Здоров'я України
Видавничий дім

Здоров'я нації – добробут держави

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

ISSN 2521-1137

www.health-ua.com

Онкологія
Гематологія
Хіміотерапія

№ 6 (73)
2021 р.
12 000 примірників*
Передплатний індекс 37634

Клінічна практика

Неметастатичний кастраційно-резистентний рак передміхурової залози у практиці українських лікарів

Читайте на сторінці **12**

Член-кореспондент НАМН України
Едуард Стаховський

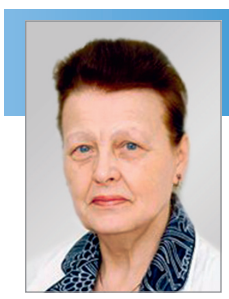
Мовембер-2021: актуальні питання сучасної онкоурології

Читайте на сторінці **30**

Доктор медичних наук, професор
Олексій Ковальов

Новітні технології у лікуванні пухлин голови та шиї

Читайте на сторінці **19**



Доктор медичних наук, професор
Лідія Болгова

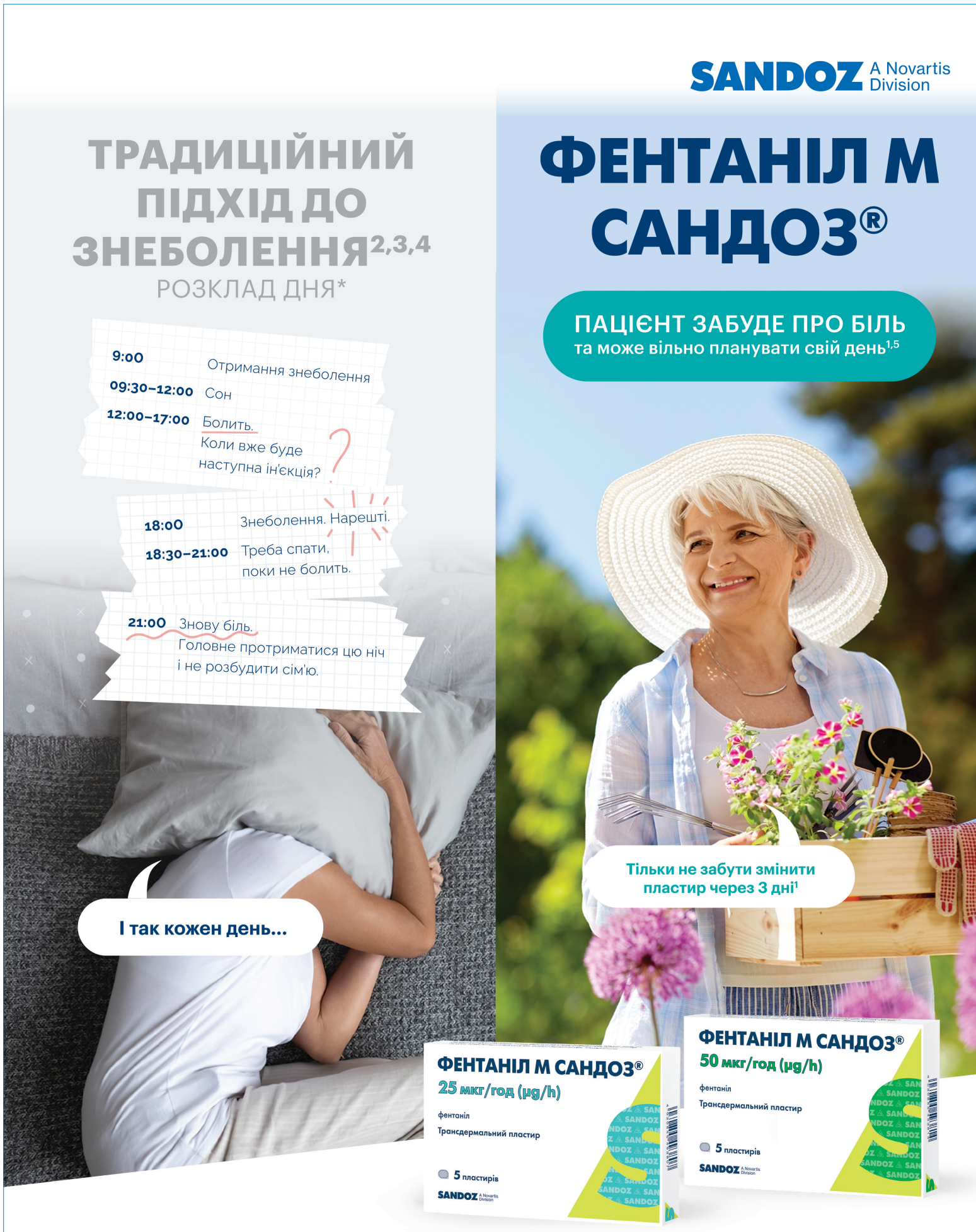
Чому рак легені діагностують на пізніх стадіях розвитку

Читайте на сторінці **24**

Кандидат медичних наук
Богдан Борисюк

Імунотерапія недрібноклітинного раку легені у монорежимі: нові досягнення

Читайте на сторінці **50**



* Приклад можливого розпорядку дня пацієнта, який страждає на тяжкий хронічний біль. 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Фентаніл М Сандоз®. 2. Під традиційним мається на увазі призначення НПЗП та ін'єкційних форм наркотичних анальгетиків. 3. НЕКОНТРОЛЬОВАНИЙ БІЛЬ - 2016: ЩО ЗМІНИЛОСЬ? Доповідь правозахисних організацій. http://library.khpg.org/index.php?id-1520317313. 4. Мається на увазі пацієнт з тяжким хронічним болем. 5. Мається на увазі, що знеболення триває 72 години згідно з інструкцією для медичного застосуванння Фентаніл М Сандоз®.

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу Фентаніл М Сандоз®.
Склад: діюча речовина: fentanyl; 1 пластир зі швидкістю вивільнення фентанілу 25 мкг/год. або 50 мкг/год містить фентанілу 5,78 мг або 11,56 мг. **Лікарська форма.** Трансдермальний пластир. **Фармакотерапевтична група.** Аналгетики. Опіоїди. Похідні фенілпіперидину. Код АТХ N02A B03. **Показання.** Лікування тяжкого хронічного болю у дорослих пацієнтів, які потребують безперервного тривалого застосування опіоїдів. Довготривала терапія тяжкого хронічного болю у дітей віком від 2 років, які отримують лікування опіоїдними анальгетиками. **Протипоказання.** Відома гіперчутливість до фентанілу або до будь-якого компонента пластиру. Для детальної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. **Діти.** Фентаніл М САНДОЗ® не слід застосовувати дітям до 2 років. **Побічні реакції.** Найчастіше (≥ 10%% випадків), були: нудота, блювання, запор, сонливість, запаморочення, головний біль і безсоння. **Термін придатності.** 2 роки. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. Гексал АГ. Індустріштрассе 25, 83607 Хольцкірхен, Німеччина. РП № UA/10842/01/02; UA/10842/01/01

Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції. Для більш детальної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсультуватись з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допормогою сайту: +380 (44) 389 39 30 (вартість дзвінків згідно з тарифами вашого оператора зв'язку), drugs_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua. ТОВ «Сандоз Україна», м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літ. Г).

Інформація для спеціалістів охорони здоров'я.

3-04-ФЕН-РЕЦ-0921

Інформація для лікарів. Розповсюджується на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

*Загальний наклад із 15.08.2014 р.

Тематичний номер

КІТРУДА®

(пембролізумаб, МСД) 100 мг

БІЛЬШЕ ТЕРАПЕВТИЧНИХ МОЖЛИВОСТЕЙ

Меланома

- 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 Carcinona, MCC).

Недрібноклітинний рак легень

- У комбінації з хіміотерапією пеметрекседом і препаратом платини показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним неплоскоклітинним недрібноклітинним раком легень (НДРЛ) при відсутності мутацій в гені епідермального 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 ≥ 1%), що підтверджено валідованим тестом, у разі прогресування захворювання під час або після платиновмісної хіміотерапії. Для пацієнтів з EGFR або ALK геномними аберраціями, 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 (≥ 1%), що підтверджено валідованим тестом при відсутності мутацій в гені EGFR або ALK та у разі:
  - III стадії, якщо пацієнтам не показана хірургічна резекція або остаточна хіміопроменева терапія, або
  - метастатичного захворювання.
- Лікування пацієнтів з метастатичним дрібноклітинним раком легень з прогресуванням захворювання під час або після хіміотерапії на основі платини і принаймні ще однієї попередньої лінії терапії.

Плоскоклітинна карцинома шкіри

- Показаний для лікування пацієнтів з рецедивуючою або метастатичною плоскоклітинною карциномою шкіри (cutaneous squamous cell carcinoma, cSCC), яка не піддається хірургічному чи променевому лікуванню.

Класична лімфома Ходжкіна

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

Рак шлунку

- Для лікування пацієнтів з рецидивуючою місцево прогресуючою або метастатичною аденокарциномою шлунка або гастроезофагеального 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.

Гепатоцелюлярна карцинома

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

Рак з високою мікросателітною нестабільністю або дефіцитом механізмів репарації

- 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 (mismatch repair deficient, dMMR):
- 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.

Висока мікросателітна нестабільність або дефіцит механізмів репарації у пацієнтів з колоректальним раком

- Препарат Кітруда® показаний для першої лінії терапії у пацієнтів з нерезектабельним або метастатичним колоректальним раком (colorectal cancer, CRC) з високою мікросателітною нестабільністю (MSI-H) або дефіцитом механізмів репарації (dMMR).

Плоскоклітинний рак голови та шиї

- 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.
- Показаний як монотерапія для лікування пацієнтів з рецидивуючим чи метастатичним HNSCC, що прогресує при проведенні чи після проведення хіміотерапії з препаратами платини.

Нирково-клітинний рак

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

Уротеліальна карцинома

- 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.

Рак шийки матки

- 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.

Рак з високим мутаційним навантаженням пухлини

- Показаний для лікування дорослих та дітей з нерезектабельними або метастатичними солідними пухлинами з високим мутаційним навантаженням (tumor mutational burden-high (TMB-H)) [≥10 мутацій на 1 мегабазу (мут/Мб)], що підтверджено валідованим тестом, у яких прогресування спостерігалося після попереднього лікування і для яких відсутні задовільні альтернативні варіанти лікування.

Первинна медіастинальна В-крупноклітинна лімфома

- 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.

Показання для дорослих: додаткова схема дозування 400 мг кожні 6 тижнів

- Показаний до застосування в додатковій рекомендованій дозі 400 мг кожні 6 тижнів при всіх схвалених показаннях для дорослих.
- Це показання визначено на підставі фармакокінетичних даних взаємозв'язку впливу на ефективність та безпеку. Подальше схвалення цього дозування може залежати від перевірки та опису клінічної користі у підтвердних дослідженнях.

КІТРУДА®

(пембролізумаб, МСД) 100 мг

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 triall. Lancet. 2016; 387 (10027): 1540–1550. **4.** Martin Reck, M.D., Ph.D., Delvys Rodríguez-Abreu, M.D., Andrew G. Robinson, M.D., et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2016; 375: 1823–1833. **5.** Leena Gandhi, M.D., Ph.D., Delvys Rodríguez-Abreu, M.D., Shirish Gadgeel, 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., Piha-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-L 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., Burtness B., Mehra R. et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. Lancet Oncol. 2016 Jul; 17 (7): 956–965. **10.** Chen R., Zinzani P.L., Fanale M.A. et al. Phase II Study of the Eöcacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphom. 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. Assessed: 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 Eöcacy 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.

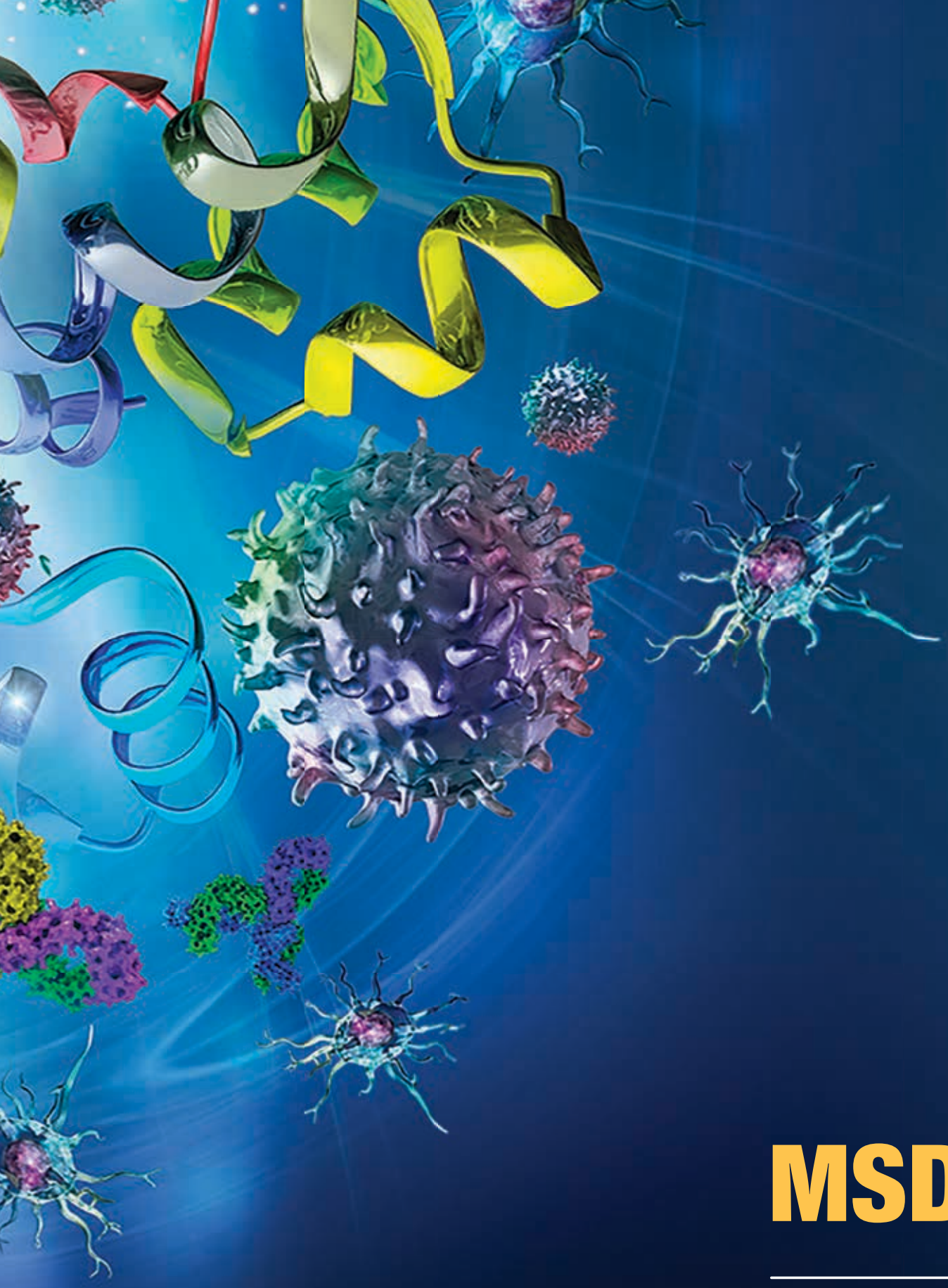
Кітруда® (KEYTRUDA®)

Склад. *Діюча речовина:* pembrolizumab; 1 мл концентрату містить 25 мг пембролізумабу; 1 флакон (4 мл) концентрату містить 100 мг пембролізумабу. **Лікарська форма.** Концентрат для розчину для інфузій. **Фармакотерапевтична група.** Протипухлинні засоби, моноклональні антитіла. Код АТХ L01X C18. **Показання.** *Меланома:* лікування пацієнтів з нерезектабельною або метастатичною меланомою, для ад'ювантної терапії пацієнтів з меланомою з ураженням лімфатичного(-их) вузла(-ів) після повної резекції. *Недрібноклітинний рак легень:* у комбінації з хіміотерапією пеметрекседом і препаратом платини як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним неплоскоклітинним недрібноклітинним раком легень при відсутності мутацій в гені епідермального фактора росту (EGFR) або кінази анапластичної лімфоми, у комбінації з карбоплатином та паклітакселом або паклітакселом, зв'язаним з білком, показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним плоскоклітинним NSCLC, як монотерапія як препарат першої лінії для пацієнтів з NSCLC, коли пухлини експресують PD-L1 [(TPS) ≥ 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, як монотерапія; для лікування пацієнтів з метастатичним NSCLC у разі, коли пухлини експресують PD-L1 (TPS ≥ 1%), у разі прогресування захворювання під час або після платиновмісної хіміотерапії. Для пацієнтів з EGFR або ALK геномними абераціями – після прогресії на таргетній терапії у відповідності зі стандартами терапії зазначених аберацій. *Дрібноклітинний рак легень:* для 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. *Плоскоклітинний рак голови та шиї:* у комбінації з платиною та фторурацилом як терапія першої лінії для пацієнтів з метастатичним або нерезектабельним, рецидивуючим плоскоклітинним раком голови та шиї. як монотерапія, як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним або нерезектабельним, рецидивуючим HNSCC, коли пухлини експресують PD-L1 [(CPS) ≥ 1], як монотерапія для лікування пацієнтів з рецидивуючим чи метастатичним HNSCC, що прогресує при проведенні чи після проведення хіміотерапії з препаратами платини. *Класична лімфома Ходжкіна:* для лікування дорослих і дітей зі стійкою до лікування класичною лімфомою Ходжкіна або при виникненні рецидиву після 3 або більше ліній попередньої терапії. *Первинна медіастинальна В-крупноклітинна лімфома:* для лікування дорослих та дітей із рефрактерною первинною медіастинальною В-крупноклітинною лімфомою або при її рецидиві після проведення 2 або більше ліній попередньої терапії. *Уротеліальна карцинома:* для лікування пацієнтів з місцево прогресуючою або метастатичною уротеліальною карциномою, яким не показана цисплатиновмісна хіміотерапія та коли пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 10), або пацієнтів, яким не підходить будь-яка платиновмісна хіміотерапія, незалежно від статусу експресії білка PD-L1, для лікування пацієнтів з місцево прогресуючою або метастатичною уротеліальною карциномою, у яких захворювання прогресувало при проведенні чи після завершення платиновмісної хіміотерапії, або протягом 12 місяців неоад'ювантної чи ад'ювантної платиновмісної хіміотерапії, для лікування пацієнтів з раком сечового міхура високого ризику без проростання у м'язову стінку при неефективності терапії БЦЖ з карциномою in situ з папілярними пухлинами або без них, які не підлягають (або не згодні на) проведення цистектомії. *Рак з високою мікросателітною нестабільністю або дефіцитом механізмів репарації:* для лікування дорослих і дітей з нерезектабельним або метастатичним раком з високою мікросателітною нестабільністю 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. *Висока мікросателітна нестабільність або дефіцит механізмів репарації у пацієнтів з колоректальним раком:* для першої лінії терапії у пацієнтів з нерезектабельним або метастатичним колоректальним раком з високою мікросателітною нестабільністю або дефіцитом механізмів репарації. *Рак шлунку:* для лікування пацієнтів з рецидивуючою місцево прогресуючою або метастатичною аденокарциномою шлунка або гастроезофагеального з'єднання, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1), 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. *Езофагеальний рак:* для лікування пацієнтів з рецидивуючим місцево прогресуючим або метастатичним плоскоклітинним езофагеальним раком, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 10), з прогресуванням захворювання після однієї або декількох попередніх ліній системної терапії. *Рак шийки матки:* для лікування пацієнтів з рецидивуючим або метастатичним раком шийки матки у разі прогресування цього захворювання під час або після хіміотерапії, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1). *Гепатоцелюлярна карцинома:* для лікування пацієнтів з гепатоцелюлярною карциномою (hepatocellular carcinoma, HCC), яким раніше проводили лікування сорафенібом. *Карцинома клітин Меркеля:* для лікування дорослих і дітей з рецидивуючою місцево поширеною або метастатичною карциномою клітин Меркеля *Нирково-клітинний рак:* у комбінації з акситинібом показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з прогресуючим нирково-клітинним раком. *Рак з високим мутаційним навантаженням пухлини:* для лікування дорослих та дітей з нерезектабельними або метастатичними солідними пухлинами з високим мутаційним навантаженням у яких прогресування спостерігалося після попереднього лікування і для яких відсутні задовільні альтернативні варіанти лікування. *Плоскоклітинна карцинома шкіри:* для лікування пацієнтів з рецидивуючою або метастатичною плоскоклітинною карциномою шкіри, яка не піддається хірургічному чи променевому лікуванню. **Показання для дорослих.** 200 мг кожні 3 тижні або 400 мг кожні 6 тижнів при всіх схвалених показаннях для дорослих. **Протипоказання.** Тяжка гіперчутливість до діючої речовини (пембролізумаб) або будь-якої допоміжної речовини препарату. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Офіційні дослідження фармакокінетичної взаємодії інших лікарських засобів із пембролізумабом не проводилися. Оскільки пембролізумаб виводиться з системи кровообігу за допомогою катаболізму, метаболічні взаємодії з іншими препаратами не очікуються. **Передозування.** Немає інформації про передозування препарату Кітруда®. **Особливості застосування.** Імуноопосередковані побічні реакції, включаючи серйозні та летальні випадки, спостерігалися у пацієнтів, які отримували препарат Кітруда®. Імуноопосередковані побічні реакції можуть виникати під час або після припинення лікування. Імуноопосередкований пневмоніт, імуноопосередкований коліт, імуноопосередкований гепатит, надниркова недостатність, гіпофізит, порушення функції щитовидної залози, цукровий діабет 1 типу, імуноопосередкований нефрит і порушення функції нирок. Тяжкі шкірні реакції: бульозний пемфігоїд. *Побічні реакції, пов'язані з проведенням інфузії:* застосування у період вагітності або годування груддю. препарат Кітруда® може негативно впливати на плід при застосуванні вагітним жінкам. Немає даних щодо наявності пембролізумабу ні в тваринному, ні в грудному молоці, ні щодо його впливу на дитину, що отримує годування, ні на продукування молока. **Термін придатності.** Невідкритий флакон – 2 роки. Після приготування розчину для інфузій – з мікробіологічної точки зору, розведений препарат слід використати негайно та одноразово. **Умови зберігання.** Зберігати в холодильнику при температурі від 2 до 8 °С. 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. **РП:** UA/16209/01/01 (Наказ МОЗ № 1819 від 27.08.2021). *Термін дії РП:* з 01.08.2017 по 01.08.2022. **Дата останнього перегляду** 08.07.2021 р.

