності та безпеки терапії, дають можливість сформувати більш повну картину для порівняння впливу кабозантинібу та сунітинібу на якість життя хворого на запущений НКР. Отримані дані можуть бути корисними для онкологів і пацієнтів для прийняття більш зваженого клінічного рішення (R.C. Chen et al., 2020).

Висновки

1. Вивчення якості життя онкологічного пацієнта є важливим напрямом клінічних досліджень.
2. Кількість клінічних досліджень, які включають оцінку якості життя хворих при різних схемах лікування, є недостатньою.
3. Оцінювання якості життя хворих у клінічних дослідженнях дає можливість оптимізувати лікування залежно від потреб самого пацієнта.
4. Необхідно підвищувати обізнаність онкологічних пацієнтів і їхніх близьких щодо сучасних можливостей діагностики та лікування раку.

Підготувала Ілона Цюпа





ЗБІЛЬШУЄ ВИЖИВАНІСТЬ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПОШИРЕНИМ РАКОМ НИРКИ

У ПЕРШІЙ І НАСТУПНИХ ЛІНІЯХ ТЕРАПІЇ



КАБОМЕТІКС
(кабозантиніб) таблетки,
вкриті плівковою оболонкою

Показання

Нирковоклітинна карцинома
КАБОМЕТІКС показаний для лікування поширеної нирковоклітинної карциноми у дорослих:

- ▶ які раніше не отримували лікування та мають середній або високий ризик;
- ▶ після попереднього лікування препаратами, що впливають на фактор росту ендотелію судин.

Інформація про лікарський засіб для використання медичними та фармацевтичними працівниками у професійній діяльності. Кабометикс 20; 40 або 60 мг. Реєстраційне посвідчення UA/16766/01/01, UA/16766/01/02, UA/16766/01/03. Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу КАБОМЕТІКС (САВОМЕТУХ®). Склад. Діюча речовина: кабозантиніб (S)-малат. 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить кабозантинібу (S)-малату (еквівалентно кабозантинібу) 20; 40; 60 мг. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакологічні властивості. Фармакокінетика. Механізм дії. Кабозантиніб – низькомолекулярний інгібітор тирозинкінази, що пригнічує множинні рецепторні тирозинкінази (RTKs), які беруть участь у рості пухлин та ангіогенезі, патологічних змінах кісткової тканини, резистентності до лікарських засобів і метастатичному прогресуванню пухлин. Клінічні характеристики. Показання. Поширена нирковоклітинна карцинома (ПНК): у дорослих пацієнтів, які раніше не отримували лікування та мають середній або високий ризик (див. «Фармакодинамічні властивості»); у дорослих пацієнтів після попереднього лікування засобами, які впливають на фактор росту ендотелію судин (VEGF). Гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК) – як монотерапія у дорослих, яких раніше лікували сорафенібом. Спосіб застосування та дози. Лікування препаратом КАБОМЕТІКС повинен призначати і проводити лікар, який має досвід призначення протипухлинних лікарських засобів. КАБОМЕТІКС призначений для перорального застосування. Таблетки ковтають цілими, не подрібнюючи. Пацієнтам не слід вживати їжу за 2 години до і прийняти до 1 години після прийому препарату КАБОМЕТІКС. Дози. Рекомендована доза КАБОМЕТІКСУ для лікування ПНК і ГЦК становить 60 мг 1 раз на добу. Побічні реакції. Найбільш поширеними серйозними побічними реакціями у пацієнтів із ПНК (частота ≥1%) є діарея, артеріальна гіпертензія, зневодження, гіпонатріємія, нудота, зниження апетиту, емболія, стомлюваність, гіпомагніємія, синдром долонно-підшовової еритродизестезії. Інформація про побічні явища – див. Інструкцію, Термін придатності. 3 роки. Умови зберігання. Лікарський засіб не потребує особливих умов зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. «Патеон Франція» / Patheon France.

Для отримання додаткової інформації, будь ласка, зверніться до повної інструкції для медичного застосування лікарського засобу КАБОМЕТІКС 20; 40 або 60 мг, яка знаходиться на сайті: <http://www.drfg.com.ua>.