MSD
MSD Oncology

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

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. Згадані препарати є торговими марками відповідних власників. Для повідомлення про небажані явища при застосуванні лікарських засобів компанії МСД, зателефонуйте нам +38 044 393 74 80 або напишіть на pharmacovigilance.ukraine&cis@merck.com. Якщо у Вас виникли питання з медичної інформації про продукцію компанії МСД, напишіть нам на medinfo@merck.com.
Матеріал призначений виключно для фахівців сфери охорони здоров'я. Для розповсюдження/демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів, для розміщення в спеціалізованих медичних виданнях, для розповсюдження електронною поштою. Матеріал затверджений: жовтень 2021. Матеріал придатний до: жовтень 2023. UA-KEY-00208



MSD

ПЕРЕКОНЛИВА НАУКА
ІМУНООНКОЛОГІЯ:
ІДЕЇ, ЩО СТАЛИ РІШЕННЯМИ

MSD Oncology

**безперервний рух
в наукових досягненнях**

Матеріал призначений виключно для фахівців сфери охорони здоров'я. Ця інформація надана за підтримки компанії МСД.
Для розповсюдження/демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів. Для розміщення в спеціалізованих медичних виданнях.
Якщо у Вас виникли питання з медичної інформації про продукцію компанії МСД, напишіть нам на medinfo@merck.com

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

Матеріал затверджений: вересень 2021
Матеріал дійсний до: вересень 2023
UA-KEY-00207

Імунотерапія при неоперабельній меланомі III-IV стадії

4 листопада стартував другий модуль Школи імуноонкології, темою якого стала імунотерапія при неоперабельній меланомі III стадії та меланомі IV стадії. Цей проєкт став першою онлайн-школою з сучасної онкології, учасники якої мають можливість інтерактивної участі, живого спілкування, розгляду клінічних випадків, ознайомлення з досвідом практичного застосування імунотерапії та постійного доступу до останніх світових новин і рекомендацій з лікування та діагностики онкологічних захворювань.

Про імунотерапію неоперабельної меланоми III стадії розповів **онкохірург, співробітник науково-дослідного відділення онкоортопедії, пухлин шкіри та м'яких тканин Національного інституту раку (м. Київ), кандидат медичних наук Василь Васильович Остафійчук.**

– За даними реєстру GLOBOCAN, глобальної програми зі статистики раку, у 2020 р. було зафіксовано 324 653 нових випадки меланоми шкіри та 57 043 випадків смерті від цього злоякісного новоутворення. У структурі захворюваності на рак меланома шкіри посідає 17-те місце, а у структурі смертності – 22-ге. За даними Національного канцер-реєстру, у 2019 р. на меланому хворіло 3008 людей та померло 877 осіб. Співвідношення кількості смертей із кількістю нових випадків меланоми в Україні складає 29,16%, що значно перевищує такий показник у світі.

Останнім часом спектр опцій лікування метастатичної меланоми значно розширився. Так, до основного хірургічного методу поступово додано променеву, хіміотерапію, а згодом і стереотаксичну радіохірургію, яка свого часу стала проривом у лікуванні хворих на меланому, зокрема із метастазами у головному мозку. Сьогодні включення пацієнтів у клінічні дослідження залишається пріоритетом, особливо у країнах із низьким рівнем економічного розвитку, та дозволяє отримувати лікування із використанням новітніх методів. Такими методами є імунотерапія, яка передбачає використання блокаторів білка програмованої клітинної смерті 1 (PD-1; пембролізумаб та ніволумаб) та цитотоксичного Т-лімфоцитасоційованого антигену 4 (CTLA-4; іпілімумаб), а також таргетна терапія інгібіторами BRAF-кінази (вемурафеніб, дабрафеніб) як у монорежимі, так і в комбінації з інгібіторами MEK-кінази (кобіметиніб, траметиніб).

За рекомендаціями Національної онкологічної мережі США (NCCN, 2021) та Європейського товариства медичної онкології (ESMO, 2019), імуно- та таргетна терапія є основними варіантами лікування пацієнтів із неоперабельною меланомою III та IV стадії.

Алгоритм вибору першої лінії лікування пацієнтів із неоперабельною меланомою III та IV стадії без мутації *BRAF* V600 передбачає призначення імунотерапії. Для хворих із мутацією *BRAF* V600 за умови повільного прогресування пухлини та її невеликого об'єму як перша лінія рекомендоване застосування інгібітору PD-1 пембролізумабу **(Кітруда®).** Водночас при високому пухлинному навантаженні, високому рівні лактатдегідрогенази та швидкому агресивному перебігу захворювання у першій лінії слід надати перевагу таргетній терапії.

У вересні 2021 р. на конгресі ESMO було представлено результати рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження III фази MASTERKEY-265. У ньому було продемонстровано відсутність переваги використання комбінації пембролізумабу з онколітичними вірусами порівняно з монотерапією пембролізумабом (H.J. Gogas et al., 2021).

Ефективність застосування інгібітору імунних контрольних точок пембролізумабу у пацієнтів із вказаною патологією підтверджена у дослідженнях KEYNOTE-001, -002 та -006. Використання пембролізумабу у дослідженні Ib фази KEYNOTE-001 дозволило досягти об'єктивної відповіді (ОВ) у 41% пацієнтів і контролю захворювання у 65%, а при його застосуванні у першій лінії лікування – у 52 та 72% відповідно (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 іпілімумабом (3 мг/кг через кожні 3 тижні, всього 4 введення), пембролізумаб забезпечував тривалу 5-річну загальну виживаність (ЗВ) у першій та другій лініях терапії. Так, у групі пембролізумабу вдалося досягти 5-річної ЗВ 32,7 міс порівняно з 15,9 міс у групі іпілімумабу. Близько 40% пацієнтів групи пембролізумабу залишалися живими після 5 років лікування, тоді як у групі іпілімумабу – 31%. Аналіз результатів дослідження KEYNOTE-006 свідчить, що попередня таргетна терапія інгібіторами BRAF-кінази знижує ефективність пембролізумабу й іпілімумабу на 21%. ОВ на лікування досягла 42% у групі пембролізумабу та лише 17% у групі іпілімумабу, а її частота була вищою у раніше не лікованих пацієнтів (46%), ніж у пацієнтів, які отримували другу лінію терапії (C. Robert et al., 2019).

На цьогорічному конгресі Товариства з вивчення меланоми були представлені дані щодо 7-річної виживаності пацієнтів із поширеною меланомою у рамках клінічного дослідження III фази KEYNOTE-006. Результати показали, що пембролізумаб продовжує забезпечувати виживаність порівняно з іпілімумабом незалежно від BRAF-статусу та несприятливих прогностичних характеристик, таких як високий рівень лактатдегідрогенази, великий розмір пухлини або наявність метастазів у мозку. Ефективність пембролізумабу зберігається навіть після припинення терапії та при повторному його призначенні. 85% пацієнтів із повною відповіддю на лікування, 82% пацієнтів із частковою відповіддю та 40% зі стабілізацією стану після 2-річного прийому пембролізумабу залишалися живими зі збереженням раніше досягнутої відповіді (C. Robert et al., 2019).

У когортному дослідженні Ib фази KEYNOTE-029 призначення стандартної дози пембролізумабу у комбінації з іпілімумабом у зниженій дозі (1 мг/кг через кожні 3 тижні, 4 цикли) дозволило досягнути 3-річної виживаності без прогресування 59,1% та 3-річної ЗВ 73,4% (M.S. Carlino et al., 2020).

Таким чином, застосування пембролізумабу у дослідженні Ib фази KEYNOTE-001 дозволило отримати ОВ у 41% пацієнтів та контроль захворювання у 65%, а його використання у першій лінії лікування – у 52 та 72% відповідно (O. Hamid et al., 2019). Частота повної відповіді у разі призначення пембролізумабу в першій лінії терапії становила 17% (C. Robert et al., 2019). Імунотерапія з використанням інгібітору PD-1 пембролізумабу **(Кітруда®)** збільшує ЗВ у пацієнтів із поширеною меланомою незалежно від лінії лікування. Так, 5-річна ЗВ у загальній популяції склала 34%, а у раніше не лікованих осіб – 41% у дослідженні KEYNOTE-001 (O. Hamid et al., 2019) та 43% у дослідженні KEYNOTE-006 (C. Robert et al., 2019). У більшості пацієнтів протипухлинна активність пембролізумабу зберігається навіть після припинення терапії та при повторному її призначенні. Загальна частота побічних явищ 3-4 ступеня, зумовлених прийомом цього препарату, була відносно невеликою – 17% (O. Hamid et al., 2019).

Представимо клінічний випадок із власної практики із застосуванням пембролізумабу.

Клінічний випадок

Пацієнтка, 1963 р.н., у червні 2003 р. звернулася зі скаргами на пухлину шкіри IV пальця лівої нижньої кінцівки.

23 червня 2003 р. проведено висічення пухлини шкіри з екзартикуляцією IV пальця лівої ноги. За даними біопсії – поверхнева меланома шкіри товщиною 1,3 мм за Бреслоу без звиразкування.

Діагноз: меланома шкіри IV пальця лівої ноги pT2aN0M0, стадія IB, клінічна група 2.

Було обрану тактику спостереження, яке тривало впродовж 5 років.

Пацієнтка звернулася по допомогу у Національний інститут раку у лютому 2021 р. після перенесеного COVID-19, коли відмітила появу вузлових новоутворень на лівому плечі, грудній клітці справа, поперековій і сідничній ділянках, пухлину м'яких тканин лівої гомілки та рецидив пухлини в культі IV пальця лівої стопи.

22 березня 2021 р. під час проведення комп'ютерної томографії (КТ) у верхньому внутрішньому квадранті молочної залози було виявлено новоутворення неоднорідної щільності, з чіткими локально нерівними контурами, умовними розмірами 25×20×21 мм, яке прилягало до великого грудного м'яза. У підшкірній жировій клітковині внутрішніх відділів верхньої третини лівого плеча зафіксовано вузлове новоутворення діаметром 8 мм із неоднорідним накопиченням контрастної речовини. Аналогічне вузлове новоутворення діаметром до 4,5 мм було виявлено у прилеглих до жирової клітковини бічних відділах грудної клітки зліва, трохи нижче від аксилярної ділянки.

Діагноз: меланома шкіри IV пальця лівої стопи (2003); стан після хірургічного лікування, рецидив, метастазування у м'які тканини лівої гомілки, грудної клітки справа, поперекової та сідничної ділянок та лівого плеча pT2aN0M0, стадія IB, клінічна група 2 (pT2aN0M1, стадія IV, клінічна група 2).

16 квітня 2021 р. проведена ексцизійна біопсія пухлини м'яких тканин лівого плеча й отримано гістологічний висновок: метастаз безпігментної меланоми; S-100 (DACO, поліклональні) – позитивна резекція в клітинах пухлини; SOX-10 (Cell Marque, клон EP268) – позитивна резекція в клітинах пухлини; Melan A (DACO, клон A103) – позитивна резекція в клітинах пухлини; тирозиназа (DACO, клон T311) – позитивна реакція в клітинах пухлини.

Молекулярно-генетичне дослідження дало змогу виявити наявність мутації *BRAF* V600.

Пацієнтці запропоновано терапію пембролізумабом **(Кітруда®)** у дозі 200 мг через кожні 3 тижні. Після 3 курсів прийому пембролізумабу у травні 2021 р. під час проведення контрольної КТ було виявлено повне клінічне регресування пухлини у післяопераційному рубці культі IV пальця лівої ноги, у м'яких тканинах, грудній клітці справа, поперековій і сідничній ділянках. Загалом було проведено 8 курсів імунотерапії зі збереженням досягненої відповіді на лікування.

Клінічний онколог Лікарні ізраїльської онкології LISOD (м. Київ) Максим Сергійович Єрмаков також представив слухачам клінічний випадок лікування пацієнтки з меланомою.

Клінічний випадок

Пацієнтка, 1944 р.н., у травні 2016 р. звернулася зі скаргами на наявність новоутворення шкіри спини.

18 травня 2016 р. проведено оперативне лікування та ексцизійну біопсію пухлини шкіри спини. За даними біопсії – поліпоїдна форма злоякісної вузлової меланоми шкіри, IV рівень інвазії за Кларком, товщиною 12 мм за Бреслоу, зі звиразкуванням.

Діагноз: меланома шкіри спини pT4b, cN0M0, стадія IIC.

У червні того ж року було виконано резекцію з розширеними краями та біопсію сторожового лімфатичного вузла. За даними біопсії – післяопераційний рубець без ознак резидуальної меланоми, 11 лімфатичних вузлів без ознак метастатичного ураження.

Діагноз: меланома шкіри спини pT4b, pN0(0/11), cM0, стадія IIC.

У післяопераційний період було призначено курс низькодозової терапії інтерфероном-α2b по 3 млн ОД 3 рази на тиждень впродовж 8 міс.

У березні 2017 р. під час проведення планової КТ було підтверджено вторинне ураження легень, печінки, селезінки, лівої нирки та множинну медіастинальну, заочеревинну лімфаденопатію. Проведене молекулярно-генетичне дослідження виявило наявність мутації *BRAF* V600.

Діагноз: меланома шкіри спини pT4b, pN0(0/11), cM0, стадія IIC. Стан після 8 місяців інтерферонотерапії. Прогресування захворювання. Вторинне ураження легень, печінки, селезінки, лівої нирки та множинна медіастинальна, заочеревинна лімфаденопатія.

Продовження на стор. 6.

Пацієнтці запропоновано розпочати терапію пембролізумабом (**Кітруда®**) у дозі 200 мг через кожні 3 тижні.

Після 3 введень пембролізумабу у травні 2017 р. було проведено контрольну КТ, яка продемонструвала змішану структурну динаміку відомого раніше ураження, що з урахуванням застосування інгібітору контрольних точок могло свідчити про псевдопрогресування (рис. 1).

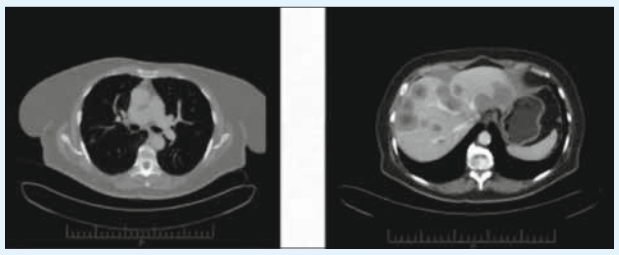


Рис. 1. Контрольна КТ від 29.05.2017 (після 3 введень пембролізумабу)

Під час наступного КТ-контролю, проведеного у серпні 2017 р. після 7 введень пембролізумабу, отримано позитивну динаміку відомого раніше ураження – зменшення ураження легень, печінки, зменшення аденопатії середостіння та заочеревинного простору (рис. 2).

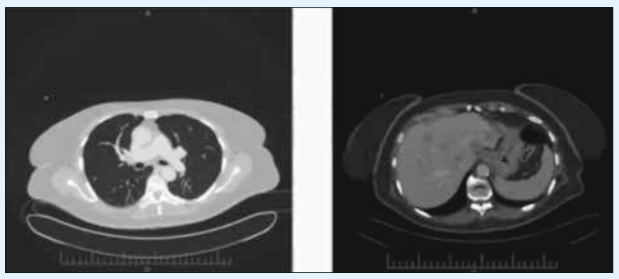


Рис. 2. Контрольна КТ від 28.08.2017 (після 7 введень пембролізумабу)

Після 19 введень пембролізумабу вдалося досягти зникнення більшості вогнищ ураження печінки, зменшення тих, що залишилися, зникнення аденопатії кореня правої легені та зникнення уражень селезінки (рис. 3).

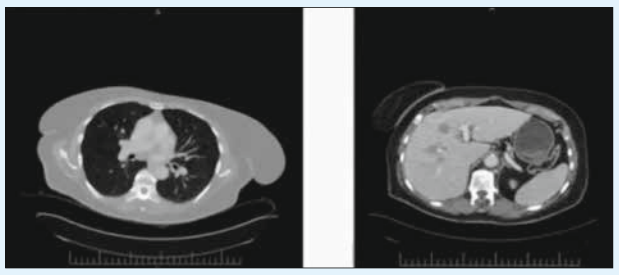


Рис. 3. Контрольна КТ від 08.06.2018 (після 19 введень пембролізумабу)

КТ-контроль, проведений після 35 введень препарату, продемонстрував відсутність рентгенологічних ознак прогресування хвороби (рис. 4).

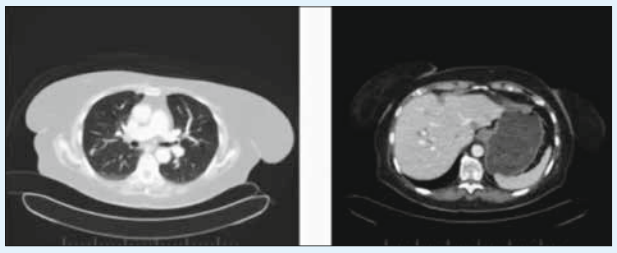


Рис. 4. Контрольна КТ від 06.09.2019 (після 35 введень пембролізумабу)

Лікування було припинене у червні 2020 р. на фоні відсутності рентгенологічних ознак прогресування захворювання після 44 введень пембролізумабу. Позитронно-емісійна комп'ютерна томографія (ПЕТ-КТ), проведена у жовтні 2021 р. після 16-місячної перерви у лікуванні, дала змогу підтвердити відсутність прогресування уражень у грудній клітці, печінці.

Серед побічних явищ, що виникали під час лікування, відзначали нудоту та відсутність апетиту після 4-го по 7-й курс лікування, полінейропатію після 20-го курсу. Проте після перерви лікування на 2,5 міс прояви полінейропатії зникли. Функція щитоподібної залози не порушувалась протягом усього лікування.

Станом на сьогодні пацієнтка працює та веде активний спосіб життя (статус за ECOG 0). На грудень 2021 р. заплановане проведення контрольної ПЕТ-КТ з метою визначення необхідності використання стереотаксичної радіохірургії.

Імунотерапія при неоперабельній меланомі III-IV стадії

Продовження. Початок на стор. 5.

Лікар-рентгенолог, завідувач відділення променевої діагностики Лікарні ізраїльської онкології LISOD (м. Київ), кандидат медичних наук Микола Євгенович Новіков висвітлив особливості оцінювання відповіді на імунотерапію за допомогою методів візуалізації.

– Радіологічне оцінювання відповіді насамперед є спробою об'єктивно визначити реакцію пухлини на терапію. Цей метод оцінювання відповіді широко застосовується як сурогатна кінцева точка у клінічних дослідженнях цитотоксичних хіміотерапевтичних та інших препаратів. Оцінювання ОВ пухлини набуло значного поширення, коли очевидною стала потреба у використанні загальноприйнятих термінів для опису результатів лікування злоякісних пухлин. Так, у 1981 р. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) опублікувала перші настанови щодо критеріїв оцінювання відповіді пухлини, засновані на вимірюванні пухлинного навантаження. Еволюція розуміння біології пухлини, шляхів впливу та лікування стала передумовою еволюції критеріїв оцінювання радіологічної відповіді на терапію.

? Що необхідно для здійснення коректного радіологічного оцінювання?

– Передусім – погодженість часу. Так, важливе значення надається інтервалу між базовою візуалізацією та стартом терапії, який найчастіше не має перевищувати 1 міс, а також кратності й інтервалам між контрольними обстеженнями, які залежно від швидкості «роботи» терапії тривають від 6-8 до 12 тижнів.

Наступним важливим моментом є повнота та повторюваність даних. Зокрема, сюди належить достатній для системного оцінювання обсяг візуалізації, оптимальна для отримання достатньої кількості даних методика дослідження, та вибір такої методики візуалізації, яка дозволить повторно вимірювати візуальні біомаркери.

Важливо пам'ятати, що для коректного повноцінного радіологічного оцінювання необхідна наявність даних усіх етапів оцінювання лінії терапії.

? Які є системи оцінювання, призначені для контрольованих умов клінічних досліджень?

– У 2000 р. вперше були запропоновані критерії оцінювання відповіді солідних пухлин на лікування – RECIST 1.0 (Response evaluation criteria in solid tumours), які у 2009 р. були модифіковані та видані у новій версії – RECIST 1.1. Система оцінювання RECIST 1.1 залишається актуальною і сьогодні, що зумовлено її простотою та повторюваністю, необхідністю лише одновимірних розрахунків, чіткими інструкціями щодо визначень категорій радіологічної відповіді та кореляцією із клінічними кінцевими точками. Проте недоліками системи RECIST 1.1 є те, що вона враховує лише розмір, зокрема лише один лінійний розмір, не враховує гетерогенність пухлинного процесу та розроблена і розрахована для класичної цитотоксичної терапії.

Революція у лікуванні метастатичної меланоми, а саме перехід від цитотоксичної до таргетної та імунотерапії, поява препаратів із новими механізмами дії, нових патернів відповіді, вимагають нових критеріїв оцінювання відповіді, в тому числі й радіологічної.

Сьогодні варіантами відповіді на імунотерапію вважають не лише зменшення розміру пухлини після старту терапії, а й її збільшення із наступним зменшенням чи зникненням, збільшення розміру пухлини після початку терапії із подальшою стабільністю, збільшення кількості помітних пухлин після старту терапії із подальшим зменшенням чи зникненням, а також стабільність усіх уражень без істотної зміни розмірів протягом терапії.

Для оцінювання відповіді на лікування імунопрепаратами у 2009 р. була розроблена система irRC (immune-related Response Criteria), особливості якої зумовлені механізмом дії імунотерапевтичних агентів. Ця система потребує проведення двовимірних вимірювань і підтвердження прогресування через щонайменше 4 тижні. Нові ураження згідно з критеріями irRC не означають прогресування, а враховуються у загальне пухлинне навантаження.

F.S. Hodi та співавт. оцінили взаємозв'язок між ЗВ і найкращою загальною відповіддю на лікування за критеріями irRC та RECIST 1.1 у пацієнтів із поширеною меланомою, які отримували пембролізумаб у дослідженні Ib фази KEYNOTE-001. Медіана ЗВ не була досягнута (95% довірчий інтервал – ДІ – 25,9 – не досягнуто) для пацієнтів із непрогресуючим захворюванням за обома системами критеріїв, становила 22,5 міс (95% ДІ 16,5 – не досягнуто) для пацієнтів із прогресуванням захворювання за RECIST 1.1, але відсутністю прогресування за системою IrRC та 8,4 міс (95% ДІ 6,6-9,9) для пацієнтів із прогресуючим захворюванням за обома системами критеріїв. Ці результати свідчить про те, що відповідно до RECIST 1.1 можна недооцінити користь пембролізумабу приблизно у 15% пацієнтів (F.S. Hodi et al., 2016). Проте недоліками системи irRC стала її громіздкість, особливо порівняно з RECIST 1.1, що зумовило спробу їх об'єднання та створення у 2013 р. критеріїв оцінювання відповіді солідних пухлин на імунотерапію – irRECIST. Система irRECIST передбачає проведення одновимірних вимірювань, підтвердження прогресування здійснюється через щонайменше 4 тижні, а нові ураження автоматично не означають прогресування, а враховуються у загальне пухлинне навантаження.

Дослідження демонструють високу конкордантність одно- та двовимірних вимірювань при визначенні категорії відповіді, без різниці часу до прогресування. Варіабельність одновимірних вимірювань є вдвічі меншою, а зменшення кількості вимірювань уражень – безпечним (M. Nishino et al., 2013).

Модифікація irRECIST відбулася у 2017 р., коли була створена система iRECIST. Система iRECIST передбачає проведення одновимірних вимірювань, підтвердження прогресування здійснюється через 4-8 тижнів, нові ураження автоматично не означають прогресування, виділені окремі категорії «непідтверджене прогресування» та «підтверджене прогресування» (L. Seymour et al., 2017).

Таким чином, радіологічне прогресування захворювання потребує підтвердження при повторному дослідженні, а поява нових уражень не означає радіологічне прогресування захворювання. Головними викликами для радіологічного оцінювання залишаються псевдопрогресування, гіперпрогресування й імунні побічні реакції.

Необхідно пам'ятати, що при особливо активній імунній відповіді пухлинні вогнища іноді можуть значно інфільтруватися імунними і запальними клітинами, внаслідок чого помітно збільшуються розміри метастазів, а також візуалізуються нові вогнища. У цьому випадку, відповідно до критеріїв ВООЗ або RECIST, йтиметься про прогресування захворювання, однак звертає увагу невідповідність клінічної картини формальним критеріям. Це явище отримало назву псевдопрогресування. При імунотерапії метастатичної меланоми псевдопрогресування зустрічається із частотою близько 10%.

Про гіперпрогресування свідчитиме значне збільшення пухлинного навантаження після початку імунотерапії. Для гіперпрогресування характерний удвічі більший приріст пухлинного навантаження порівняно з таким при прогресуванні на тлі попередньої лінії лікування. При цьому частіше спостерігається збільшення раніше наявних пухлин, ніж поява нових.

Що стосується імунно-індукованих побічних реакцій, то унікальна для імунопрепаратів токсичність, найімовірніше, має аутоімунне походження. Майже 17% таких явищ матимуть рентгенологічні прояви, частина з яких випереджатиме клінічні. Побічні прояви з боку імунної системи частіше виникають на фоні терапії CTLA-4 та із меншою частотою при застосуванні PD-1 та PD-L1.

Таким чином, радіологічне оцінювання – це спроба об'єктивізації динаміки розвитку пухлинного процесу, а системи радіологічного оцінювання – групи правил і настанов, створених насамперед для контрольованих умов клінічних досліджень. Коректне радіологічне оцінювання потребує дотримання низки умов, а нові способи терапії призводять до нових патернів динаміки пухлинного навантаження, зокрема і патернів радіологічної відповіді. Радіологічне оцінювання – частина комплексного оцінювання стану пацієнта не лише для з'ясування динаміки пухлинного ураження, а й для виявлення побічних реакцій на терапію.

***

Після завершення доповідей відбулася дискусія, під час якої спікери відповідали на запитання учасників школи.

Підготувала ***Ольга Нестеровська***

ЗМІСТ

ОНКОГЕМАТОЛОГІЯ

Інформаційне повідомлення щодо мієлофіброзу 9

Виклики та досягнення у діагностиці та лікуванні дифузної В-великоклітинної лімфоми у світлі останніх рекомендацій Американського товариства гематології
І.А. Крячок, С.В. Клименко, Л.М. Лукавецький та ін. 16-18

Сучасна стратегія ведення пацієнтів із рецидивною і рефрактерною множинною мієломою
С.В. Клименко, Т.В. Каднікова, Н.Л. Глушко 28-29

Сучасні підходи до лікування мієлопроліферативних неоплазій
С.В. Клименко 47

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Паліативна допомога: акцент на знеболюванні
О.П. Брацюнь, Д.В. Дмитрієв, І.І. Лісний та ін. 10-11

Вплив COVID-19 на осіб з гемобластозами й іншими захворюваннями крові 55-56

ОНКОДЕРМАТОЛОГІЯ

Імунотерапія при неоперабельній меланомі III-IV стадії
В.В. Остафійчук, М.С. Єрмаков, М.Є. Новіков 5-6

Інформаційне повідомлення щодо меланоми шкіри 9

Таргетна терапія при неоперабельній чи метастатичній меланомі з мутацією гена *BRAF*
М.М. Кукушкіна, Б.В. Литвиненко 37

ОНКОУРОЛОГІЯ

Неметастатичний кастраційно-резистентний рак передміхурової залози у практиці українських лікарів
О.О. Ковальов, В.П. Стусь, С.В. Головко та ін. 12-13

Науково-практична конференція «Мовембер-2021»
Актуальні питання сучасної онкоурології
Е.О. Стаховський, З.П. Федоренко, А.В. Тимошенко та ін. 30-31

Оптимізація андрогендеприваційної терапії при метастатичному раку передміхурової залози
О.Е. Стаховський 58

Результати фармакоекономічного аналізу застосування нової 6-місячної форми трипторелину в лікуванні хворих на РПЗ в Україні 59

ПЕРЕДПЛАТА НА 2022 РІК!

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Передплатити наше видання ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за каталогом видань України на 2022 рік у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», через регіональні передплатні агентства, через онлайн-сервіс передплати на сайті «Укрпошти» https://peredplata.ukrposhta.ua, а також у редакції за тел. (044) 364-40-28:

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

Передплатний індекс – 37634
Періодичність виходу – 6 разів на рік
Вартість передплати
на 6 місяців – 369,95 грн;
на 12 місяців – 733,90 грн.

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

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

Наша адреса: ТОВ «РЕКЛАМНА АГЕНЦІЯ «МЕДИЧНІ ВИДАННЯ»
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.
Телефон відділу передплати (044) 364-40-28.
E-mail: podpiska@health-ua.com

ПОВІДОМЛЕННЯ
Отримувач платежу: **ТОВ «Рекламна агенція «Медичні видання»**
Код ЄДРПОУ 41031234 П/р UA 063510050000026009643535200
Банк отримувача: АТ «УкрСиббанк» МФО: 351005
Платник: _____ *П.І.Б.*
Поштовий індекс та адреса платника

Вид платежу	Період	Сума
Передплата на «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія» (передплатний індекс – **37634**)	**12 місяців** (2022 р.)	**733,90**

Підпис платника _____ *Дата «____» _____ 20____ р.*
Касир

КВИТАНЦІЯ
Отримувач платежу: **ТОВ «Рекламна агенція «Медичні видання»**
Код ЄДРПОУ 41031234 П/р UA 063510050000026009643535200
Банк отримувача: АТ «УкрСиббанк» МФО: 351005
Платник: _____ *П.І.Б.*
Поштовий індекс та адреса платника

Вид платежу	Період	Сума
Передплата на «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія» (передплатний індекс – **37634**)	**12 місяців** (2022 р.)	**733,90**

Підпис платника _____ *Дата «____» _____ 20____ р.*
Касир

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 метастазів[1].**

Посилання:

1. Інструкція для медичного застосування лікарського препарату Кстанді (РП № UA/14503/01/01). Повний текст інструкції за посиланням: http://www.drlz.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 – неметастатичний кастраційно-резистентний рак передміхурової залози.
**** згідно з даними www.drlz.com.ua станом на травень 2021.

XTD_2021_0004_UA_MAY_2021_Zdorovia Ukrainy_1500

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.

astellas

Є ПРОТИПОКАЗАННЯ. ПЕРЕД ПРИЗНАЧЕННЯМ ОЗНАЙОМТЕСЯ З ІНСТРУКЦІЄЮ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

Кстанді
ензалутамід

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ КСТАНДІ

Склад. Діюча речовина: ензалутамід; 1 капсула містить 40 мг ензалутаміду;
допоміжні речовини: каприлокапроїлмакроголгліцериди, бутилгідроксианізол (Е320), бутилгідрокситолуол (Е321), оболонка: желатин, сорбіто-сорбітановий розчин, гліцерин, титану діоксид (Е171), чорнила для друку.

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

Фармакотерапевтична група. Антиандрогени. Код АТХ L02BB04.

Показання: Лікарський засіб Кстанді показаний для лікування:
- неметастатичного 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 невдалої 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 грудю»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Лікарські засоби, що можуть впливати на рівень ензалутаміду

Інгібітори CYP2C8

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

Інгібітори CYP3A4

Фермент CYP3A4 відіграє незначну роль у метаболізмі ензалутаміду. Після перорального застосування потужного інгібітора CYP3A4 ітраконазолу (200 мг 1 раз на день) у здорових добровольців чоловічої статі показник AUC ензалутаміду збільшувався на 41%, тоді як значення Cmax не змінювалось. Для суми незв'язаного ензалутаміду та незв'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 ензалутаміду та активного метаболіту знижувалася на 37%, а Cmax не змінювалася. При одночасному застосуванні лікарського засобу Кстанді з індукторами CYP2C8 або CYP3A4 корекція дози не потрібна.

Вплив ензалутаміду на інші лікарські засоби. Взаємодіяти з препаратом можуть такі групи лікарських засобів: аналгетики (наприклад, фентаніл, трамадол); антибіотики (наприклад, кларитроміцин, доксициклін); протипухлинні препарати (наприклад, кабазитаксел); антикоагулянти (наприклад, аценокумарол, варфарин); протиепілептичні засоби (наприклад, карбамазепін, клоназепам, фенітоїн, примідон, вальпроєва кислота); нейролептики (наприклад, галоперидол); блокатори бета-адренорецепторів (наприклад, бісопролол, пропранолол) та ін.

Особливості застосування. Ризик розвитку судом. Синдром задньої зворотної енцефалопатії.

Застосування у період вагітності або грудного вигодовування. 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 плода 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 ензалутаміду у дітей.

Передозування. Відсутній антидот ензалутаміду. Лікування ензалутамідом слід припинити у разі передозування і вжити відповідних заходів, враховуючи те, що період напіввиведення становить 5,8 дня. У разі передозування у пацієнтів можливий підвищений ризик виникнення судом.

Побічні реакції. Найчастішими побічними реакціями були астенія/втомлюваність, припливи, головний біль і гіпертензія. Інші побічні реакції включали падіння, непатологічні 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 подаються 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: астенія/втомлюваність
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, судоми
З боку серця	Невідомо*: синдром задньої оборотної енцефалопатії
Порушення з боку репродуктивної системи та грудних залоз	Часто: гінекомастія
Судинні розлади	Дуже часто: припливи, 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*: міалгія, спазми м'язів, м'язова слабкість, біль у спині
Травми, отруєння й ускладнення, пов'язані із процедурами	Часто: падіння
* Спонтанні випадки з післяреєстраційного спостереження. ** Включає всі переломи, за винятком патологічних.	

Термін придатності. 3 роки.

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Хогемат 2, 7942 ДЖ Меппел, Нідерланди / Hogemaat 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.drlz.kiev.ua. Реєстраційне посвідчення № UA/14503/01/01).

У разі виникнення побічних ефектів або наявності скарг на якість препарату просимо надсилати інформацію до представництва «Астеллас Фарма Юроп Б.В.» за адресою: 04050, м. Київ, вул. Пимоненка, 13, корп. 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

ЗМІСТ

ОНКОЛОГІЯ

Новітні технології у лікуванні пухлин голови та шиї

О.О. Ковальов, M. Frick, B.R.R. Persson та ін.. 19

Стратегії лікування пацієнтів

з нейроендокринними пухлинами

органів травлення

М.Г. Зубарєв, О.В. Пономарьова, А.В. Хмель 21-22

Ракова кахексія у дорослих пацієнтів

Клінічні настанови ESMO 23

Чому рак легені діагностують

на пізніх стадіях розвитку

Л.С. Болгова 24-25

Роль таргетної терапії

при ALK+ недрібноклітинному раку легені

О.О. Ковальов, Я.В. Шпарик 27

Нові можливості лікування

раку підшлункової залози

Ф. Фуйю, О.О. Ковальов, К.В. Копчак та ін. 33-34

Платиночутливий рецидивуючий рак яєчника:

нові можливості лікування

Н.М. Отченаш, Н.Г. Уржумова, О.М. Лаціннікова та ін. 39-41

Порівняння бригатинібу та кризотинібу у лікуванні

поширеного ALK-позитивного

недрібноклітинного раку легені

Фінальні результати дослідження

III фази ALTA-1L 43-45

Стратегії лікування пацієнтів

із метастатичним колоректальним раком в Україні

О.О. Ковальов, Я.В. Шпарик, О.В. Пономарьова. 48-49

Імунотерапія недрібноклітинного раку легені у монорежимі:

нові досягнення

Б.О. Борисюк, А.В. Саулов, Н.Г. Уржумова 50-51

Нове в терапії раку грудної залози:

підсумки 2021 року в Україні

О.О. Ковальов, Н. Шарікадзе 53-54

Інформаційне повідомлення щодо мієлофіброзу

Мієлофіброз (МФ) – рідкісне загрозливе для життя захворювання, яке характеризується фіброзом кісткового мозку та надмірною продукцією цитокінів, що призводить до появи виражених симптомів пухлинної інтоксикації (конституційних симптомів) і спленомегалії. Мієлофіброз входить до групи мієлопроліферативних захворювань і може розвиватися *de novo* (первинний мієлофіброз) або вторинно, внаслідок істинної поліцитемії чи есенціальної тромбоцитемії.

Поширеність мієлофіброзу в Україні згідно зі звітом гематологічної служби за 2019 р. становить 6,46 на 100 тис. осіб, захворюваність – 0,59 на 100 тис. осіб.

Упродовж 2021 р. проведено низку науково-практичних семінарів із дискусійними опитуваннями лікарів-гематологів, присвяченими оцінюванню поточної практики діагностики первинного і вторинного мієлофіброзу та лікування пацієнтів із ними.

Під час семінарів лікарям-гематологам задавали відкриті запитання про те, з якими скаргами та коли вперше звертаються пацієнти, про методи діагностики, чи використовуються прогностичні шкали IPSS, DIPSS, які лікарські препарати призначаються для лікування хворих на первинний і вторинний мієлофіброз.

Згідно з отриманими відповідями, пацієнти вперше звертаються до сімейних лікарів зі скаргами на погіршення загального самопочуття та на симптоми з боку селезінки. За результатами аналізу крові пацієнта направляють на консультацію до гематолога, проводиться додаткова діагностика: патоморфологічний аналіз і виявлення мутації *JAK2*. З метою визначення прогнозу захворювання використовують шкали IPSS, DIPSS, після чого встановлюють точний діагноз та обирають схему терапії.

Найпоширенішою практикою лікування пацієнтів із первинним і вторинним мієлофіброзом є призначення у першій лінії препаратів гідроксисечовини – 80% хворих отримують цей лікарський засіб, 20% пацієнтів отримують інтерферони.

Як другу лінію терапії 20% хворих приймають препарати гідроксисечовини, 20% – інтерферони, 40% – кортикостероїди у монотерапії або в комбінації з талідомідом, 5% – руксолітиніб, 10% – стимулятори гемопоезу (еритропоетин, даназол, агоніст рецептора тромбопоетину), 5% – бусульфан або 6-меркаптопурин.

Сергій Клименко,
голова правління Товариства гематологів України

Інформаційне повідомлення щодо меланоми шкіри

Меланома шкіри – злоякісна пухлина нейроектодермального походження (коди за Міжнародною класифікацією хвороб X перегляду C43, C41), що розвивається із трансформованих меланоцитів, які містяться переважно у шкірі. У сучасних епідеміологічних дослідженнях встановлено стрімке зростання захворюваності на меланому шкіри в різних країнах, у тому числі і в Україні. Згідно з даними Національного канцер-реєстру України (http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_22/PDF_E/38-39-mel.pdf), у 2019 р. загальна кількість випадків меланоми (код за МКХ-10 C43) у всіх вікових категоріях дорослих становила 3008; загальна кількість померлих – 877, частка тих, хто не прожив 1 року після вперше виявленої меланоми – 9,4%. Захворюваність становить 8,4 на 100 тис. населення. Охоплено спеціальним лікуванням 91,7% первинних хворих. У 2020 р., за даними Національного інституту раку, захворюваність склала 6,1 на 100 тис. населення, частка осіб, які не прожили 1 року після вперше виявленої меланоми (2019 р.), – 1,9%.

Частка пацієнтів з меланомою IV стадії, яка відповідає неоперабельній метастатичній меланомі (НММ), у тому числі з *BRAF*-мутацією, становить 5,1% (дані 2020 р.). Рівень охоплення лікуванням становить у середньому 91%. За даними Національного канцер-реєстру, прогнозований щорічний приріст захворюваності становить 3,3%.

Відкриті дані щодо поширеності *BRAF*-мутації в Україні не представлені. У світовій практиці частота *BRAF*-мутації у всіх пацієнтів із метастатичною меланомою оцінюється на рівні 45-50%, у деяких країнах варіює від 29 до 62%. Таким чином, в Україні можна припустити поширеність *BRAF*-мутації до 45%.

Відповідно до клінічних рекомендацій Національної онкологічної мережі США, лікування меланоми на ранній стадії передбачає хірургічне висічення пухлини, а при нерезектабельних і метастатичних формах пацієнтам показана тривала системна фармакотерапія.

У 2020-2021 рр. проводилися інтерактивні семінари й опитування онкологів, дерматоонкологів, присвячені визначенню профілів хворих, оцінюванню поточної практики лікування пацієнтів із метастатичною меланомою, у тому числі із *BRAF*-мутацією.

За підсумками дискусій і відповідей фахівців встановлено, що пацієнти з діагнозом НММ здебільшого не отримують попереднього лікування, при цьому конкретних супутніх захворювань не виділено. Попередній діагноз меланома визначається дерматологами: у 43,6% випадків – під час профілактичних оглядів, у 56,0% – при зверненні пацієнта з метою діагностики новоутворення шкіри. У разі підозри на наявність злоякісного новоутворення хворого направляють до онколога для встановлення остаточного діагнозу з визначенням стадії меланоми. Враховуючи часту наявність *BRAF*-мутації у пацієнтів з метастатичною меланомою (близько 45% випадків) і можливості призначення таргетної терапії, пацієнта направляють на визначення *BRAF*-мутації. Після підтвердження діагнозу застосовують різні терапевтичні опції.

Найпоширенішою практикою лікування хворих на метастатичну меланому у першій лінії є хіміотерапія (застосовується у 97% пацієнтів). Найчастіше використовується дакарбазин. Приблизно 3% пацієнтів призначають імунотерапію препаратом пембролізумаб, а також таргетну терапію препаратом вемурафеніб (поодинокі призначення).

У другій лінії терапії зберігається таке саме співвідношення пацієнтів, які отримують лікування хіміо-, імунопрепаратами (пембролізумаб) та вемурафенібом. Як хіміотерапевтичні препарати застосовуються темозоломід (50% пацієнтів), дакарбазин (40% пацієнтів) та комбінація паклітаксел + карбоплатин (10% пацієнтів).

Богдан Литвиненко,
президент ГО «Українське товариство дерматохірургії та онкології шкіри»

Паліативна допомога: акцент на знеболюванні

За визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), паліативна допомога – це підхід, що дозволяє поліпшити якість життя пацієнтів (дітей і дорослих) та їхніх сімей і вирішити проблеми, пов'язані із загрозливим для життя захворюванням, запобігаючи і полегшуючи страждання шляхом раннього виявлення, ретельного оцінювання й купірування болю та інших фізичних симптомів, а також включає надання психосоціальної і духовної підтримки (ВООЗ, 2002). 23 листопада відбулася науково-практична школа-семінар «Паліативний пацієнт: допоможемо провести життя з рідними, а не з болем».

За даними ВООЗ, щорічно у світі близько 20 млн осіб потребують паліативної допомоги наприкінці життя. При цьому, за даними організації, 80% з них проживають у країнах із низьким і середнім рівнем доходу. Вважається, що така ж кількість людей потребує паліативної допомоги впродовж останнього року життя. Таким чином, загальна кількість людей, які щорічно потребують паліативної допомоги, сягає 40 млн.

До клінічних станів, при яких пацієнтам може бути необхідне надання паліативної допомоги, належать неінфекційні хронічні захворювання: онкологічні, серцево-судинні захворювання, хронічне обструктивне захворювання легень, ниркова недостатність, хронічні захворювання печінки, розсіяний склероз, хвороба Паркінсона, ревматоїдний артрит, неврологічні захворювання, хвороба Альцгеймера та інші види деменції, вади розвитку, а також інфекційні захворювання, зокрема ВІЛ/СНІД та хіміорезистентний туберкульоз.

Одним із найпоширеніших і найтяжчих симптомів, який виникає у пацієнтів, що потребують паліативної допомоги, є біль. Опіоїдні аналгетики є основою знеболювальної терапії в онкологічних пацієнтів, які страждають від помірно сильного та сильного болю, а також мають важливе значення для купірування сильного больового синдрому у пацієнтів із неонкологічними прогресуючими захворюваннями у пізній стадії за неможливості застосування радикальних методів лікування. Надання паліативної допомоги спрямоване не лише на купірування больового синдрому, а й на усунення інших симптомів, що є причиною страждань пацієнтів, зокрема дихальної недостатності, яка часто проявляється у гострій формі у разі загрозливих для життя станів.

Важливими умовами для розвитку системи надання паліативної допомоги є заходи, спрямовані на її інтеграцію у діяльність всіх рівнів національної системи охорони здоров'я, зі створенням необхідних механізмів фінансування, а також забезпечення наявності основних лікарських засобів для лікування різних симптомів, у тому числі болю, зокрема наявності опіоїдних аналгетиків для знеболювання та корекції дихальної недостатності.

Про роль лікаря загальної практики – сімейного лікаря у наданні паліативної допомоги і забезпеченні знеболювання розповіла **асистент кафедри паліативної та хоспісної медицини Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (м. Київ) Олександра Петрівна Брацюнь.**

– За різними даними, щороку в Україні від 340 до 450 тис. осіб потребують паліативної допомоги, близько 60% із них необхідне знеболювання. Слід зауважити, що 85% онкологічних хворих або пацієнтів із термінальною стадією хронічного захворювання бажають отримувати медичну допомогу вдома. Тому лікуванням таких пацієнтів займаються саме сімейні лікарі. За даними дослідження, проведеного правозахисною організацією Human Rights Watch у 2011 та 2016 рр., в Україні доступ до знеболювання мали лише 15% пацієнтів з-поміж тих, які його потребували.

Якими є бар'єри при наданні паліативної допомоги сімейними лікарями? Опитування, проведене в Ужгороді у 2019 р., показало, що 28,6% сімейних лікарів недостатньо обізнані з критеріями визначення пацієнтів, які потребують паліативної допомоги, у 20,4% відсутній досвід лікування хронічного больового синдрому (ХБС), 52,4% лікарів вважають, що пацієнти не можуть адекватно оцінити вираженість свого болю, а 38,5% – що пацієнти перебільшують інтенсивність свого болю. Крім цього, у 30,2% лікарів наявний безпідставний страх перед контролюючими органами. Треба зауважити, що 83,2% пацієнтів у цьому дослідженні мали онкологічні захворювання IV стадії, а 87,7% – біль різної інтенсивності.

Наказом МОЗ України № 1308 від 04.06.2020 «Про удосконалення організації надання паліативної допомоги в Україні» вперше надано можливість визначення пацієнта, який потребує паліативної допомоги, та затверджено порядок її надання, критерії визначення пацієнта, що потребує паліативної допомоги, у тому числі пацієнта дитячого віку. Окремим додатком до наказу включено план спостереження пацієнта, який може вестися на будь-якому рівні надання паліативної допомоги. Вибір місця надання паліативної допомоги і місця смерті для пацієнта обговорюється та погоджується з ним та/або його законним представником. Бажання пацієнта є пріоритетним і фіксується в плані спостереження. У плані зазначається згода чи відмова пацієнта особисто або його законного представника отримувати інформацію про свій діагноз і прогноз можливого розвитку захворювання, визначення потреби щодо соціального, психологічного, духовного, юридичного супроводу, респісу, служб соціальної допомоги, потреби в засобах пересування та догляду. План спостереження враховує дії лікаря при визначенні болю, що передбачає встановлення типу болю (ноцицептивний, нейропатичний, змішаний, психогенний), інтенсивності болю, визначеної за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ), його характеру та локалізації.

Основні принципи ВООЗ щодо знеболювання при онкологічній патології прописані у наказі МОЗ України № 311 від 25.04.2012 «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу паліативної медичної допомоги при хронічному больовому синдромі», розробленого на основі адаптованої клінічної настанови «Контроль болю». Так, при ХБС у пацієнтів зі злоякісним новоутворенням рекомендується якнайдовше надавати перевагу пероральному застосуванню лікарських засобів. При цьому знеболювальні препарати слід приймати через фіксовані проміжки часу, їх призначення має бути ступеневим (від ненаркотичних до опіоїдних) залежно від клінічної картини на момент обстеження (табл.), а підбір дози потрібно здійснювати індивідуально.