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

Представництво «Іпсен Фарма», Україна, 04119, м. Київ, вул. Дегтярівська, 27Т. Тел.: +38 (044) 502-65-29; www.ipсен.ua.



IPSEN
Innovation for patient care

MOX-UA-000034

ПЕРША ЛІНІЯ ТЕРАПІЇ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ З МЕТАСТАТИЧНИМ НЕДРІБНОКЛІТИННИМ РАКОМ ЛЕГЕНЬ

ЯК У МОНО, ТАК І В КОМБІНОВАНОМУ РЕЖИМІ¹

КІТРУДА®

(пембrolізумаб, МСД), 100 мг

Кітруда® (KEYTRUDA®). Склад: діюча речовина: pembrolizumab; 1 мл концентрату містить 25 мг пембrolізумабу; 1 флакон (4 мл) концентрату містить 100 мг пембrolізумабу. Допоміжні речовини: L-гістидин, L-гістидин моногідрохлорид моногідрат, полісорбат 80, сахароза, вода для ін'єкцій. Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій. Основ фізико-хімічні властивості: від прозорого до легкого опалесцюючого, від безбарвного до світло-жовтого кольору розчин. Рідина, практично вільна від видимих часток, pH 5,2-5,8. Фармакотерапевтична група. Протипухлинні засоби, моноклональні антитіла. Код ATX L01X C18. Показання: Меланома. Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з нерезектабельною або метастатичною меланою. Препарат Кітруда® показаний для ад'ювантної терапії пацієнтів з меланою з ураженням лімфатичного(-их) вузла(-ів) після повної резекції. Недрібноклітинний рак легень. Препарат Кітруда® у комбінації з хіміотерапією пеметрекседом і препаратом платини показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним неплоскоклітинним недрібноклітинним раком легень (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) при відсутності мутацій в гені епідермального фактора росту (EGFR) або кінази анапластичної лімфони (ALK). Препарат Кітруда® у комбінації з карбоплатином та паклітакселом або паклітакселом, зв'язаним з білком, показаний як препарат першої лінії для пацієнтів із метастатичним плоскоклітинним NSCLC. Препарат Кітруда® як монотерапія показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з NSCLC, коли пухлини експресують PD-L1 (Tumor Proportion Score (TPS) $\geq 1\%$), що підтверджено валідованим тестом при відсутності мутацій в гені EGFR або ALK та у разі: III стадії, якщо пацієнтам не показана хірургічна резекція або остаточна хіміопроменева терапія, або метастатичного захворювання. Препарат Кітруда® як монотерапія показаний для лікування пацієнтів із метастатичним NSCLC у разі, коли пухлини експресують PD-L1 (TPS $\geq 1\%$), що підтверджено валідованим тестом, у разі прогресування захворювання під час або після платиновмісної хіміотерапії. Для пацієнтів з EGFR або ALK геномними 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 хіміотерапії на основі платини і принаймні ще однієї попередньої лінії терапії. Плоскоклітинний рак голови та шиї. Препарат Кітруда® у комбінації з платиною та фторурацилом (ФУ) показаний як терапія першої лінії для пацієнтів з метастатичним або нерезектабельним, рецидивуючим плоскоклітинним раком голови та шиї (Head and Neck Squamous Cell Cancer, HNSCC). Препарат Кітруда® як монотерапія показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним або нерезектабельним, рецидивуючим HNSCC, коли пухлини експресують PD-L1 (Combined Positive Score (CPS) ≥ 1), що підтверджено валідованим тестом. Препарат Кітруда® показаний як монотерапія для лікування пацієнтів з рецидивуючим чи метастатичним HNSCC, що прогресує при проведенні чи після проведення хіміотерапії з препаратами платини. Класична лімфома Ходжкіна. Препарат Кітруда® показаний для лікування дорослих і дітей зі стійкою до лікування класичною лімфою Ходжкіна (Classical Hodgkin Lymphoma, cHL) або при виникненні рецидиву після 3 або більше ліній терапії. Первинна медіастинальна В-крупноклітинна лімфома. Препарат Кітруда® показаний для лікування дорослих та дітей із рефрактерною первинною медіастинальною В-крупноклітинною лімфою (Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma, PMBCL) або при її рецидиві після проведення 2 або більше ліній попередньої терапії. Обмеження застосування: препарат Кітруда® не рекомендується для лікування пацієнтів з PMBCL, які потребують термінової циторедуктивної терапії. Уротеліальна карцинома. Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з місцевою прогресуючою або метастатичною уротеліальною карциною, яким не показана цисплатиновмісна хіміотерапія та коли пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 10), що підтверджено валідованим тестом, або пацієнтів, яким не підходить будь-яка платиновмісна хіміотерапія, незалежно від статусу експресії білка PD-L1. Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з місцевою прогресуючою або метастатичною уротеліальною карциною, у яких захворювання прогресувало при проведенні чи після завершення платиновмісної хіміотерапії, або протягом 12 місяців неад'ювантної чи ад'ювантної платиновмісної хіміотерапії. Рак з високою мікросателітною нестабільністю. Препарат Кітруда® показаний для лікування дорослих і дітей з нерезектабельним або метастатичним раком з високою мікросателітною 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 місцевою прогресуючою або метастатичною аденокарциною шлунка або гастроєзофагеального з'єднання, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1), що підтверджено валідованим тестом, а захворювання прогресує під час або після проведення двох або більше курсів хіміотерапії, що включають фторпіримідин або платину, і терапії, спрямованої на білок HER2/неу. Рак шийки матки. Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів із рецидивним або метастатичним раком шийки матки у разі прогресування цього захворювання під час або після хіміотерапії, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1), що підтверджено валідованим тестом. Гепатоцелюлярна карцинома. Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів із гепатоцелюлярною карциною (Hepatocellular Carcinoma, HCC), яким раніше проводили лікування сорафенібом. Карцинома клітин Меркеля. Препарат Кітруда® показаний для лікування дорослих і дітей із рецидивуючою місцевою поширеною або метастатичною карциною клітин Меркеля (Merkel Cell Carcinoma, MCC). Нирково-клітинний рак. Препарат Кітруда® у комбінації з акситинібом показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з прогресуючим нирково-клітинним раком (Renal Cell Carcinoma, RCC). Протипоказання. Тяжка гіперчутливість до діючої речовини (пембrolізумаб) або будь-якої допоміжної речовини препарату (див. розділ «Склад»). Термін придатності. Невідкритий флакон: 2 роки. Після приготування розчину для інфузій: з мікробіологічної точки зору, розведений препарат слід використати негайно та одноразово. Розведений розчин не можна заморожувати. Якщо розчин не використаний негайно, хімічна та фізична стабільність при використанні препарату Кітруда® була продемонстрована протягом 24 годин при температурі від 2 до 8 °C. Таке 24-годинне утримання може включати до 6 годин зберігання при кімнатній температурі (не вище 25 °C). При зберіганні у холодильнику перед застосуванням флакони I/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 заморожувати. 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 пембrolізумабу. По 1 флакону з препаратом в картонній коробці. Категорія відпуску. Зарецептом. Виробник. Шерінг-Плау Лабо Н. В., Бельгія/Schering-Plough Labo NV, Belgium. Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Індустріепарк 30, Хейст-оп-ден-Берг, 2220, Бельгія/Industriepark 30, Heist-op-den-Berg, 2220, Belgium. Реєстраційне посвідчення: UA/16209/01/01.

1. Дивись повну інструкцію для медичного застосування препарату Кітруда®.

Перед застосуванням будь-якого лікарського засобу, згаданого в цьому матеріалі, будь ласка, ознайомтесь 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 сфери охорони здоров'я. Для розповсюдження/демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів. Для розміщення в спеціалізованих медичних виданнях. 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. www.msd.ua.

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

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

Матеріал виготовлений: березень 2021. Матеріал придатний до: вересень 2021.

Згадані препарати є торговими марками відповідних власників.