Таблиця. **Триступенева схема фармакологічного знеболювання ВООЗ у паліативній медицині при ХБС в онкологічних пацієнтів**

Вираженість болю (сходинки за ВООЗ)	Аналгетики вибору
Легкий/слабкий біль	Ненаркотичні аналгетики, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) + ад'ювантна терапія
Помірний біль	Слабкі наркотичні (опіоїдні) аналгетики + ненаркотичний аналгетик + ад'ювантна терапія
Тяжкий/сильний біль	Потужні опіоїдні аналгетики з групи морфіну + ненаркотичний аналгетик + ад'ювантна терапія

Лікування ХБС має здійснювати сімейний лікар на підставі встановлення відповідного діагнозу (коди стану за Міжнародною класифікацією хвороб X перегляду R52.1 – постійний некупірований біль і R52.2 – інший постійний біль). Підбір доз опіоїдних аналгетиків слід здійснювати за висхідним принципом (від нижчої до вищої) аж до отримання необхідного фармакотерапевтичного ефекту. Варто зауважити, що опіоїдний аналгетик налбуфін не призначається для лікування ХБС, про що, зокрема, свідчить відсутність ХБС серед показань в інструкції до застосування цього лікарського засобу.

Доповідь «Хронічний больовий синдром. Тяжкий пацієнт. Хто це?» представив **професор кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, доктор медичних наук Дмитро Валерійович Дмитрієв.**

– За визначенням Міжнародної асоціації з вивчення болю (International Association for the Study of Pain, IASP), біль – це неприємне сенсорне й емоційне переживання, пов'язане або таке, що здається пов'язаним, з дійсним чи можливим пошкодженням тканин. Біль – це завжди особистий досвід, на який певним чином впливають біологічні, психологічні та соціальні чинники. Хоча біль зазвичай відіграє адаптивну роль, він може несприятливо впливати на функції, соціальне та психологічне благополуччя. Потрібно пам'ятати, що біль і ноцицепція – різні явища, а тому неможливо зробити висновок про біль, базуючись лише на активності сенсорних нейронів. Люди пізнають біль через свій життєвий досвід, тому повідомлення людини про переживання болю слід поважати. При цьому вербальний опис є лише одним із декількох способів вираження болю, а нездатність спілкуватися не означає, що людина або тварина відчуває біль (S.N. Raja et al., 2020).

Інформація про безпеку й ефективність купірування болю та зменшення ризику, пов'язаного з тривалою терапією опіоїдами, відображена у Рекомендації щодо призначення опіоїдів при хронічному болю (CDC's Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain). Результати рандомізованого контрольованого дослідження COPERS, проведеного у Великобританії, свідчать, що 59% пацієнтів із хронічним скелетно-м'язовим болем були призначені опіоїди, серед яких переважали саме сильні опіоїди, такі як трамадол, бупренорфін, морфін, оксикодон, фентаніл і тапентадол.

Основними принципами безпечного призначення опіоїдів є початок терапії після встановлення діагнозу ХБС і контакту з пацієнтом та отримання його згоди на лікування, постійний моніторинг прийому препаратів. Опіоїди можна використовувати у високих дозах, а за необхідності призначати налоксон. При терапії опіоїдами слід уникати застосування седативних препаратів (J.C. Ballantyne et al., 2016).

Призначаючи сильні опіоїди, слід враховувати переваги та недоліки кожного препарату. Так, гідроморфон справляє виражену аналгетичну дію та може застосовуватись у пацієнтів із непереносимістю морфіну, проте його пролонговані форми випуску недоступні, а ефект від його введення може відрізнятись у кожного пацієнта. Для осіб із нирковою недостатністю препаратом вибору може бути метадон, який є недорогим і може мати перевагу при резистентному нейропатичному болю. Проте метадон є важкокерованим, а його призначення супроводжується високим ризиком накопичення та подовження інтервалу *Q-T*. Що стосується оксикодону, то порівняно з морфіном цей препарат зумовлює потенційно меншу кількість побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту, може застосовуватись у пацієнтів із порушенням функції нирок і морфін-індукованими галюцинаціями, а наявність пролонгованих форм випуску оптимізує його дозування. Проте призначення оксикодону пацієнтам із порушенням функції печінки протипоказане.

Як альтернативу пероральним опіоїдам для купірування ХБС можна застосовувати трансдермальні опіоїди, зокрема **Фентаніл М САНДОЗ®**, що особливо актуально для пацієнтів із дисфагією.

Трансдермальний шлях введення фентанілу забезпечує формування депо препарату у тканинах, поступове підвищення концентрації у плазмі крові та постійне системне вивільнення фентанілу впродовж 72 год після аплікації. Рівноважна концентрація у сироватці крові підтримується під час всього періоду наступних накладань пластиру. Середня біодоступність фентанілу після накладання пластиру становить 92%. Досягнення та підтримання постійної концентрації в сироватці крові визначається індивідуальною проникністю шкіри у пацієнта та нирковим кліренсом. На швидкість всмоктування впливають гіпертермія й ожиріння.

На відміну від НПЗП та опіатів у формі таблеток, які потрібно щоденно та регулярно приймати, пластир **Фентаніл М САНДОЗ®** слід замінювати через кожні 3 дні. Фентаніл вважається найсильнішим аналгетиком, дія якого у 100 разів перевищує таку морфіну. При цьому наркогенний потенціал фентанілу нижчий, ніж у істинних опіоїдів. Порівняно з іншими опіоїдами фентаніл рідше викликає порушення з боку шлунково-кишкового тракту. Правильно підібрана доза та належне застосування пластиру **Фентаніл М САНДОЗ®** дозволяють досягнути стабільного контролю болю впродовж 24 год. Серед недоліків пластиру можна виділити тривалий підбір дози, проте він нівелюється наявністю широкого спектра дозувань. Слід пам'ятати, що концентрація фентанілу може підвищуватися при збільшенні температури тіла. Таким чином, за пацієнтами з гарячкою слід спостерігати на предмет побічних ефектів опіоїдів і в разі необхідності коригувати дозу пластиру з фентанілом. Що стосується побічних реакцій з боку шкіри та підшкірної жирової клітковини, то найчастіше спостерігаються гіпергідроз і контактний дерматит.

Фентаніл швидко розподіляється у різних тканинах та органах, а діапазон зв'язування з білками плазми крові становить 77-100%. Препарат метаболізується в основному у печінці та виводиться переважно із сечею (≈75% дози). У результаті тривалої абсорбції фентанілу зі шкіри після зняття пластиру період напіввиведення фентанілу приблизно у 2-3 рази довший, ніж при внутрішньовенному застосуванні. Потрібно звернути увагу на те, що у пацієнтів літнього віку

може бути знижений кліренс, тривалий період напіввиведення і вони можуть бути чутливішими до діючої речовини, ніж молодші пацієнти. **Фентаніл М САНДОЗ®** є єдиним пластиром, дозволеним до застосування з метою тривалої терапії хронічного болю тяжкого ступеня у дітей віком від 2 років.

Препарат слід наносити на неподразнену та неопромінену плоску ділянку шкіри тулуба або верхніх частин рук. Слід брати до уваги період уповільненої дії, що становить від 12 до 24 год з моменту аплікації першого пластиру або після підвищення дози, тому у цей час може виникати необхідність введення інших швидкодійних аналгетиків.

З доповіддю «Хронічний біль у онкології. Лікування згідно з рекомендаціями» виступив **завідувач науково-дослідного відділення анестезіології та інтенсивної терапії Національного інституту раку (м. Київ), доктор медичних наук, професор Іван Іванович Лісний.**

– Раковий біль – це ноцицептивна мозаїка, представлена гострим і хронічним болем, а також специфічним болем, пов'язаним із онкопатологією та лікуванням, які об'єднуються наявністю психологічного стресу та страждання. Особливої актуальності ця проблема набуває у зв'язку із вдосконаленням методів протипухлинного лікування та паліативної допомоги, що зумовлює збільшення тривалості лікування та кількості пацієнтів, які довший час проживають з активним захворюванням. Таким чином, все більше онкологічних хворих потребуватиме адекватного знеболювання.

Найчастіше больовий синдром розвивається при раку підшлункової залози (у 93% хворих), найрідше – при раку передміхурової залози. Проте навіть при раку передміхурової залози частота больового синдрому перевищує 50% (H. Breivik et al., 2009).

Прийнято виділяти такі основні причини больового синдрому в онкологічних хворих:

1) власне пухлина: метастази у кістках, м'яких тканинах, шкірі, внутрішніх органах, стиснення спинного мозку, патологічні переломи, крововиливи у пухлину, асоційований із пухлиною нейропатичний біль;

2) протипухлинне лікування: побічні ефекти хіміотерапії, променевої терапії, імунотерапії та гормональної терапії, біль після виконаних процедур та операцій;

3) супутні стани: акінезія, запор, психологічні та психіатричні проблеми.

Важливе значення має оцінювання больового синдрому. Пацієнтам рекомендується регулярний самомоніторинг болю за допомогою спеціальних шкал оцінки вираженості больового синдрому. Найпоширенішими з них є ВАШ, вербальна рейтингова шкала (VRS) та цифрова рейтингова шкала (NRS). Оцінювати біль необхідно до лікування та регулярно впродовж всього періоду спостереження за пацієнтом.

Підходи до купірування больового синдрому в онкологічних хворих дещо відрізняються залежно від механізму виникнення болю. Так, на третій сходинці лікування ноцицептивного болю на перший план виступають сильні опіоїди, зокрема фентаніл, до яких додається ад'ювантна терапія, тоді як для хворих із нейропатичним больовим синдромом основу лікування складають протисудомні препарати й антидепресанти, а сильні опіоїди виступають у ролі ад'ювантної терапії. Наявність в онкологічного хворого сильного больового синдрому є підставою розпочати його лікування відразу з 2-3-ї сходинок знеболювання за ВООЗ.

При веденні пацієнтів із чутливим до опіоїдів болем необхідно дотримуватися таких принципів: застосовувати морфін слід відповідно до аналгетичних потреб пацієнтів, незалежно від рішення лікаря; оптимальна доза морфіну – це та доза, яка дає змогу досягти належного знеболювання впродовж 4 год, не викликаючи побічних проявів.

Зручним методом знеболювання на час близько 3 діб є застосування трансдермального пластиру **Фентаніл М САНДОЗ®.** Для розрахунку належної початкової дози препарату **Фентаніл М САНДОЗ®** потрібно визначити добову дозу (мг/добу) застосовуваного на цей час опіоїду, перерахувати це значення в еквівалентну добову дозу перорального морфіну та встановити для пацієнта дозу препарату **Фентаніл М САНДОЗ®,** що відповідає добовій дозі морфіну.

Для лікування пацієнтів, які раніше не приймали опіоїди, слід застосовувати найнижчу дозу препарату **Фентаніл М САНДОЗ®**. Трансдермальний пластир із фентанілом рекомендується використовувати у пацієнтів, які демонструють толерантність до опіоїдів, при цьому початкова доза препарату має бути еквівалентною дозі сильного опіоїдного аналгетика, введеного впродовж попередніх 24 год. Максимальний аналгетичний ефект препарату **Фентаніл М САНДОЗ®** не можна початково оцінити менш ніж через 24 год після застосування пластиру. Це зумовлено поступовим підвищенням концентрації фентанілу в сироватці крові протягом 24 год після першої аплікації. Дозу фентанілу не слід збільшувати з інтервалом менше ніж 72 год.

Варто особливо відмітити, що при лікуванні ХБС, асоційованого з онкологічною патологією, основною причиною підвищення дози опіоїдів є не розвиток толерантності, а прогресування захворювання.

Про лікування ХБС і надання паліативної допомоги згідно з міжнародними протоколами розповів **президент Асоціації анестезіологів України, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор Сергій Олександрович Дубров.**

– Рак є однією з головних причин захворюваності та смертності у світі. За даними ВООЗ, біль відчувають 55% пацієнтів, які отримують протипухлинну терапію, і 66% пацієнтів із запущеною, метастатичною або термінальною хворобою. Метою лікування раку є полегшення болю до рівня, який забезпечує прийнятну якість життя.

У 2018 р. були опубліковані оновлені клінічні рекомендації ВООЗ щодо фармакологічного та променевого лікування болю, зумовленого раком. Згідно з ними у дорослих пацієнтів (включаючи осіб похилого віку) та підлітків, котрі мають біль, спричинений онкологічним захворюванням, слід застосовувати НПЗП, парацетамол або опіоїди на початковому етапі лікування болю, окремо чи в комбінації, залежно від клінічного стану й інтенсивності болю, для швидкого, ефективного та безпечного знеболювання. При цьому для початкового знеболювання потрібно використовувати той лікарський засіб, який відповідає інтенсивності болю. Монотерапію легкими аналгетиками (парацетамол, НПЗП) не слід застосовувати у пацієнтів із помірним і сильним болем. Можливе поєднання НПЗП/парацетамолу з опіоїдами, наприклад, з пероральним морфіном, при відповідній інтенсивності болю, оціненій за ВАШ або NRS. У дорослих і підлітків із болем, зумовленим раком, можна розглядати застосування будь-яких опіоїдів (окремо або в комбінації з НПЗП/парацетамолом) для підтримувального знеболювання залежно від клінічного стану й інтенсивності болю з метою досягнення постійного, ефективного та безпечного контролю болю. Коректною вважається та доза опіоїдів, яка зменшує вираженість болю у пацієнта до прийнятного рівня. При цьому відповідь пацієнта на таке лікування може бути різною і залежить від самого пацієнта та лікарського засобу, який застосовується.

Дозований пероральний морфін з негайним вивільненням або морфін з повільним вивільненням, що вводяться регулярно, слід використовувати для підтримки ефективного та безпечного знеболювання. Як терапію порятунку слід застосовувати пероральний морфін з негайним вивільненням. Перевага надається пероральному або трансдермальному шляху введення опіоїдних препаратів. Якщо пероральний або трансдермальний метод доставки опіоїдного препарату не доступний, слід віддати перевагу підшкірному введенню над внутрішньом'язовим.

У кількох дослідженнях встановлено ефективність трансдермальної форми фентанілу при лікуванні ракового болю. У дослідженнях з нетривалого застосування препарату (в середньому 30 днів) показано ефективне знеболювання з передбачуваною частотою небажаних явищ (B. Donner et al., 1996). Детальний аналіз аналгетичної ефективності та побічних ефектів трансдермальної форми фентанілу представлений в огляді S. Grond та співавт. (2000). Коротке застосування (6-17днів) трансдермальної форми фентанілу у дозі 50 мкг/год для більшості хворих було дуже ефективним для купірування сильного болю внаслідок мукозиту при високодозовій хіміотерапії (C. Strupp et al., 2000).

Юристка, консультантка Міжнародного фонду «Відродження» з питань наркополітики та доступності знеболювання (м. Київ) Олена Володимирівна Коваль висвітлила юридичні аспекти призначення опіоїдних аналгетиків.

– Лікуючий лікар – це лікар закладу охорони здоров'я або лікар, який провадить господарську діяльність з медичної практики як фізична особа – підприємець і надає медичну допомогу пацієнту в період його обстеження та лікування (стаття 34 Закону України «Основи законодавства України про охорону здоров'я»). Варто звернути увагу, що у цьому законі не вказується, яка спеціалізація має бути у лікуючого лікаря або на якому рівні надання медичної допомоги він працює. Так, згідно з наказом МОЗ України № 360 від 19.07.2005, рецепти на лікарські засоби і вироби медичного призначення виписуються лікарями суб'єктів господарювання, що провадять господарську діяльність з медичної практики, згідно із лікарськими спеціальностями, за якими здійснюється медична практика відповідно до отриманої ліцензії, та відповідно до лікарських посад. Згідно з пунктом 26 Порядку придбання, перевезення, зберігання, відпуску, використання та знищення наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів у закладах охорони здоров'я, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 333 від 13.05.2013, при рецептурному забезпеченні препарати наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів призначаються лікуючим лікарем відповідно до медичних показань з обов'язковим обґрунтуванням необхідності подальшого застосування таких препаратів, про що зазначається у медичній карті хворого.

Що стосується надання допомоги пацієнтам на первинній ланці, то лікар загальної практики – сімейний лікар (педіатр) оцінює ступінь болю та лікування больового синдрому, призначає наркотичні засоби і психотропні речовини відповідно до законодавства, включаючи оформлення рецептів для лікування больового синдрому (наказ МОЗ України № 504 від 19.03.2018). В окремих випадках виписувати такі рецепти може фельдшер, проте його повноваження обмежені наказом МОЗ України № 360 від 19.07.2005. Так, фельдшери закладів охорони здоров'я мають право виписувати рецепти хворим із затяжними і хронічними захворюваннями у разі продовження лікуючим лікарем курсу лікування, зазначаючи свою посаду та засвідчуючи рецепт власним підписом та печаткою закладу охорони здоров'я.

Пацієнту, який потребує продовження прийому наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, при виписуванні із закладу охорони здоров'я видається рецепт на спеціальному рецептурному бланку форми № 3 (ф-3) з обов'язковим записом про призначення препарату в медичній карті такого хворого (наказ МОЗ України № 1308 від 04.06.2020). Отже, в такому випадку лікуючий лікар не повинен початково призначати знеболювальну терапію, а продовжувати призначену, за необхідності вносячи корективи у дозування лікарських засобів або замінюючи препарат на сильніший.

Наказом МОЗ України № 1819 від 04.10.2018 внесено зміни до наказу № 360 від 19.07.2005. Нововведення стосуються правил виписування рецептів на лікарські засоби і вироби медичного призначення. Проте пунктом 5 наказу № 1819 передбачено, що спеціальні рецептурні бланки форми № 3 (ф-3) для виписування наркотичних та психотропних лікарських засобів, виготовлені та/або придбані до набуття чинності зазначеного наказу, дійсні до повного їх використання. Бланки старого зразка слід заповнювати згідно з новими вимогами: опіоїдний аналгетик виписується лише із зазначенням діючої речовини та дозування, а використання кутового штампа суб'єктом господарювання та печатки і підпису керівника закладу охорони здоров'я не обов'язкове. Якщо необхідна кількість препарату перевищує допустиму норму, спеціальну позначку «хронічно хворому» слід проставляти на тому місці, де на бланку старого зразка передбачався підпис керівника закладу та відбиток печатки закладу.

Одночасно з наданням рецепта пацієнтові обов'язково виписується листок призначень, у якому чітко вказується, у який час які ліки та у якій дозі слід приймати. Пацієнт може самостійно робити відповідні записи про виконання призначень у листку призначень. При наступному візиті до лікаря виконаний листок призначень долучається до амбулаторної карти хворого. Варто зазначити, що форму лікарського засобу обирає лікуючий лікар, враховуючи потребу пацієнта, зручність і можливість застосування засобу.

Таким чином, опіоїдні аналгетики є основою знеболювальної терапії в онкологічних пацієнтів, які страждають від помірного та сильного болю. Застосування опіоїдів рекомендовано розпочинати після встановлення діагнозу ХБС, проводячи при цьому постійний моніторинг. Зручним методом із тривалістю знеболювання близько 3 діб є застосування трансдермального пластиру Фентаніл М САНДОЗ®, що особливо актуально для пацієнтів із дисфагією.

Підготувала ***Ольга Нестеровська***

3-08-ФЕН-РЕЦ-1221
Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я.

Неметастатичний кастраційно-резистентний рак передміхурової залози у практиці українських лікарів

Рак передміхурової залози (РПЗ) є одним із найпоширеніших у світі типів раку у чоловіків. За даними GLOBOCAN 2020, на РПЗ припадає 14,1% усіх нововиявлених випадків раку у чоловіків, що за частотою менше лише від раку легені (14,3%). Статистика в Україні відповідає світовим тенденціям. Згідно з Бюлетенем Національного канцер-реєстру України № 22, у структурі захворюваності на злоякісні новоутворення у чоловіків РПЗ посідає 2-ге місце після раку трахеї, бронхів і легені – 12,4 та 15,3% відповідно. Однак істотно відрізняються дані по Україні та світу, які стосуються смертності від онкопатології. Так, за даними GLOBOCAN 2020, у структурі смертності від злоякісних новоутворень РПЗ посідає 6-те місце (6,8%) у світі, а за даними Національного канцер-реєстру України – 2-ге місце (9,7%) так само після раку трахеї, бронхів та легені – 22,1% (H. Sung et al., 2021; З.П. Федоренко і співавт., 2021). Виникає питання: чому така відмінність у рівні смертності від РПЗ у світі та в Україні? Причинами такої ситуації може бути виявлення хвороби на пізніх стадіях, а також невідповідність терапевтичної тактики у групі прогностичного ризику.

РПЗ у своєму розвитку проходить кілька послідовних стадій – від локалізованого процесу до формування метастазів. Більшість пацієнтів з РПЗ помирають на стадії метастатичного раку. Однією із проміжних стадій РПЗ, яка потребує особливої уваги спеціалістів, є неметастатичний кастраційно-резистентний РПЗ (нмКРРПЗ). На жаль, в Україні лікарі часто пропускають стадію нмКРРПЗ, коли зміна тактики лікування може істотно подовжити виживаність хворого.

Встановлення діагнозу нмКРРПЗ має відповідати таким критеріям: **кастраційний рівень тестостерону** (<50 нг/дл, або <1,7 нмоль/л); **біохімічне прогресування** (рівень простатичного специфічного антигену – ПСА – >2 нг/мл, збільшення 3 рази поспіль з різницею в 1 тиждень або 2 рази на 50% від надиру); **відсутність даних про наявність метастазів** при стандартній променевій діагностиці.

За даними M.R. Smith та співавт. (2011), протягом 2 років спостереження у 46% хворих на кастраційно-резистентний РПЗ розвинулися метастази у кістках, 20% померли. Мультиваріантний аналіз показав, що хворі на нмКРРПЗ з початковим рівнем ПСА ≥13,1 нг/мг мали гірші показники загальної виживаності (ЗВ), часу до появи перших метастазів і виживаності без метастазів (ВБМ) у кістках. У цьому дослідженні було виявлено, що саме швидкість підвищення рівня ПСА у пацієнтів з нмКРРПЗ була асоційована із ЗВ та ВБМ.

Пацієнти з РПЗ є неоднорідною групою, для якої застосовується різна тактика лікування. Важливою умовою вибору ефективної тактики терапії при РПЗ є стратифікація ризику. Помічним інструментом для стратифікації ризику у пацієнтів з нмКРРПЗ є визначення часу подвоєння рівня ПСА (ЧППСА). Цей метод дослідження входить до рекомендацій Національної онкологічної мережі США щодо комплексу первинної діагностичної програми при клінічно локалізованому РПЗ (будь-який T, N0, M0 або будь-який T, NX, MX), місцево-поширеному (будь-який T, N1, M0) та метастатичному РПЗ (будь-який T, будь-який N, M1), а також в інші європейські клінічні настанови (Європейської асоціації урології – EAU, Європейського товариства медичної онкології – ESMO).

Ще у дослідженні C.R. Pound та співавт. (1999) було показано, що при ЧППСА <10 міс виживаність пацієнтів з нмКРРПЗ є значно нижчою, ніж хворих із ЧППСА ≥10 міс. У подальших дослідженнях було підтверджено, що низький ЧППСА асоціюється з підвищеним ризиком метастазування в кістки та смерті (M.R. Smith et al., 2013; M. Hussain et al., 2018). **Таким чином, ЧППСА <10 міс свідчить про нмКРРПЗ високого ризику, що характеризується агресивним перебігом і потребує зміни тактики лікування.**

Для визначення ЧППСА використовують спеціальні онлайн-калькулятори (PSADT-calculator). Посилання на онлайн-калькулятор: https://www.mskcc.org/nomograms/prostate/psa_doubling_time.

Терапевтичні опції для лікування нмКРРПЗ високого ризику детально прописані в оновлених клінічних настановах EAU (2021): пацієнтам з нмКРРПЗ високого ризику (ЧППСА <10 міс) слід запропонувати апалутамід, даролутамід або ензалутамід для подовження часу до розвитку метастазів і виживаності.

Результати досліджень SPARTAN, PROSPER, ARAMIS показали істотну перевагу за ЗВ і ВБМ застосування антиандрогенів разом з андрогендеприваційною терапією (АДТ) у пацієнтів з нмКРРПЗ високого ризику.

Незважаючи на доступність інструментів для визначення категорії пацієнтів з нмКРРПЗ високого ризику (онлайн-калькулятори, формули), значний успіх у лікуванні таких пацієнтів за допомогою нових терапевтичних агентів, в Україні нові тенденції у лікуванні нмКРРПЗ часто залишаються лише на сторінках європейських та американських міжнародних настанов і не використовуються у клінічній практиці. Щоб з'ясувати реалії ведення пацієнтів з нмКРРПЗ в Україні, ми поспілкувалися з провідними фахівцями галузі з різних куточків країни.

Експерт МОЗ України за спеціальністю «Онкологія», завідувач кафедри онкології ДУ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», доктор медичних наук, професор Олексій Олексійович Ковальов.

– РПЗ вважається індолентним онкологічним захворюванням (із млявим перебігом), яке добре контролюється за допомогою ендокринної терапії навіть на запущеній стадії. Безперечно, на ранній стадії РПЗ можливе радикальне лікування (простатектомія, прецизійна променева терапія). Однак у практиці трапляються хворі на РПЗ без метастазів, у яких неможливе радикальне видалення пухлини. Для таких пацієнтів базисною є ендокринна терапія, яка детально описана у міжнародних клінічних настановах. Однак біологія росту пухлини є такою, що з часом у пацієнтів з РПЗ, які отримують ендокринну терапію, розвивається кастраційна резистентність. Цей стан пухлини може швидко трансформуватися у метастатичну хворобу. Зміна тактики терапії та вибір правильного препарату у стані кастраційної резистентності РПЗ за відсутності метастазів може відтермінувати їх появу. Для цього важливо виявляти категорію пацієнтів з нмКРРПЗ високого ризику прогресування, незалежно від кастраційного рівня тестостерону. Про високий ризик прогресування свідчать 3 підвищення рівня ПСА з інтервалом 1 тиждень, початковий рівень ПСА ≥2 нг/мл або ЧППСА <10 міс. У таких пацієнтів слід розглянути можливість застосування ензалутаміду. У клінічному дослідженні PROSPER, яке включало велику вибірку пацієнтів, було показано, що поєднання ензалутаміду з АДТ дозволило істотно пролонгувати ВБМ у пацієнтів з нмКРРПЗ порівняно з плацебо + АДТ.

В Україні наявна тенденція швидкого переходу РПЗ від стадії нмКРРПЗ до метастатичної хвороби. Річ у тім, що в клінічній практиці онкологи й онкоурологи не приділяють належної уваги нмКРРПЗ, коли зміна терапії може відтермінувати появу метастазів, і продовжують застосовувати АДТ 1-ї лінії, не зважаючи на фактори високого ризику. Хоча у пацієнтів з РПЗ постійно визначають рівень ПСА і розрахувати ЧППСА не складно, лікарі часто нехтують цим інструментом зміни тактики лікування.

У клінічній практиці для лікування хворих на нмКРРПЗ високого ризику ми найчастіше застосовуємо аналог лютеїнізуючого гормону – рилізинг-гормону (ЛГРГ) гозерелін (90%), інколи – аналог ЛГРГ + бікалутамід (10%). При прогресуванні нмКРРПЗ у метастатичний, якщо пацієнту вже проводиться кастраційна терапія (хірургічна чи гормональна) або комбіноване лікування (кастрація + антиандроген першого покоління), ми зазвичай продовжуємо лікування аналогами ЛГРГ (80%), рідше призначаємо доцетаксел (20%). У разі прогресування захворювання у пацієнтів з нмКРРПЗ, котрі вже отримують кастраційну терапію, ми застосовуємо аналоги ЛГРГ + доцетаксел.

Цікавою дискусійною темою є скринінг раку. Метою скринінгу раку є виявлення не ранньої стадії раку, а передракових станів. При плануванні заходів щодо скринінгу раку необхідно враховувати 10 критеріїв користі Вільсона – Джаннера. Якщо хвороба не відповідає хоча б одному з цих критеріїв, вона уже не підлягає скринінгу. Таким чином, серед 150 типів раку скринінгу підлягають рак шийки матки та колоректальний рак. При цих типах раку можна візуально оцінити стан органа на наявність/відсутність передракових змін і спрямувати зусилля на запобігання розвитку раку. Уже в багатьох країнах активно обговорюється доцільність мамографічного скринінгу.

Виникає багато питань щодо доцільності популяційного скринінгу РПЗ. Так, дослідження рівня ПСА є чутливим, але не специфічним. Досвід довів, що скринінг РПЗ шляхом вимірювання рівня ПСА у всіх чоловіків старших 50-55 років асоціюється з гіпердіагностикою РПЗ, необґрунтованим призначенням лікування. Як результат – скринінг РПЗ призвів не до зниження рівня захворюваності, а до його значного підвищення. У багатьох розвинутих країнах давно відмовилися від масового скринінгу РПЗ. Натомість в Україні з 2018 р. відповідно до наказу МОЗ України «Про затвердження Порядку надання первинної медичної допомоги» № 504 від 19.03.2018 р. сімейні лікарі мають проводити скринінг раку молочної залози, колоректального раку і РПЗ. Така практика є спірною.

Завідувач кафедри урології Дніпровського державного медичного університету, доктор медичних наук, професор Віктор Петрович Стусь.

– До пацієнтів з кастраційно-резистентним РПЗ належать особи, котрі отримували гормональну терапію, на фоні якої виникли ознаки кастраційної резистентності. У таких випадках при низькому рівні тестостерону визначають підвищення рівня ПСА. Щоб своєчасно виявляти кастраційно-резистентний РПЗ, ми рекомендуємо 1 раз на місяць проводити моніторинг рівня тестостерону та ПСА. У разі підвищення рівня ПСА надалі слід перевіряти його частіше (1 раз на тиждень). Слід зазначити, що перед початком гормональної терапії пацієнти з РПЗ мають високий рівень ПСА, однак на тлі лікування він нормалізується (надир <2 нг/мл). Подальші показники контролю ПСА порівнюються з найменшим рівнем ПСА, який був досягнутий завдяки лікуванню (надир). Так, збільшення рівня ПСА свідчить про біохімічне прогресування кастраційно-резистентного РПЗ. Таким чином, рівень ПСА у пацієнтів без метастазів є основним маркером діагностики кастраційно-резистентного РПЗ. У хворих на РПЗ з метастазами значущим елементом діагностики є визначення радіологічного прогресування.

Важливим етапом ведення пацієнтів з РПЗ є стратифікація ризику при первинній діагностиці. Так, у хворих із високим ризиком очікується швидкий розвиток кастраційної резистентності та раннє метастазування. Що стосується категорії пацієнтів з нмКРРПЗ, то тут використовується параметр ЧППСА, який визначається за допомогою онлайн-калькуляторів. Швидке подвоєння рівня ПСА свідчить про високий ризик прогресування та потребує перегляду тактики лікування з метою запобігання поширенню ракового процесу та зниження ризику метастазування. Для цього, окрім аналогів ЛГРГ, застосовуємо ензалутамід (5%), абіратерон (10%), доцетаксел (85%). Вибір препарату залежить від його доступності (за кошти державного бюджету) або фінансової спроможності пацієнта. Серед аналогів ЛГРГ у нашій клініці найчастіше застосовується лейпрорелін (80%), рідше – гозерелін (10%) і трипторелін (10%).

Серед усіх хворих на РПЗ 1-2% становлять пацієнти з нмКРРПЗ і високим ризиком прогресування. Середній вік хворих на нмКРРПЗ становить приблизно 60 років. Однією з причин невеликої кількості пацієнтів з нмКРРПЗ є пізня діагностика хвороби (РПЗ частіше виявляють на пізніх стадіях, коли уже наявні метастази). З одного боку, чоловіки не звертаються за медичною допомогою при появі симптомів, які можуть свідчити про наявність РПЗ, з іншого боку – у регіонах значно скоротилася кількість урологів, а сімейні лікарі не мають достатніх навиків для діагностики патології передміхурової залози. Крім того, серед усіх хворих на РПЗ гормональну терапію здебільшого призначають чоловікам віком старше 70 років, яким неможливе виконання радикальної простатектомії, що також обмежує кількість пацієнтів з діагнозом нмКРРПЗ.

КП «Дніпровський обласний клінічний онкологічний диспансер» отримує певну кількість аналогів ЛГРГ за кошти державного бюджету для лікування хворих на РПЗ, проте цих препаратів не вистачає для того, щоб покрити усю потребу. Що стосується нмКРРПЗ, то для лікування таких пацієнтів окрім аналогів ЛГРГ застосовують інші дорогі препарати, які не забезпечуються за кошти державного бюджету. Виходом з цієї ситуації може бути участь хворого у клінічних дослідженнях, які у Дніпровській області проводяться на базі кафедри урології Дніпровського державного медичного університету, КП «Дніпровський обласний клінічний онкологічний диспансер», КНП «Міська клінічна лікарня № 4» ДМР. Кількість пацієнтів з РПЗ, які можуть самостійно придбати необхідні препарати, дуже мала, а ті, котрі змогли їх оплатити на початку терапії, часто не мають фінансової спроможності продовжувати лікування, що призводить до його переривання. Тому існує потреба у централізованій закупівлі препаратів для хворих на нмКРРПЗ.

У разі прогресування нмКРРПЗ у метастатичний на тлі кастраційної терапії (хірургічної чи гормональної) або комбінованого лікування (кастрація + антиандроген першого покоління) у нашій клініці пацієнтам найчастіше призначають доцетаксел (90%), рідше – ензалутамід (5%) та абіратерону ацетат (5%). Пацієнтам з нмКРРПЗ, котрі вже отримують кастраційну терапію, при прогресуванні хвороби ми найчастіше рекомендуємо схему аналог ЛГРГ + доцетаксел (70%), рідше – аналог ЛГРГ + абіратерону ацетат (10%), аналог ЛГРГ + ензалутамід (10%), аналоги ЛГРГ + кабазитаксел (5%).

Головний уролог Міністерства оборони України, професор кафедри урології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, доктор медичних наук Сергій Вікторович Головко.

– Необхідність виявлення пацієнтів з нмКРРПЗ високого ризику зумовлена тим, що на цій стадії зміна тактики терапії дозволяє збільшити тривалість ВБМ. Своєчасна діагностика та призначення коректного лікування дозволяє відтермінувати розвиток метастатичних вогнищ у кістках, які супроводжуються симптомами, що істотно знижують якість життя пацієнтів (інтенсивний біль, спонтанні переломи, компресія спинного мозку тощо).

Слід зазначити, що пацієнти з нмКРРПЗ виділені в окрему категорію відносно недавно, тому досвід виявлення та лікування таких хворих в Україні та світі обмежений. Проте останнім часом хворим на нмКРРПЗ приділяється більша увага, й уже наявні результати, коли зміна тактики лікування дозволяє відтермінувати перехід нмКРРПЗ в метастатичний. Для підвищення виявлення хворих на нмКРРПЗ високого ризику онкологи мають активно вчитися, ознайомлюватися з новими публікаціями, клінічними настановами, брати участь у вітчизняних і міжнародних конференціях, конгресах тощо.

Із власного досвіду, з усіх хворих на РПЗ близько 7% мають нмКРРПЗ (середній вік – 70 років). У таких пацієнтів ми визначаємо ЧППСА (з використанням формул).

У світі для лікування нмКРРПЗ високого ризику застосовують три основні препарати – ензалутамід, даролутамід, апалутамід. В Україні для лікування таких хворих доступний ензалутамід (у 50% випадків), який ми призначаємо нашим пацієнтам разом з аналогами ЛГРГ і бачимо реальний ефект. Цей препарат частково закуповується деякими медичними установами, проте велика частина хворих мають купувати ензалутамід за власні кошти. Також у своїй практиці використовуємо схему аналог ЛГРГ + доцетаксел. Серед аналогів ЛГРГ найчастіше призначаємо гозерелін (50%), рідше – трипторелін (20%) і лейпрорелін (30%). При прогресуванні нмКРРПЗ у метастатичний, якщо пацієнту вже проводиться кастраційна терапія (хірургічна чи гормональна) або комбіноване лікування (кастрація + антиандроген першого покоління), ми застосовуємо схему на основі аналогів ЛГРГ + доцетаксел (60%), або абіратерону ацетат (20%), або ензалутамід (20%). При прогресуванні захворювання у пацієнтів з нмКРРПЗ, котрі вже отримують кастраційну терапію, ми використовуємо різні терапевтичні опції: аналоги ЛГРГ + доцетаксел (60%), або абіратерону ацетат (20%), або ензалутамід (10%), або продовження терапії ЛГРГ (10%).

Якість життя пацієнтів з РПЗ прямо залежить від стадії хвороби та коректності лікування. Так, при локальному раку, коли можливе радикальне лікування (простатектомія, променева терапія), якість життя хворих є доброю. Однак у ситуаціях, коли пацієнт отримує некоректне лікування (наприклад, гормональна терапія при локалізованому процесі), віддалені наслідки можуть обернутися зниженням якості життя. Тому своєчасна діагностика та коректне лікування є ключовими умовами збереження якості життя у хворих на РПЗ. Якість життя пацієнтів, у яких РПЗ діагностують на стадії поширеного процесу, що потребує системного лікування, є гіршою.

Завідувач урологічного відділення КНП ЛОР «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр» Юрій Петрович Дійчук.

– Онкологія – це та галузь медицини, яка швидко розвивається. Щороку з'являються нові лікарські засоби для лікування злоякісних новоутворень, проте вони дуже дорогі. Чим більш запущеною є стадія раку, тим дорожчим буде лікування. В Україні доступність препаратів для лікування РПЗ, особливо сучасних, є обмеженою. Сьогодні за кошти державного бюджету закуповується лише частина препаратів, необхідних таким пацієнтам, тому здебільшого фінансовий тягар лежить на плечах хворих та їхніх сімей. Покращення доступності лікарських засобів для лікування хворих зі злоякісними новоутвореннями є питанням розподілу коштів державного бюджету у медичній галузі. Водночас у пацієнтів з РПЗ можна використовувати недорогі та перевірені терапевтичні опції, які застосовувалися раніше. Хоча вони можуть поступатися за ефективністю новітнім препаратам, ці ліки є альтернативою для хворих на РПЗ.

Якість життя пацієнтів з РПЗ залежить від стадії хвороби. На ранній стадії хвороби за можливості виконується радикальне оперативне втручання, опромінення передміхурової залози, що дозволяють повністю одужати та підтримувати якість життя, яка майже не відрізняється від такої у людини без раку. У цьому контексті серед хворих на РПЗ виділяють окрему категорію пацієнтів дуже низького ризику, які не потребують лікування, адже доведено, що вони матимуть довше та більш якісне життя без терапії, ніж з нею. Хворі із запущеними стадіями РПЗ, особливо з високим ризиком прогресування, потребують такого лікування, яке окрім впливу на пухлину буде впливати на якість життя. Тому лікарю важливо обрати оптимальну стратегію терапії, яка дозволить досягти бажаного ефекту при збережені прийнятної якості життя.

Серед усіх хворих на РПЗ близько 5% мають нмКРРПЗ високого ризику прогресування. Середній вік таких пацієнтів – 65-70 років. Для виявлення таких хворих ми визначаємо ЧППСА. У лікуванні пацієнтів нмКРРПЗ високого ризику прогресування ми найчастіше використовуємо схеми аналог ЛГРГ + абіратерон (40%), аналог ЛГРГ + бікалутамід (30%), рідше аналог ЛГРГ + доцетаксел (17%), аналог ЛГРГ + кетоконазол (10%), аналог ЛГРГ + ензалутамід (3%). Серед аналогів ЛГРГ ми призначаємо гозерелін, трипторелін, дещо рідше – лейпрорелін.

При прогресуванні нмКРРПЗ у метастатичний, якщо пацієнту вже проводиться кастраційна терапія (хірургічна чи гормональна) або комбіноване лікування (кастрація + антиандроген першого покоління), ми продовжуємо терапію ЛГРГ та призначаємо абіратерону ацетат (45%) або доцетаксел (45%), у деяких випадках – ензалутамід (7%) та кабазитаксел (3%). Слід зазначити, що існує велика різниця між бажаним лікуванням і клінічним досвідом.

Завідувач кафедри урології та дитячої урології Харківської медичної академії післядипломної освіти, доктор медичних наук, професор Ігор Михайлович Антонян.

– При кастраційно-резистентному РПЗ час до появи метастазів є досить коротким, і часто лікарі та й самі пацієнти пропускають момент, коли зміна тактики терапії могла б покращити її результат. У таких ситуаціях метастази з'являються уже через 1-2 роки. Щоб цього не сталося, важливо збільшити частоту візитів хворого на РПЗ до лікаря та частоту визначення рівня ПСА.

Сьогодні для лікування хворих із підвищенням рівня ПСА призначають ензалутамід, який істотно подовжує ВБП і ЗВ. Ми маємо досвід, коли завдяки новітньому лікуванню в рамках клінічних досліджень хворі на РПЗ перебувають у стадії нмКРРПЗ протягом 5-7 років і при цьому підтримується задовільна якість їхнього життя. Таким чином, своєчасне виявлення пацієнтів з нмКРРПЗ високого ризику та призначення адекватного лікування дають можливість значно подовжити період без метастазів.

Незважаючи на високу ефективність нових препаратів у цієї категорії пацієнтів, їх доступність дуже обмежена. Так, найбільш доступним лікарським засобом для лікування нмКРРПЗ є доцетаксел, оскільки він внесений до відповідного переліку Національної служби здоров'я України. Тому доцетаксел призначається найчастіше. Пацієнти можуть отримати нові препарати за власні кошти або в рамках клінічних досліджень. На щастя, в Україні все частіше пацієнти залучаються до клінічних досліджень, у ході яких вони можуть отримувати сучасну та дорогу терапію. Водночас завдяки роботі Національної служби здоров'я України доступність ліків для хворих онкологічного профілю покращилася (наприклад, доцетакселу, аналогів ЛГРГ). Тому медикаментозне забезпечення онкологічних пацієнтів в Україні є організаційною проблемою. Реалії є такими, що ми змушені переважно розглядати доступні методи лікування пацієнтів з нмКРРПЗ, а не найефективніші.

У нашій клінічній практиці частка пацієнтів з нмКРРПЗ не перевищує 10%. Середній вік таких хворих – 65±5 років. Для визначення групи ризику у таких пацієнтів ми розраховуємо ЧППСА за формулою відповідно до прийнятих рекомендацій Memorial Sloan-Kettering Cancer Center:

ЧППСА = ln2(t2t1)/{ln[ПСАt2] – ln[ПСАt1]},

де *t1* і *t2* – два послідовні проміжки часу, у які визначали рівень ПСА; *ln* та *ln2* – значення ПСА у ці проміжки часу.

Для лікування хворих на нмКРРПЗ із високим ризиком прогресування ми застосовуємо різні терапевтичні схеми: аналоги ЛГРГ + доцетаксел (40%), аналоги ЛГРГ + бікалутамід (25%), аналоги ЛГРГ + абіратерон (25%), аналоги ЛГРГ + ензалутамід (10%), у деяких випадках пацієнти беруть участь у клінічних дослідженнях новітніх препаратів. Серед аналогів ЛГРГ ми призначаємо гозерелін або лейпрорелін. При прогресуванні нмКРРПЗ у метастатичний, якщо пацієнту вже проводиться кастраційна терапія (хірургічна чи гормональна) або комбіноване лікування, можливе застосування доцетакселу, абіратерону ацетату (35%) або ензалутаміду (25%). У разі прогресування хвороби в осіб, які отримують кастраційну терапію, ми призначаємо схеми на основі аналогів ЛГРГ + доцетаксел (40%), або абіратерону ацетат (40%), або бікалутамід (10%). У таких випадках також застосовуємо даролутамід (10%).

Отже, основними завданнями ведення пацієнтів з РПЗ є комплексна діагностика раку, постійний контроль за активністю онкологічного процесу, а також своєчасне реагування та зміна тактики лікування.

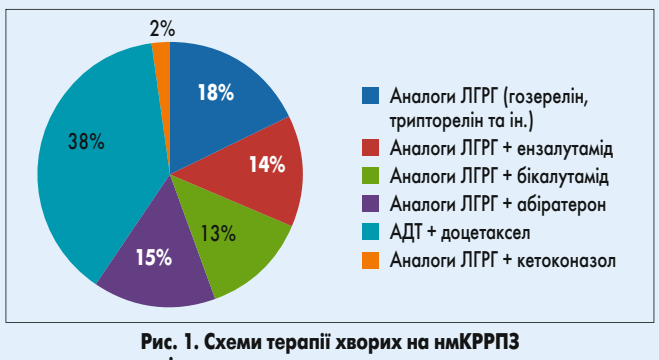


Рис. 1. Схеми терапії хворих на нмКРРПЗ із високим ризиком прогресування

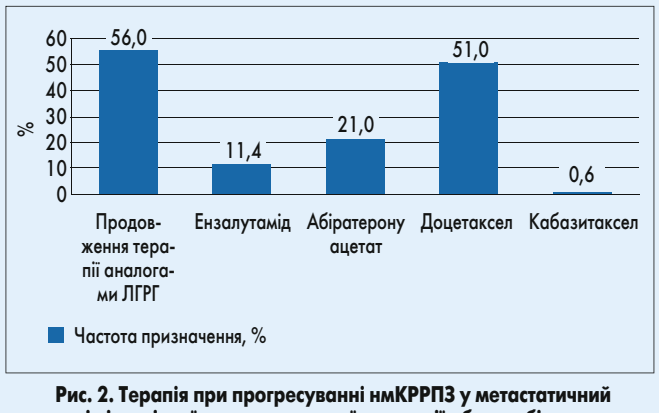


Рис. 2. Терапія при прогресуванні нмКРРПЗ у метастатичний на тлі хірургічної чи гормональної кастрації або комбінованого лікування (кастрація + антиадроген першого покоління)

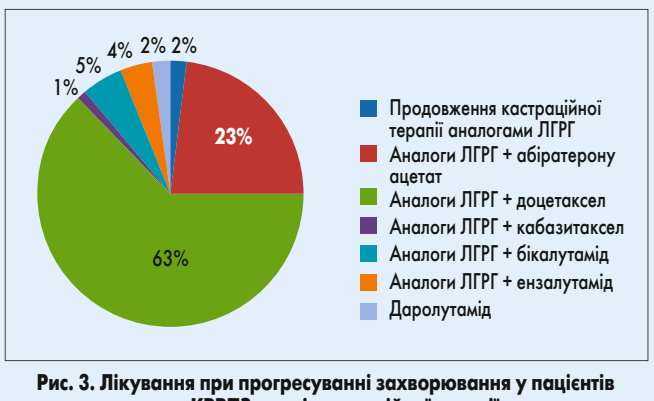


Рис. 3. Лікування при прогресуванні захворювання у пацієнтів з нмКРРПЗ на тлі кастраційної терапії

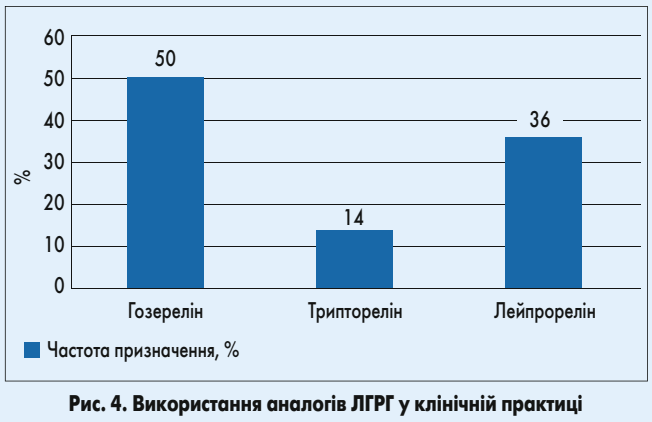


Рис. 4. Використання аналогів ЛГРГ у клінічній практиці

Підсумки опитування експертів

- **За даними експертів, серед усіх хворих на РПЗ середня частка пацієнтів з нмКРРПЗ становить приблизно 6%. Вік таких хворих коливається у межах 60-70 років.**
- **Експерти зазначили, що усім хворим на мкКРРПЗ визначають ЧППСА, який розраховують різними методами (формули, спеціальні онлайн-калькулятори). Незважаючи на доступність методу, українські лікарі користуються цим інструментом рідко. Це призводить до швидкого прогресування РПЗ та появи метастазів.**
- **Для лікування пацієнтів з нмКРРПЗ високого ризику прогресування українські експерти використовують різні схеми (рис. 1). Схеми, які застосовують експерти при прогресуванні нмКРРПЗ у метастатичний, якщо пацієнту вже проводиться кастраційна терапія (хірургічна чи гормональна) або комбіноване лікування (кастрація + антиандроген першого покоління), наведені на рисунку 2, при прогресуванні захворювання у пацієнтів з нмКРРПЗ на тлі кастраційної терапії, – на рисунку 3. Більшість опитаних зазначили, що доступність сучасних препаратів для хворих на нмКРРПЗ обмежена. На рисунку 4 представлені узагальнені дані щодо частоти застосування різних аналогів ЛГРГ.**

Необхідно підвищувати обізнаність фахівців про пацієнтів з нмКРРПЗ, які мають високий ризик прогресування, поширювати актуальні клінічні настанови щодо лікування таких хворих.

Підготувала ***Ілона Цюпа***

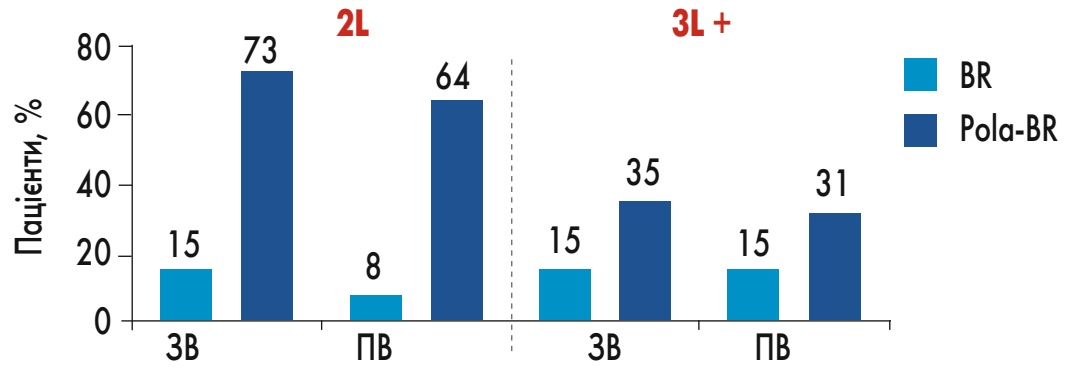
FDA: «Прорив в терапії» пацієнтів з R/R ДВКЛ[1]
EMA: статус PRIME в лікуванні пацієнтів з R/R ДВКЛ[2]

Roche

POLIVY®
polatuzumab vedotin

Повна відповідь[3]	Загальна відповідь[3]	Медіана тривалості відповіді на терапію[3]
40% Полайві+BR* / **17,5%** BR	**45%** Полайві+BR / **17,5%** BR	**НЕ ДОСЯГНУТА**
95% CI 24,9, 56,7 на Полайві+BR (n=16) та 7,3, 32,8 на BR (n=7); P=0,0261	95% CI: 29,3, 61,5 на Полайві+BR (n=18) та 7,3, 32.8 на BR (n=7); P=0,0069	(95% CI: 8,8 місяців до NE) у порівнянні з 7,7 місяцями (95% CI: 3,2 на 18,9 місяців) для BR (HR=0,40 [95% CI: 0,16, 1,01])

Первинною кінцевою точкою була повна відповідь (ПВ) на момент завершення лікування за результатами позитронноїемісійної томографії (ПЕТ) за оцінкою незалежного наглядового комітету 3/5 (ННК). Вторинні ключові кінцеві точки включали частоту об'єктивної відповіді (ЧЗВ: повна і часткова відповідь) за оцінкою дослідників і найкращу об'єктивну відповідь в кінці лікування за оцінкою дослідників і ННК. Досліджувані кінцеві точки включали тривалість відповіді, виживання без прогресування хвороби (ВБП), виживання поза подіями і загальне виживання.



IERC (EOT)	2L		3L +	
	BR (n=13)	Pola-BR (n=13)	BR (n=27)	Pola-BR (n=29)
Медіана ВБП, міс (95% ДІ)	3,7 (1,5–5,1)	11,1 (10,4–н.д.)	2,0 (1,5–2,8)	6,0 (4,0–7,6)
Медіана ЗВ, міс (95% ДІ)	5,9 (3,9–8,4)	н.д. (10,5–ОВ)	3,8 (3,2–8,9)	11,5 (8,9–ОВ)

Sehn LH, et al. ASCO 2018 oral presentation; Abstr 7507 Зріз даних: 24 жовтня 2017 року.

Показники ПЕТ-ПВ (повної відповіді) демонструють суттєву перевагу схеми Pola-BR, особливо у другій лінії терапії р/р ДВКЛ

Roche

МІЖНАРОДНА ШКОЛА ОНКОГЕМАТОЛОГІЇ З ПРОФЕСОРОМ ІРИНОЮ КРЯЧОК

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу Полайві (Polivy®)

Склад: *діюча речовина:* polatuzumab vedotin; 1 флакон містить 140 мг полатузумабу ведотину; 1 мл приготовленого (відновленого) розчину містить полатузумабу ведотину 20 мг/мл. **Лікарська форма.** Порошок для концентрату для розчину для інфузій. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Моноклональні антитіла. Код АТХ L01XC37. **Клінічні характеристики.** ***Показання.*** Лікарський засіб Полайві у комбінації з бендамустином та ритуксимабом показаний для лікування раніше лікованих дорослих пацієнтів з дифузною В-великоклітинною лімфомою, які не є кандидатами для трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин.

Протипоказання. Підвищена чутливість до полатузумабу ведотину або до будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу. ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.*** Відповідні дослідження взаємодії препарату Полайві з іншими лікарськими засобами за участю людини не проводилися. Взаємодія при одночасному застосуванні з лікарськими засобами, які є інгібіторами, індукторами або субстратами CYP3A4. За результатами основаного на фізіології моделювання фармакокінетики ММАЕ, що вивільняється з полатузумабу ведотину, потужні інгібітори CYP3A4 (наприклад кетоконазол) можуть збільшувати площу під кривою «концентрація-час» (AUC) некон'югованого ММАЕ на 48 %. Пацієнтів, які одночасно отримують потужні інгібітори CYP3A4, слід більш ретельно спостерігати щодо виявлення ознак токсичності. Потужні індуктори CYP3A4 (наприклад рифампіцин) можуть зменшувати AUC некон'югованого ММАЕ на 49 %. Більш детальна інформація: див. повну інструкцію до препарату. На фармакокінетику ритуксимабу та бендамустину не впливає супутнє застосування препарату Полайві. За результатами популяційного аналізу фармакокінетики, супутнє застосування ритуксимабу асоціюється з підвищенням AUC ММАЕ, кон'югованого з антитілом (acММАЕ), у плазмі крові на 24 % та зниженням AUC некон'югованого ММАЕ у плазмі крові на 37 %. Корекція дози не потрібна. Бендамустин не впливає на AUC acММАЕ та некон'югованого ММАЕ у плазмі крові. **Спосіб застосування та дози.** Заміна будь-яким іншим біологічним лікарським засобом вимагає згоди лікуючого лікаря. Для запобігання помилки у застосуванні лікарського засобу важливо перевірити етикетки на флаконах, щоб переконатися, що препарат, який готується та застосовується, є Полайві. Лікування препаратом Полайві слід здійснювати під пильним наглядом лікаря, який має досвід лікування пацієнтів з онкологічними захворюваннями. Препарат Полайві необхідно відновлювати та розводити, дотримуючись правил асептики, під наглядом медичного працівника. Препарат Полайві слід вводити у вигляді внутрішньовенної інфузії через спеціальну інфузійну систему, обладнану стерильним, апірогенним вбудованим або додатковим фільтром із незначним зв'язуванням білків (із розміром пор 0,2 або 0,22 мкм) та катетером. Препарат не можна вводити шляхом внутрішньовенної струминної або болюсної ін'єкції. Інформацію щодо ритуксимабу та бендамустину див. в інструкції для медичного застосування цих лікарських засобів. **Дозування.** Рекомендована доза препарату Полайві становить 1,8 мг/кг, що вводиться у вигляді внутрішньовенної інфузії у комбінації з бендамустином та ритуксимабом кожен 21 день протягом 6 циклів. Препарат Полайві, бендамустин та ритуксимаб можна вводити в будь-якому порядку в 1-й день кожного циклу. При застосуванні з препаратом Полайві та ритуксимабом рекомендована доза бендамустину становить 90 мг/м²/добу в 1-й та 2-й день циклу. **Особливі групи пацієнтів.** *Діти.* Безпека та ефективність застосування препарату Полайві дітям та підліткам (віком до 18 років) не встановлені (див. повну інструкцію до препарату). *Пацієнти літнього віку.* Пацієнтам віком ≥ 65 років корекція дози препарату Полайві не потрібна (див. повну інструкцію до препарату). Порушення функції нирок. Пацієнтам із кліренсом креатиніну > 30 мл/хв корекція дози препарату Полайві не потрібна. Рекомендована доза пацієнтам з кліренсом креатиніну < 30 мл/хв не визначена (див. повну інструкцію до препарату). *Порушення функції печінки.* Корекція дози препарату Полайві не потрібна пацієнтам з рівнем АСТ або АЛТ до 2,5 х верхньої межі норми (ВМН) або рівнем загального білірубіну до 1,5 х ВМН. Не визначена рекомендована доза пацієнтам з рівнем АСТ > 2,5 х ВМН або АЛТ > 2,5 х ВМН, рівнем загального білірубіну > 1,5 х ВМН та пацієнтам після трансплантації печінки (див. повну інструкцію до препарату). ***Побічні реакції.*** Клінічні дослідження. У програмі клінічної розробки препарату Полайві загалом його отримали 588 пацієнтів. Побічні реакції, описані в цьому розділі, були виявлені в базовому клінічному дослідженні GO29365 під час лікування та у період спостереження за пацієнтами з дифузною В-великоклітинною лімфомою (ДВВКЛ), які раніше отримували лікування (більш детально: див. повну інструкцію до препарату). У пацієнтів, які отримували лікування препаратом Полайві у комбінації з БР, побічними реакціями, про які повідомлялося найчастіше (> 30 %), були анемія, тромбоцитопенія, нейтропенія, стомлюваність, діарея, нудота та підвищення температури тіла. У 64,4 % пацієнтів, які отримували лікування препаратом Полайві плюс БР, повідомлялося про серйозні побічні реакції, які включали фебрильну нейтропенію (11,1 %), підвищення температури тіла (8,9 %), пневмонію (8,9 %), анемію (4,4%), кровотечу з виразки дванадцятипалої кишки (4,4 %), сепсис (4,4 %) та тромбоцитопенію (4,4 %). Побічними реакціями, які призвели до припинення лікування у > 5 % пацієнтів, були тромбоцитопенія (8,9 %) та нейтропенія (6,7 %). *Опис окремих побічних реакцій, що спостерігалися в клінічних дослдженнях: див. повну інструкцію до препарату.* **Термін придатності.** 2 роки. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі від 2 до 8 °C в оригінальній упаковці з метою захисту від світла. Не заморожувати. Не струшувати. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** Флакон об'ємом 20 мл з безбарвного скла (боросилікатне скло, клас I), укупорений бутилкаучуковою пробкою (ламінованою фтор-каучуковою плівкою) та обтиснений алюмінієвим ковпачком з пластиковим диском типу «flip-off». По 1 флакону у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. ***Виробник.*** Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцарія.

*BR – бендамустин+ритуксимаб.

1.https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-polatuzumab-vedotin-piiq-diffuse-large-b-cell-lymphoma.
2. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/polivy-epar-public-assessment-report_en.pdf.
3. Sehn LH, et al. ASCO 2018 oral presentation; Abstr 7507.

Інформація наведена в скороченому вигляді. Перед застосуванням уважно ознайомтеся з Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Полайві, затвердженою наказом МОЗ України № 2759 від 30.11.2020, реєстраційне посвідчення № UA/18465/01/01.
Матеріал підготовлено на замовлення ТОВ «Рош Україна».
Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.
Для демонстрації в рамках семінарів, конференцій, симпозіумів по медичній тематиці.
Для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних закладів або спеціалістів охорони здоров'я.
Повідомити про побічні явища під час лікування препаратом ТОВ «Рош Україна» або поскаржитись на якість препарату ви можете за контактними реквізитами офісу або на електронну адресу ukraine.safety@roche.com.
Запит медичної інформації про лікарські засоби ТОВ «Рош Україна» ви можете надіслати на електронну адресу: ukraine.medinfo@roche.com.
ТОВ «Рош Україна», м. Київ, 03150, вул. Велика Васильківська, 139. Тел.: +380 (44) 354 30 40, факс: +380 (44) 354 304. www.roche.ua

M-UA-00000227

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 імуноцитохімії та онкогематології Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України

І.І. Горпинченко, д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології

Д.І. Заболотний, д. мед. н., професор, академік НАМН України, 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. Пасєчнікова, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»

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 ПРОДАКШН»
вул. Петра Сагайдачного, буд. 11, м. Київ, 04070.
Підписано до друку грудень 2021 р.
Замовлення № 1700122.
Загальний наклад **12 000** прим.
Юридично підтверджений наклад.

Свідоцтво КВ №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.

Результати опитування читацької аудиторії Видавничого Дому «Здоров'я України»

Що читають медичні працівники? Де шукають інформацію? Чи діляться професійними цікавинками?

Нещодавно Видавничий Дім (ВД) «Здоров'я України» ініціював проведення дослідження професійних інформаційних зацікавлень та вподобань серед читацької аудиторії своїх видань. Пропонуємо ознайомитися із результатами цього опитування.

Ми розпитали наших постійних читачів про таке:

- **ставлення читачів до інформаційних продуктів ВД «Здоров'я України» та ступінь затребуваності різноманітних інформаційних матеріалів;**
- **найпопулярніші канали онлайн-комунікації;**
- **особливості сприйняття інформаційних і рекламних матеріалів (зображень), які стосуються фармацевтичних препаратів;**
- **як часто наші читачі діляться з колегами такими матеріалами або інформацією про них та чи безпосередньо обговорюють їх з колегами.**

Які ж результати ми отримали та як виглядає профіль читача видань ВД «Здоров'я України»?

Це лікар, який:

- цінує реферативну форму подачі актуальних зарубіжних публікацій, а також хоче бути в курсі професійних подій в Україні, тому віддає перевагу українським професійним виданням;
- для отримання професійної інформації використовує цілеспрямований пошук в інтернеті, регулярно відвідує спеціалізовані вебсайти та покладається на e-mail-підписки;
- при виборі способу отримання професійної інформації онлайн бере до уваги такі фактори, як зручність, вільний доступ, оперативність та можливість завантажити інформацію;
- серед месенджерів та соцмереж перевагу надає Viber, YouTube та Facebook, користується Telegram;
- найбільший інтерес для нього становлять такі формати подання інформації, як стислі переклади клінічних настанов та результатів досліджень, аналіз клінічних випадків, а також огляди конференцій;
- більшою мірою покладається на клінічні рекомендації та результати дослідження як на джерело достовірної інформації про фармпрепарати;
- обов'язково приділяє увагу рекламним матеріалам, які публікуються у наших виданнях, вважає їх частиною важливої професійної інформації, а також завдяки їм часто дізнається про появу нових препаратів на ринку України;
- ділиться отриманою від нас інформацією зі своїми колегами фактично щоразу, як її отримує, при цьому надає перевагу особистому контакту (очному або за допомогою месенджерів) та електронній пошті;
- а також обговорює інформаційні матеріали про фармпрепарати зі своїми колегами.

Нам є чим пишатися! Більше третини нашої аудиторії читає наші видання понад 10 років! При цьому велика кількість тих, хто читає нас відносно нещодавно, – 1-3 та 4-7 років, – може свідчити про активне зростання нашої аудиторії протягом останніх декількох років (вірогідно, за рахунок розвитку онлайн-комунікації).

І це ще не все. Якщо ви хочете ознайомитися із результатами дослідження детальніше, будь ласка, перейдіть за посиланням Опитування читацької аудиторії Видавничого Дому «Здоров'я України»_ 2021 (health-ua.com) або QR-кодом.

Ми цінуємо і дякуємо кожному за довіру та інтерес до наших видань! Ми також дякуємо нашому міжнародному експерту – спеціалісту з комунікаційних досліджень В. Кучеренку, Ph. D. (USSH/Deakin University) за супровід у підготовці дослідження та забезпеченні статистичного аналізу даних.

Виклики та досягнення у діагностиці та лікуванні дифузної В-великоклітинної лімфоми у світлі останніх рекомендацій Американського товариства гематології

Однією з завершальних подій 2021 року став конгрес Американського товариства гематології (American Society of Hematology, ASH), у рамках якого були представлені численні результати клінічних досліджень. Окремі пленарні засідання виділено розгляду питань діагностики та лікування дифузної В-великоклітинної лімфоми (ДВКЛ). З метою ознайомлення гематологів України з рекомендаціями ASH-2021 та перспективами вдосконалення чинних настанов з ведення пацієнтів із ДВКЛ 21 грудня відбувся майстер-клас «Виклики та досягнення у лікуванні ДВКЛ. Новини ASH 2021», у рамках якого провідні фахівці мали можливість поділитися власним досвідом і враженнями від конгресу ASH-2021, а слухачі – задати запитання щодо дискусійних проблем діагностики та лікування ДВКЛ, які часто виникають у клінічній практиці.

Завідувачка науково-дослідного відділення хіміотерапії гемобластозів і ад'ювантних методів лікування Національного інституту раку (м. Київ), доктор медичних наук, професор Ірина Анатоліївна Крячок свою доповідь присвятила новітнім досягненням у лікуванні ДВКЛ, представленим на форумі ASH-2021.

– Однією з головних тем заходу був пошук найбільш оптимальних схем терапії ДВКЛ шляхом розроблення нових препаратів і вивчення поєднань нових класів лікарських засобів з хіміотерапією. У рамках конгресу ASH було представлено результати дослідження POLARIX за участю 879 пацієнтів з ДВКЛ, у ході якого вивчали ефективність і безпеку поєднання полатузумабу ведотину (Pola) з ритуксимабом, циклофосфамідом, доксорубіцином і преднізолоном (R-CHP). У цьому клінічному дослідженні вперше за останні роки продемонстровано статистично значущу перевагу виживаності без прогресування (ВБП) при застосуванні режиму Pola-R-CHP порівняно зі стандартною схемою R-CHOP (циклофосфамід + доксорубіцин + вінкристин + преднізолон + ритуксимаб) у хворих на ДВКЛ у 1-й лінії терапії. Крім того, у групі Pola-R-CHP відмічалося зниження ризику прогресування, рецидиву захворювання та смерті на 27% порівняно з такими у хворих, які отримували R-CHOP. Тобто результати дослідження POLARIX підтвердили ефективність використання режиму Pola-R-CHP у пацієнтів з попередньо не лікованою ДВКЛ, що може бути корисним при високому ризику прогресування чи несприятливому підтипі ABC (H. Tilly et al., 2021).

Ефективність комбінації Pola та R-ICE (іфосфамід + карбоплатин + етопозид + ритуксимаб) у пацієнтів із рецидивною чи рефрактерною (р/р) ДВКЛ активно вивчається у клінічному дослідженні III фази, в якому хворих було рандомізовано у 2 групи. Протягом двох циклів пацієнти 1-ї групи отримували терапію за схемою R-ICE, а 2-ї – Pola-R-ICE, після закінчення яких в учасників обох груп оцінювали відповідь на хіміотерапію. За наявності відповіді хворі продовжували лікування, а за відсутності вибували з дослідження. Очікується представлення результатів дослідження у вигляді 2-річної виживаності без подій та інших показників ефективності й безпеки.

Одним із перспективних напрямів лікування ДВКЛ є CAR-T-клітинна терапія, яку сьогодні розглядають як можливу опцію у пацієнтів із раннім рецидивом після 1-ї лінії терапії. У рамках конгресу ASH-2021 були представлені результати трьох ключових досліджень (ZUMA-7, TRANSFORM і BELINDA) щодо вивчення ефективності CAR-T-клітинної терапії у пацієнтів з р/р ДВКЛ у 2-й та наступних лініях. Було виявлено статистично значущі переваги застосування CAR-T-клітинної терапії щодо медіани ВБП, медіани виживаності без подій, частоти об'єктивної відповіді у дослідженнях ZUMA-7 і TRANSFORM порівняно з клінічним дослідженням BELINDA. Проте медіана загальної виживаності (ЗВ) у вказаних дослідженнях ще не досягнута. При оцінюванні профілю безпеки у цих дослідженнях було виявлено, що у пацієнтів, які отримували CAR-T-клітинну терапію, частіше відмічався розвиток цитокінового шторму та ендокринних порушень (F.L. Locke et al., 2021; A. Sternberg et al., 2021; E. Surette et al., 2021). Ефективність CAR-T-клітинної терапії також вивчають у дослідженні ZUMA-12, у якому хворим на ДВКЛ групи високого ризику прогресування призначали 2 цикли R-CHOP, а у разі отримання позитивної відповіді за даними позитронно-емісійної комп'ютерної томографії (ПЕТ-КТ) – CAR-T-клітинну терапію (S.S. Neelapu et al., 2019).

У серії клінічних досліджень сьогодні також вивчають використання біспецифічних моноклональних антитіл та їх поєднання з іншими лікарськими засобами. У рамках форуму ASH-2021 були представлені дані дослідження Ib-II фази щодо поєднаного застосування глофітамабу з Pola у хворих на р/р ДВКЛ.

Однак результати клінічних досліджень поки що не імплементовані у рекомендації Національної онкологічної мережі США (NCCN, 2021), тому сьогодні стандартом 1-ї лінії терапії ДВКЛ залишається режим R-CHOP. Подальша тактика лікування пацієнтів з р/р ДВКЛ залежить від того, чи пацієнти є кандидатами на трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК). Якщо хворі є кандидатами на ТГСК й у них отримана повна відповідь на 2-гу лінію терапії, їм проводять аутологічну чи алогенну ТГСК. При частковій відповіді на терапію додатковою опцією лікування таких пацієнтів є CAR-T-клітинна терапія. Якщо хворі не є кандидатами на ТГСК, то їм рекомендоване застосування режимів 2-ї лінії, одним із яких є Pola + бендамустин + ритуксимаб (Pola-BR). Найбільша користь від застосування Pola-BR за даними ПЕТ-оцінки повної відповіді спостерігалася у 2-й лінії терапії р/р ДВКЛ порівняно з використанням цього режиму у 3-й лінії. Це сприяло розширенню рекомендацій NCCN щодо можливості отримання Pola-BR у 2-й лінії терапії (L.H. Sehn et al., 2018; рис. 1).

Проблемною категорією є пацієнти – не кандидати на ТГСК через обмеження за віком, наявністю супутніх захворювань, абсолютних чи відносних протипоказань. Для цієї групи хворих потрібно шукати нові підходи до терапії (L.S. Raut et al., 2014).

Таким чином, однією з можливих сучасних терапевтичних опцій, представлених у рамках конгресу ASH-2021 для пацієнтів з ДВКЛ, які не є кандидатами на ТГСК чи в яких розвинувся рецидив після ТГСК або не отримана повна метаболічна відповідь на терапію порятунку, є полатузумабу ведотитин.

Керівник Центру гематології, хіміотерапії гемобластозів та трансплантації кісткового мозку Клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами, завідувач кафедри клінічної лабораторної діагностики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук, професор Сергій Вікторович Клименко виступив з доповіддю «Чи є діагностика підтипів ДВКЛ ключовою для прогнозу та призначення терапії?».

– ДВКЛ – гетерогенна група лімфопроліферативних захворювань, діагностика яких ґрунтується на результатах морфологічного та імуногістохімічного досліджень, а також на сучасних молекулярних техніках, що дозволяє підвищити чутливість і специфічність діагностичних методик. Одним зі стандартних методів діагностики ДВКЛ є гістологічне дослідження, що базується на ідентифікації пухлинних клітин шляхом їх фарбування гематоксиліном та еозином і дозволяє підтвердити В-клітинне походження пухлини та провести диференційну діагностику від лімфоми Беркітта та лімфоми низького ступеня злоякісності. Однією з новітніх технологій діагностики ДВКЛ є генне профілювання, яке дає змогу визначити клітинне походження ДВКЛ та прогноз у цієї групи хворих. Однак при виконанні зазначеного дослідження не всіх пацієнтів можна розподілити за GCB- чи ABC-підтипами, що створює певні труднощі у визначенні подальшої тактики їх ведення. Проте проведення імуногістохімічної діагностики з метою виділення ABC- та GCB-варіантів є доступним і безперечно цінним у прогнозуванні перебігу ДВКЛ.

Прогноз виживаності хворих на ДВКЛ залежить від наявності подвійної чи потрійної перебудови генів *MYC* та *BCL2, BCL6* (double-hit чи triple-hit лімфоми), що визначає несприятливий перебіг ДВКЛ у цієї групи пацієнтів (рис. 2). Кращий прогноз відмічається при відсутності перебудови генів *MYC, BCL2, BCL6*, а дещо гірший – при double-expressor лімфомах. Серед хворих на ДВКЛ велику частку складають пацієнти з double-expressor лімфомами, а хворі на double-hit чи triple-hit лімфоми – невелику.

Виділення нових генетичних модифікацій при ДВКЛ триває і сьогодні, уже опубліковані дані щодо можливого впровадження новітніх методів лікування, спрямованих на певні епігенетичні модулятори, що сприятиме знищенню початкового пухлинного клону і ранньому пригніченню лімфомагенезу. Однією з таких можливих мішеней є дефект гена *EP300*, для вивчення якого потрібні подальші дослідження.

Одним із сучасних інструментів моніторингу відповіді на терапію ДВКЛ є визначення циркулюючої пухлинної ДНК, що дозволяє оцінити елімінацію пухлинних клітин з крові під впливом відповідного лікування. У хворих із ранньою молекулярною відповіддю (Early Molecular Response, EMR) на терапію виживаність без подій є вищою, ніж у пацієнтів з великою молекулярною відповіддю (Major Molecular Response, MMR; D.M. Kurtz et al., 2018).

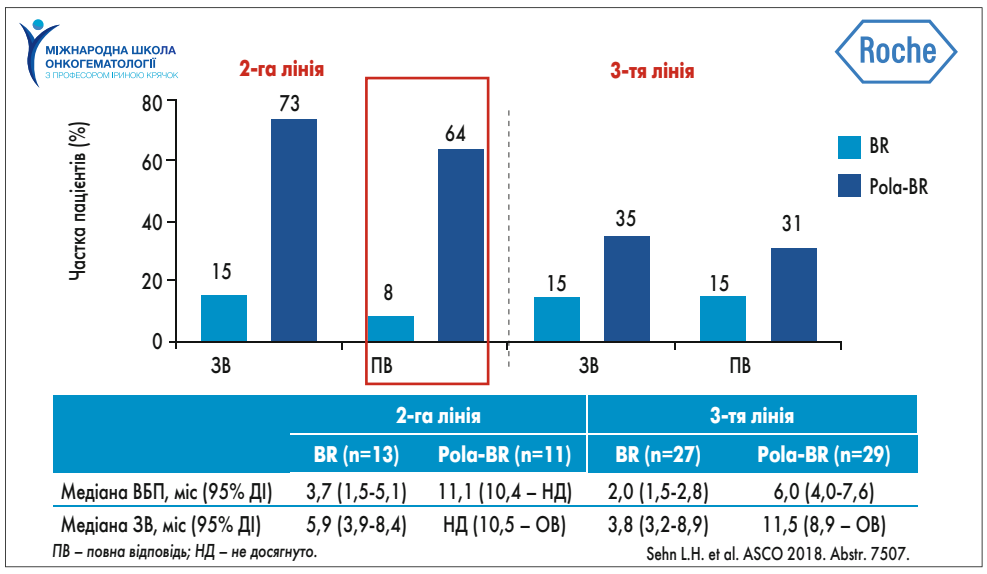
У дослідженні GO29365 було показано, що поєднання Pola та BR у 2-й лінії терапії ДВКЛ характеризувалося вищою ефективністю щодо ВБП порівняно з BR у всіх підгрупах (у тому числі при ABC-підтипі та при double-expressor лімфомах). При ABC-підтипі медіана ВБП за оцінкою незалежного комітету (INV) склала 10,8 міс у групі Pola-BR проти 2,0 міс у групі BR, а при double-expressor лімфомах – 7,0 та 1,4 міс відповідно. Крім того, при ABC-підтипі ЗВ також була більшою практично у 3 рази при застосуванні комбінації Pola-BR, ніж BR, та складала 15,4 проти 4,7 міс відповідно (рис.3; L.H. Sehn et al., 2019).

Результати дослідження GO29365 підтверджують дані клінічного дослідження POLARIX, у якому показано переваги щодо ВБП у разі застосування комбінації Pola-R-CHP порівняно з R-CHOP при ABC-підтипі та double-expressor ДВКЛ у 1-й лінії терапії (H. Tilly et al., 2021).

Таким чином, за сучасними рекомендаціями NCCN (2021), обов'язковими методами дослідження для встановлення клітинного походження ДВКЛ є імуногістохімічне дослідження, для виявлення перебудови гена *MYC* – каріотипування чи флуоресцентна гібридизація *in situ* (FISH), а при отриманні позитивного результату – визначення наявності перебудови генів *BCL2* та *BCL6*.

Із доповіддю «Рецидивуюча/рефрактерна дифузна В-великоклітинна лімфома: персоналізований підхід та терапевтичні опції» виступив **провідний науковий співробітник відділення гематології ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України» (м. Львів), кандидат медичних наук Лесь Миронович Лукавецький.**

– Згідно із рекомендаціями NCCN (2021), схема R-CHOP залишається стандартом 1-ї лінії лікування ДВКЛ. Проте варто зауважити, що майже у половини пацієнтів стандартна схема 1-ї лінії є неефективною. Як відомо, 10-15% хворих мають рефрактерність до стандартної схеми R-CHOP, а частота розвитку рецидиву у перші 2 роки після лікування становить 20-25%. Враховуючи той факт, що при відсутності терапії медіана ЗВ пацієн-



	2-га лінія		3-тя лінія	
	BR (n=13)	Pola-BR (n=11)	BR (n=27)	Pola-BR (n=29)
Медіана ВБП, міс (95% ДІ)	3,7 (1,5-5,1)	11,1 (10,4 – НД)	2,0 (1,5-2,8)	6,0 (4,0-7,6)
Медіана ЗВ, міс (95% ДІ)	5,9 (3,9-8,4)	НД (10,5 – ОВ)	3,8 (3,2-8,9)	11,5 (8,9 – ОВ)

ПВ – повна відповідь; НД – не досягнуто.

Sehn L.H. et al. ASCO 2018. Abstr. 7507.

Рис. 1. ПЕТ-повна відповідь: найбільшу користь від Pola-BR пацієнти отримують у 2-й лінії терапії

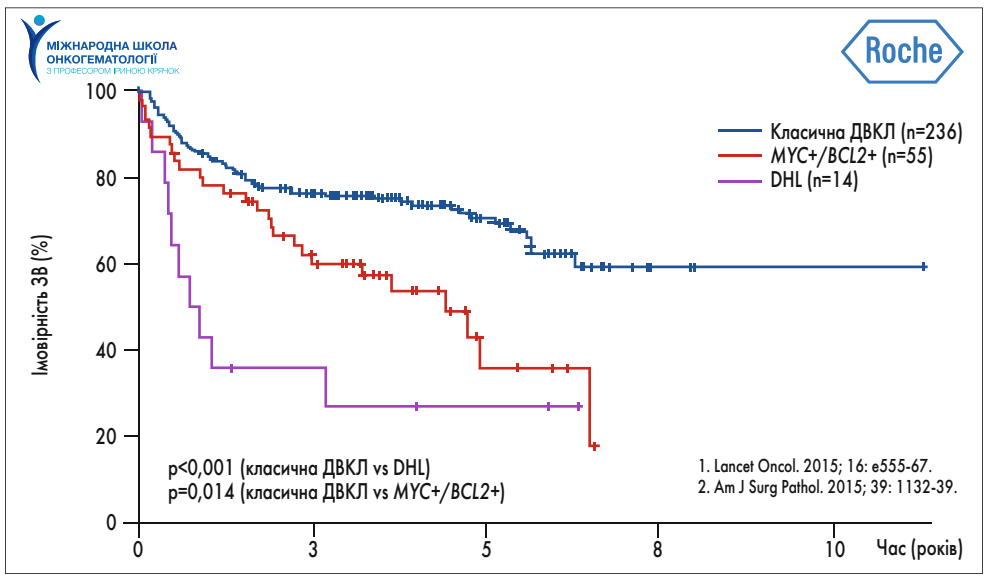


Рис. 2. Прогнозування виживаності при ДВКЛ

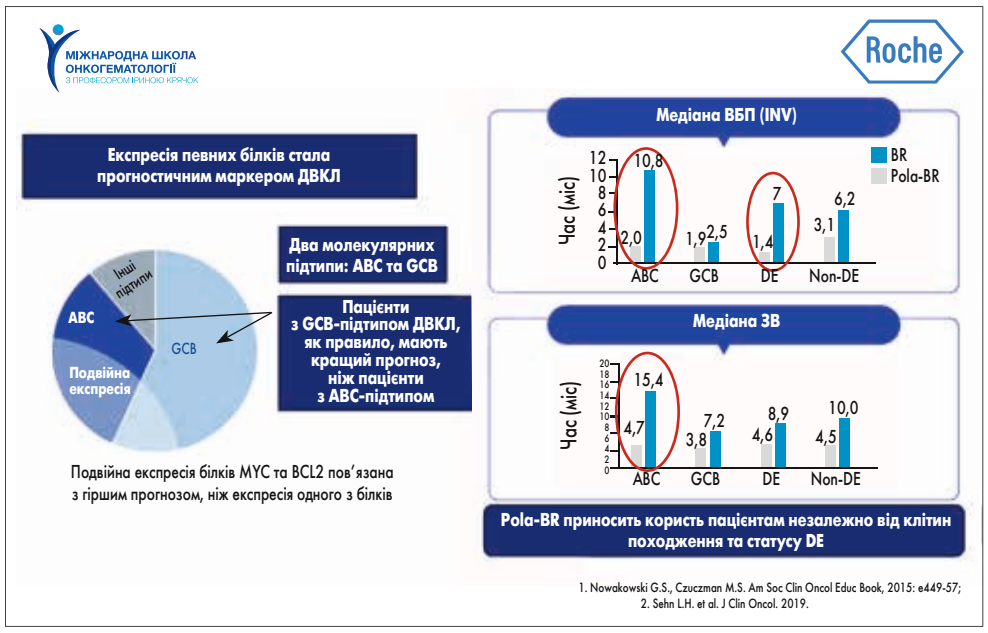


Рис. 3. Результати дослідження GO 29365: Pola-BR у 2-й лінії ефективна у всіх підгрупах пацієнтів з ДВКЛ, особливо з підтипами ABC та double-expressor (DE)

тів з р/р ДВКЛ не перевищує 3-4 міс, критичною є необхідність у більш ефективному лікуванні р/р ДВКЛ після 1-ї лінії.

Стандартними опціями 2-ї лінії лікування р/р ДВКЛ для пацієнтів, які не є кандидатами на ТГСК, є режими Pola-BR, ритуксимаб + хіміотерапія або участь у клінічних дослідженнях. Для перехідної групи хворих рекомендована сальвадж-терапія, після якої може бути проведена ТГСК. Для пацієнтів, які підходять для трансплантації, але не відповідають на сальвадж-терапію, та хворих, у яких спостерігається рецидив після аутологічної ТГСК, рекомендована CAR-T-клітинна терапія. При цьому режим Pola-(B)R може бути застосований як місток (bridge to CART) на перехідному етапі перед проведенням CAR-T-клітинної терапії. Якщо пацієнти не є кандидатами на проведення CAR-T-клітинної терапії, опцією вибору є режим Pola-BR або участь у клінічних дослідженнях (рис. 4).

GO29365 є першим і єдиним рандомізованим дослідженням, у якому продемонстрована вища ефективність схеми Pola-BR, ніж BR (частота повної відповіді на лікування склала 40,0 та 17,5% відповідно; L.H. Sehn et al., 2018). Ефективність Pola-BR не залежала від попередніх ліній лікування. При цьому найкращої відповіді було досягнуто у пацієнтів, котрі отримували Pola-BR у 2-й лінії: медіана ЗВ для 2-ї і 3-ї ліній склала 18,4 та 9,5 міс, а медіана ВБП – 11,5 та 6,1 міс відповідно (L.H. Sehn et al., 2018).

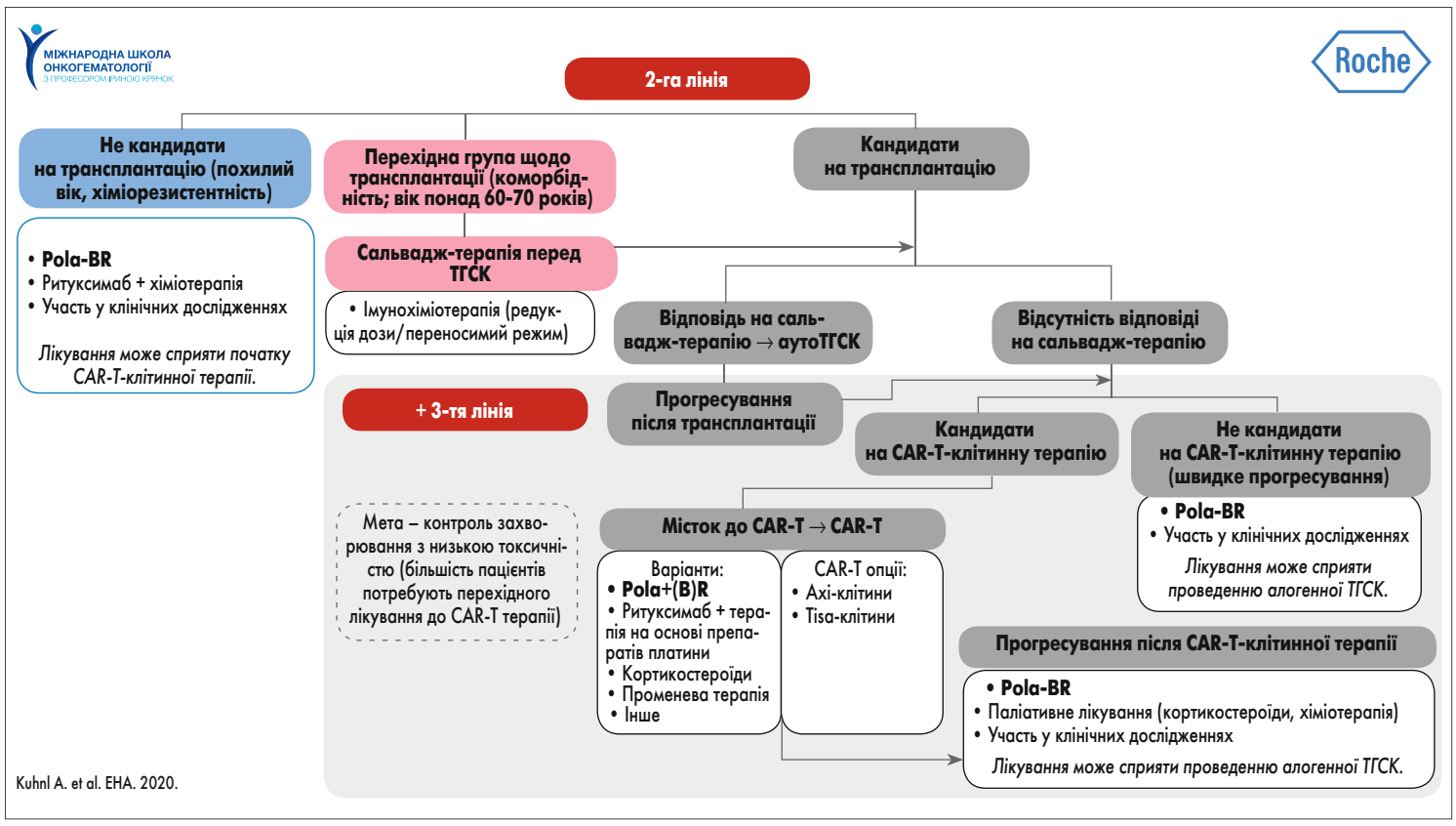


Рис. 4. Алгоритм терапії р/р ДВКЛ: 2-га та 3-тя лінії

Клінічний випадок із власної практики щодо лікування швидкопрогресуючої ДВКЛ із використанням Pola-(B)R як містка до CAR-T-клітинної терапії представив **лікар-гематолог лікарні Ноттінгемського університету, доцент Ноттінгемського університету (Великобританія) Крістофер Фокс.**

Клінічний випадок

Пацієнтка, 55 р.

Звернулася за медичною допомогою у зв'язку зі скаргами на двобічний набряк шиї та закладеність носа, які виникли кілька тижнів тому.

Під час проведення ПЕТ-КТ виявлено білатеральне ураження лімфатичних вузлів шиї та назофарингеальне утворення. Результати FISH засвідчили перебудову гена *MYC*. Загальний стан задовільний (1 за ECOG), супутньої патології не виявлено.

Діагноз: ДВКЛ, стадія IIA.

Було вирішено розпочати лікування за схемою R-CHOP 21×6, проте відповідь на нього була часткою, про що свідчили дані ПЕТ-КТ, проведеної після завершення курсу терапії.

Наступним кроком стало проведення променевої терапії (30 Гр, 15 фракцій), через 3 міс після завершення якої на ПЕТ-КТ спостерігали ознаки прогресування хвороби, що було підтверджено результатами гістологічного дослідження.

Діагноз: рефрактерна швидкопрогресуюча ДВКЛ.

Як 2-гу лінію лікування було застосовано режим R-ICE, але вже під час першого циклу терапії спостерігали клінічні та радіологічні ознаки прогресування хвороби.

Пацієнтці планувалось проведення CAR-T-клітинної терапії, проте через швидке прогресування з метою досягнення контролю захворювання було вирішено розпочати терапію за схемою Pola-(B)R (бендамустин не застосовували у першому циклі, оскільки проводили аферез Т-клітин для CAR-T-клітинної терапії. Наступні 3 цикли схему Pola-BR призначали у стандартному варіанті). Досягнуто часткової відповіді та контролю захворювання, що дало змогу перейти до CAR-T-клітинної терапії.

Про практичні аспекти ведення пацієнтів з р/р ДВКЛ на прикладі власного досвіду та рекомендацій розповіла **доцент кафедри внутрішньої медицини Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ), кандидат медичних наук Оксана Андріївна Карнабеда.** Свою доповідь вона розпочала із розгляду клінічного випадку.

Клінічний випадок

Пацієнт Ф., 41 р.

Діагноз: неходжкінська В-великоклітинна лімфома, медіастинальна.

Попереднє лікування: 6 курсів терапії за протоколом DA-EPOCH-R (етопозид + преднізолон + вінкристин + циклофосфамід + доксорубіцин + ритуксимаб).

Під час проведення ПЕТ-КТ у квітні 2021 р. було підтверджено досягнення повної метаболічної відповіді, 2 бали за шкалою Deauville. Проте на контрольній магнітно-резонансній томографії (МРТ) у вересні 2021 р. зафіксовано гігантську паравертебральну пухлину на рівні Th1-Th8 із залученням та деструкцією Th4-6 та ребер III-VI зліва, що свідчило про рецидив хвороби.

– Згідно з рекомендаціями NCCN (2021), при медіастинальній р/р ДВКЛ рекомендована схема 2-ї лінії терапії Pola-BR та імунотерапія (пембролізумаб і ніволумаб + брентуксимабу ведотин).

За даними досліджень Keynote-013 та Keynote-170, частота об'єктивної відповіді при застосуванні пембролізумабу у пацієнтів із первинною медіастинальною р/р ДВКЛ склала 48 та 45%, а медіана ВБП – 10,4 та 5,5 міс відповідно (P. Armand et al., 2019).

У дослідженні P.L. Zinzani та співавт. (2019) використання схеми ніволумаб + брентуксимабу ведотин у пацієнтів із р/р ДВКЛ дозволило досягнути частоти об'єктивної відповіді 73% (повна відповідь – 37%; часткова відповідь – 37%; медіана спостереження – 11,1 міс).

Що стосується схеми Pola-BR, то вона також затверджена для лікування пацієнтів із первинною медіастинальною р/р ДВКЛ у протоколі Великобританії.

Пацієнту була призначена терапія за протоколом Pola-BR для швидкого зменшення пухлинної маси, а для оцінки ефекту імунотерапії необхідно чекати 3-4 міс (P. Armand et al.; 2019, P.L. Zinzani et al., 2019).

За даними контрольної комп'ютерної томографії після 2 курсів лікування за протоколом Pola-BR у пацієнта встановлено зменшення розмірів пухлини у превертебральному просторі зліва. Проте перед 3-м курсом лікування пацієнт захворів на COVID-19, тому терапію було відкладено.

Звернемо увагу на застосування протоколу Pola-BR у 1-му та наступних циклах. У 1-й день першого циклу вводять тільки ритуксимаб, у 2-й день – бендамустин та Pola, у 3-й – бендамустин. З 2-го по 6-й цикл терапії в 1-й день вводять і ритуксимаб, і полатузумаб, і бендамустин, а у 2-й – тільки бендамустин. Для уникнення трансфузійних реакцій за 30 хв до застосування Pola та ритуксимабу слід проводити премедикацію (хлорфенамін у дозі 10 мг внутрішньовенно (в/в), гідрокортизон у дозі 100 мг в/в та парацетамол у дозі 1000 мг в/в). Інфузію Pola у 1-му циклі потрібно здійснювати протягом 90 хв, після чого упродовж такого самого часу пацієнт має перебувати під наглядом. При хорошій переносимості наступні інфузії Pola можна проводити протягом 30 хв, а пацієнти повинні перебувати під наглядом ще 30 хв після їх закінчення. За 15-30 хв до терапії бендамустином призначається ондансетрон у дозі 8 мг перорально або в/в.

Додаткова терапія може бути призначена при розвитку трансфузійних реакцій (зокрема, гідрокортизон, сальбутамол, петидин при інфузійній лихоманці за відсутності відповіді на терапію кортикостероїдами). Пацієнтам із високим ризиком виникнення синдрому лізису пухлини слід застосовувати алопуринол 300 мг 1 раз на добу. Курс лікування має бути якомога коротшим, щоб знизити ризик розвитку синдрому Стівенса – Джонсона та токсичного епідермального некролізу, пов'язаного з одночасним введенням алопуринолу та бендамустину. Профілактику ускладнень (інфекцій, мукозиту, загострення виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки тощо) проводять відповідно до місцевих або національних протоколів.

Варто зауважити, що пацієнти, які отримували бендамустин, мають ризик розвитку трансфузійної реакції трансплантат проти хазяїна у разі проведення трансплантації. За необхідності такі пацієнти мають отримувати лише опромінені препарати крові.

Продовження на стор. 18.

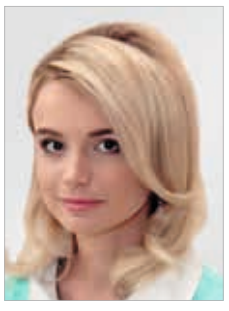
Виклики та досягнення у діагностиці та лікуванні дифузної В-великоклітинної лімфоми у світлі останніх рекомендацій Американського товариства гематології

Продовження. Початок на стор. 16.

У разі виникнення гематологічної токсичності (нейтропенії (0,5-1,0×10^9/л) та тромбоцитопенії (25-75×10^9/л) дозу бендамустину модифікують згідно з інструкцією. При розвитку нейтропенії та/або тромбоцитопенії 4 ступеня за класифікацією ВООЗ, пов'язаної з уведенням Pola та/або ритуксимабу, застосування цих препаратів слід припинити без корекції дози. У разі порушення функції нирок і печінки корекцію дози також розглядають лише для бендамустину. При розвитку периферичної нейропатії 2 та 3 ступеня за шкалою NCI-CTC (оцінюючою шкалою загальних критеріїв токсичності Національного інституту раку) слід припинити застосування Pola до зменшення вираженості нейропатії (до 1 ступеня за шкалою NCI-CTC або нижче). Якщо периферична нейропатія переходить до 1 ступеня на 14-й день циклу або раніше, потрібно відновити введення Pola у постійно зниженій дозі 1,4 мг/кг. Якщо нейропатія не зникає протягом 14 днів або рецидивує навіть при зниженні дози, застосування Pola слід припинити. При 4 ступені нейропатії лікування Pola припиняють. У разі підозри на прогресуючу мультифокальну лейкоенцефалопатію необхідно припинити введення Pola, поки діагноз не буде виключений. У разі підтвердження лейкоенцефалопатії застосування Pola слід припинити.

У рандомізоване дослідження II фази, присвячене вивченню Pola, включено групу пацієнтів високого ризику, які не були кандидатами на аутологічну ТГСК і не відповіли на принаймні одну лінію терапії з приводу рецидиву ДВКЛ. Повна метаболічна відповідь, виявлена за допомогою ПЕТ-КТ, була основною кінцевою точкою дослідження, її частота становила 40,0% у групі Pola-BR і 17,5% у групі BR. Медіана ВБП дорівнювала 9,5 міс у групі Pola-BR проти 3,7 міс у групі BR (відносний ризик – ВР – 0,36; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,21-0,63; p<0,001). Важливою перевагою цього режиму є підвищення ЗВ: медіана ЗВ у групі Pola-BR становила 12,4 проти 4,7 міс у групі BR (ВР 0,42; 95% ДІ 0,24-0,75; p=0,002; L.H. Sehn et al., 2020).

Таким чином, схема Pola-BR продемонструвала клінічно значущу ефективність у лікуванні пацієнтів з р/р ДВКЛ, які не є кандидатами на ТГСК, про що свідчило підвищення об'єктивної відповіді та виживаності. Профіль безпеки режиму Pola-BR є прийнятним і відповідає такому BR. Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США надало полатузумабу ведотину статус «прорив у терапії», а Європейське агентство з лікарських засобів (EMA) включило його до програми з пріоритетних препаратів PRIME (Priority Medicines) за показанням р/р ДВКЛ.



Практичний досвід лікування пацієнтів із вперше встановленим діагнозом ДВКЛ висвітлила **лікар-гематолог Центру гематології, хіміотерапії гемобластозів та трансплантації кісткового мозку Клінічної лікарні «Феофанія» ДУС (м. Київ) Ольга Василівна Килівник.**

– Протягом тривалого часу спроби підвищити ефективність схеми R-CHOP у 1-й лінії порівняно зі стандартною терапією були неефективними. Сьогодні активно вивчається застосування Pola як 1-ї лінії терапії при ДВКЛ, а також при р/р ДВКЛ та фолікулярній лімфомі. Результати дослідження GO29365 продемонстрували значну перевагу схеми Pola-BR у 2-й лінії терапії, що дало змогу очікувати ще більш вражаючі результати у 1-й лінії та стало передумовою проведення дослідження II фази GO29044. У дослідженні GO29044 порівнювали ефективність Pola-R-CHP та Pola-G-CHP (обінутузумаб + циклофосфамід + доксорубіцин + преднізолон). Частота об'єктивної та повної відповіді, підтвердженої методом ПЕТ-КТ, після закінчення терапії за схемою Pola-R-CHP, складали 91 та 78%, а після Pola-R/G-CHP – 89 та 77% відповідно. Таким чином, призначення Pola-R/G-CHP у 1-й лінії терапії ДВКЛ забезпечувало клінічну ефективність, при цьому 12-місячна ВБП складала 91%, а ЗВ – 94%. ВБП не залежала від рівня експресії CD79b (H. Tilly et al., 2019).

Отже, Pola – перший у своєму класі кон'югат антитіло – лікарський засіб до протеїну CD79b, який експресується на пухлинних клітинах у пацієнтів з ДВКЛ. У клінічному дослідженні II фази у 1-й лінії лікування ДВКЛ Pola проявив значущу клінічну активність і керований профіль безпеки при введенні у комбінації з R-CHP порівняно з R-CHOP.

Рис. 5. Результати дослідження POLARIX: досягнута первинна кінцева точка у 1-й лінії терапії ДВКЛ

Отримані попередні результати рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження III фази POLARIX, у якому порівнюють ефективність схем Pola-R-CHP + вінкристин (плацебо) та R-CHOP-Pola (плацебо), у 1-й лінії терапії хворих із ДВКЛ. Попередній аналіз через 24 міс демонструє клінічно значуще зростання кількості пацієнтів, які уникли розвитку рецидиву на фоні терапії Pola-R-CHP проти R-CHOP та зниження ризику прогресування або смерті на 27% порівняно із стандартом терапії (рис. 5).

Курс лікування полатузумабу ведотином у складі схеми Pola-R-CHP у 1-й лінії вперше за 20 років сприяв підвищенню ВБП порівняно зі стандартом лікування (R-CHOP).

Підготували ***Ірина Неміш*** *та* ***Ольга Нестеровська***

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.

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

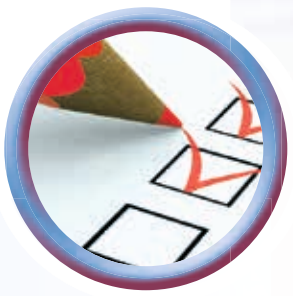
Запит медичної інформації про продукти ТОВ «Рош Україна» ви можете надіслати на електронну адресу: ukraine.medinfo@roche.com.

ТОВ «Рош Україна», м. Київ, 03150, вул. Велика Васильківська, 139. 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 поскаржитись на якість препарату ви можете за контактними реквізитами офісу або на електронну адресу: ukraine.safety@roche.com.

M-UA-00000555

Анкета читача



Заповніть анкету та надішліть за адресою:

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

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

Прізвище, ім'я, по батькові .....

.....

Спеціальність, місце роботи .....

.....

Індекс .....

місто .....

село .....

район ..... область .....

вулиця ..... будинок .....

корпус ..... квартира .....

Телефон контактний: .....

E-mail: .....

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

Підпис _____

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Для нас важливо знати вашу думку!

Анкету також можна заповнити тут:

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?

.....

Новітні технології у лікуванні пухлин голови та шиї

25-26 листопада відбулась науково-практична конференція з міжнародною участю «Пухлини голови та шиї – нові перспективи хірургічного і терапевтичного лікування в Україні». Захід був організований за всебічного сприяння ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти», медичного центру «Юліс» та OncoHub. Конференція відбулася в онлайн-форматі. Було представлено дві секції: «Хірургічне лікування карцином голови-шиї – сучасна стратегія радикальних та відновлювальних операцій» та «Нове місце у терапії місцево-поширених метастатичних раків голови-шиї», а також симпозіум компанії MSD «Імунотерапія – новий стандарт допомоги пацієнтам з плоскоклітинним раком голови-шиї». Доповідали на конференції провідні українські фахівці в галузі онкології та іноземні спікери. Зокрема, цікавими та очікуваними слухачами стали виступи вчених зі Швеції, які є одними із винахідників і перших дослідників методу електрохіміотерапії злоякісних новоутворень (ЗН), а саме – генерального директора і засновника компанії Scandinavian ChemoTech AB Mohan Frick, автора книги «Електроімпульсна терапія раку» (Electro-Pulse-Enhanced Cancer Therapy) та професора Bertil R.R. Persson.

Відкривав конференцію головний організатор та ідейний натхненник заходу, **експерт МОЗ України за спеціальністю «Онкологія», завідувач кафедри онкології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», доктор медичних наук, професор Олексій Олексійович Ковальов.** У першій доповіді він ознайомив слухачів із методикою електрохіміотерапії (клініпорації) при лікуванні місцево-поширеного та метастатичного раку.

– Електрохіміотерапія (електропорація, клініпорація) – порівняно новий метод локальної абляції, який поєднує внутрішньовенне введення цитостатиків (наприклад, цисплатину або блеоміцину) із впливом на клітини пухлини постійного струму з короткими інтенсивними імпульсами (8 імпульсів тривалістю 100 мікросекунд). Електричне поле у тканинах створюється за допомогою спеціального приладу (генератора) й електродів, які пункційно імплантують у пухлину. Залежно від глибини розташування ЗН (поверхневе чи вісцеральне) електроди можуть мати різну форму та довжину.

Ще у 1960-х рр. було відомо, що під впливом зовнішнього електричного поля в клітинних мембранах з'являються тимчасові отвори – мікроперфорації, які можна використовувати для електроперенесення різних лікарських препаратів і молекул усередину клітин. Таким чином, в електрохіміотерапії одночасно використовуються два способи протипухлинного впливу – фізичний і хімічний. На відміну від радіочастотної, мікрохвильової або лазерної абляції, при яких тканини руйнуються в результаті дії високих температур з утворенням зони коагуляційного некрозу, метод електропорації не пов'язаний із термічним впливом, є безпечнішим і його можна використовувати в різних клінічних ситуаціях, у тому числі при лікуванні раку язика та слизової оболонки ротової порожнини.

! Важливо відзначити, що фізико-хімічна основа методу електропорації дозволяє впливати на всі типи пухлин. Опубліковані результати доклінічних і клінічних досліджень однозначно це підтверджують. За останні 20 років доведена ефективність електрохіміотерапії при лікуванні поверхневих і глибоких пухлин шкіри, слизових оболонок і вісцеральних органів незалежно від їх гістологічної структури й розташування. Електрохіміотерапія не тільки активно вивчається, а й вже застосовується при нерезектабельній карциномі молочної, підшлункової залози, гліомі головного мозку, саркомі м'яких тканин та інших високорезистентних до лікування ЗН.

Останнім часом зріс інтерес до використання методу при лікуванні пухлин голови та шиї, і вже наявні європейські протоколи з динамічної електропідсиленої хіміотерапії (D-EECT) для лікування раку цих локалізацій. Також нещодавно були розроблені нові методи електропорації для впливу на вісцеральні пухлини з використанням хірургічного, ендоскопічного або черезшкірного доступу до ділянки лікування.

D-EECT є безпечним, простим та ефективним клінічним методом, спрямованим на лікування великих пухлинних мас. Цей метод відкриває новий напрям і створює хороші перспективи в лікуванні неоперабельних, хіміо- та радіорезистентних пухлин.

Mohan Frick разом із **професором Bertil R.R. Persson** представили доповідь «Електрохіміотерапія (клініпорація) – новий метод комбінованого лікування місцево-поширеного та метастатичного раку».

– 1987 р. Okino та Mohri представили дані, що в експерименті у щурів при одночасному введенні блеоміцину та впливі на пухлини за допомогою електричного імпульсу ефективність хіміопрепарату значно підвищувалась. У 1991 р. Mir та співавт. почали використовувати цю методику для лікування пухлин голови та шиї. Тоді вони й назвали її електрохіміотерапією. У 1993 р. Mir, Salford та Persson опублікували дані про успішне застосування електрохіміотерапії при гліомі головного мозку в щурів. У 1995 р. Sersa оприлюднив дані про ефективність електрохіміотерапії з цисплатином у мишей. У 2000 р. було запущено європейський проєкт «Клініператор», який передбачав розроблення спеціального приладу для проведення електрохіміотерапії.

Механізм дії електропорації такий: під дією електричних імпульсів у мембрані пухлинної клітини утворюються пори, що посилює проникнення в неї хіміотерапевтичного препарату. Для цього використовуються два невеликі електроди – дві голки, які встановлюються по периферії пухлини. Тоді на електроди подається струм, і між ними створюється електричне поле.

! Важливо, що при використанні клініператора між електродами через певний час починає виникати компресія цього електричного поля. Основна причина такого явища полягає в тому, що сила струму з кожним імпульсом не змінюється. Наслідок – некроз тканин на всьому протязі дії. Натомість при застосуванні динамічної електропорації, тобто D-EECT, з кожним наступним імпульсом сила струму знижується, а це призводить до того, що в клітинах, які перебувають у зоні дії електричного поля, відбувається апоптоз, а некроз виникає лише навколо електродів.

Таким чином було сформульовано концепцію пухлиноспецифічної електропорації (Tumor specific Electroporation, TSE^{tm}), яка передбачає розташування голкових електродів на периферії пухлини, зниження сили струму з кожним наступним імпульсом, некроз пухлини довкола електродів, апоптоз усіх інших клітин.

Клітини після апоптозу виділяють білки DAMP, що стимулюють дендритні клітини, CD-8 Т-лімфоцити (Т-кілери), а в позаклітинний простір виділяється аденозинтрифосфат, який фактично є пальним для макрофагів та дендритних клітин і додатково їх активує.

Клітини, що зазнають некрозу, з одного боку, стимулюють реакцію імуносупресорів (Monolytic Derived Suppressor Cells, MDSC), а з іншого – виділяють пухлинні антигени, які також активують CD-8 Т-лімфоцити. Тобто таке поєднання апоптозу та некрозу, яке спостерігається у разі використання D-EECT у тканинах ЗН, посилює загальну та локальну імунну відповідь організму. А це призводить до зменшення кількості рецидивів.

Протипухлинний ефект D-EECT також забезпечується за рахунок значного підвищення концентрації цитотоксичних хіміотерапевтичних речовин у тканинах пухлини, вазоконстрикції та загибелі ендотеліальних клітин у стінці судин, що постачають її кров'ю (J. Kehl et al., 2018).

! Частота відповіді на лікування D-EECT становить близько 80%, ремісії – 60-70%, якщо процедуру виконувати лише один раз, при повторних сеансах цей відсоток буде прогнозовано вищим (K. Gurusamy et al., 2018).

Застосування електрохіміотерапії зазначається в рекомендаціях британського Національного інституту охорони здоров'я і удосконалення медичної допомоги (NICE) як ефективний метод лікування метастазів у шкірі пухлин іншого походження чи меланоми. Зокрема, там вказано, що є достатня кількість доказів ефективності та безпечності електрохіміотерапії для паліативного лікування пацієнтів. Проводити відбір пацієнтів, котрим рекомендована електрохіміотерапія, має мультидисциплінарна команда, яка пройшла спеціальне навчання. Фахівці повинні вносити дані про результати лікування у спеціальний реєстр.

Технологія D-EECT розроблена компанією Scandinavian ChemoTech AB. Її ефективність оцінювали в клінічних дослідженнях. Сеанси D-EECT проводили з 7-го по 14-й день лікування з мінімум двома послідовними повторами. Таке лікування отримали 23 пацієнти, і результати були опубліковані в Indian Cancer Journal в 2018 р. Повідомлялося про високий рівень ефективності лікування різних видів раку, в тому числі пухлин з діаметром понад 10 сантиметрів. При пухлинах великого розміру можна одночасно призначати D-EECT на різні ділянки тіла. Часткової об'єктивної відповіді на лікування було досягнуто у 74-100% випадків (K. Gurusamy et al., 2018).

Метод D-EECT також можна використовувати для лікування глибоко розташованих пухлин і метастазів. Для цього необхідні електроди у вигляді довгих голок. Процедуру при цьому слід виконувати під контролем візуалізації. Ця методика може використовуватись як для лікування метастазів у кістках, так і для ЗН передміхурової залози.

Наразі протипоказань до використання D-EECT не виявлено. Єдиним застереженням до застосування технології може бути наявність металевих імплантатів. Побічні явища, які можуть виникнути після сеансу, як правило, зумовлені впливом хіміопрепаратів. Тому оптимально застосовувати блеоміцин, оскільки він зумовлює найменшу кількість побічних явищ та, одночасно, найкращий лікувальний ефект. Наразі тривають кілька клінічних досліджень із використання D-EECT в комбінації з сучасною імунотерапією, але поки даних про ефективність такого підходу недостатньо.

Методика D-EECT – новітня перспективна технологія, яка дає шанс на лікування пацієнтам із запущеними стадіями ЗН і неоперабельними пухлинами. Наразі вона проходить реєстрацію в Україні.

На конференції було представлено багато цікавих доповідей. Зокрема, **віце-президент ГО «Українська асоціація клінічних ендокринологів», заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук, професор Андрій Миколайович Кваченюк** розповів про сучасні підходи до лікування раку щитоподібної залози, висвітливши епідеміологічні дані та найсучасніші рекомендації щодо ведення пацієнтів із цим типом раку.

Враховуючи важливість косметичного дефекту після операцій і процедур при новоутвореннях голови і шиї, великий інтерес викликала доповідь «Мініінвазивні операції при лікуванні хворих на рак голови-шиї: радіочастотна термоабляція, електрохімічний лізис, фотодинамічна терапія», з якою виступив **асистент кафедри онкології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти» Андрій Миколайович Рябошапка**.

Інформацію про використання у пацієнтів з раком ротової порожнини сучасних імунотерапевтичних препаратів з погляду клінічного онколога представив **старший науковий співробітник Національного інституту раку (м. Київ), кандидат медичних наук Євген Володимирович Коробко.**

Серед пухлин голови та шиї частими є ЗН ротової порожнини та глотки. Лікування цих ЗН може викликати певні труднощі, зумовлені анатомічними особливостями. Тому при виборі тактики ведення таких пацієнтів важлива є взаємодія лікарів різних спеціальностей. Цим питанням була присвячена доповідь **головного лікаря Медичного центру «Томоклінік» Степана Івановича Крулька** «Мультимодальний підхід у лікуванні хворих зі злоякісними новоутвореннями орофарингеальної зони». **Професор Олексій Олексійович Ковальов** поділився власними знаннями та досвідом, представивши дуже цікаві доповіді «Плоскоклітинний рак голови-шиї: актуальна проблема сучасної онкології», «Імунотерапія в лікуванні раку голови та шиї», «Персоналізоване лікування плоскоклітинного раку голови-шиї» та «Рекомендації щодо клінічного харчування в онкології – практичне керівництво ESPEN (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism)».

Пухлини голови та шиї – це група новоутворень різних органів (шкіра, щитоподібна залоза, ротова порожнина та інші) з різною гістологічною структурою та ступенем диференціації. Такі пухлини досить складно видаляти та лікувати, адже лікарям необхідно не лише дотримуватись онкологічних принципів проведення операцій, а й пам'ятати про косметичний дефект, який значно впливає на якість життя пацієнтів. Тому важливо опановувати нові технології лікування та діагностики ЗН. Всі ці та інші аспекти детально обговорювалися на конференції «Пухлини голови та шиї – нові перспективи хірургічного і терапевтичного лікування в Україні».

Підготувала ***Роксоляна Денисюк***

ТРИМАЙ У ШОРАХ
ПРОГРЕСУВАННЯ

Соматулін Аутожель
120 мг має показання для лікування гастроентеропанкреатичних нейроендокринних пухлин (ГЕП-НЕП) 1-го і 2-го ступеня (Ki-67 до 10 %) у дорослих пацієнтів із місцево-поширенимабо метастазуючим типом захворювання[1]

Соматулін Аутожель 120 мг,
що застосовується як протипухлинна терапія 1-ї лінії, здатний **значно поліпшити перебіг захворювання**[2]

ПЕРШИЙ ТА ЄДИНИЙ ЗАТВЕРДЖЕНИЙ*

АНАЛОГ СОМАТОСТАТИНУ ДЛЯ КОНТРОЛЮ НЕЙРОЕНДОКРИНИХ ПУХЛИН ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ТА СЕРЕДНЬОЇ КИШКИ

1. Соматулін Аутожель 120 мг. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу. Режим доступу: http://www.drlz.com.ua/
2. Caplin M. et al. NEJM. 2014; 371(3): 224-233.

* Значно покращує виживаність без прогресування захворювання в пацієнтів із метастатичними ентеропанкреатичними нейроендокриними пухлинами.

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу Соматулін Аутожель 120 мг
Склад: діюча речовина: lanreotide; 1 попередньо наповнений шприц містить ланреотид (у вигляді ланреотиду ацетату) 60 мг, або 90 мг, або 120 мг; допоміжні речовини: кислота оцтова льодяна, вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій пролонгованого вивільнення. Для глибокого підшкірного введення. **Фармакотерапевтична група.** Гормони, що уповільнюють ріст. **Код АТХ** H01C B03. **Клінічні характеристики. Показання.** Лікування клінічних симптомів карциноїдних пухлин. Лікування нейроендокринних пухлин шлунково-кишкового тракту або підшлункової залози (GEP-NETs) 1-го ступеня диференціювання та підмножини пухлин 2-го ступеня диференціювання (індекс Ki-67 до 10%) походженням з середньої кишки, підшлункової залози або з невідомим походженням, при виключенні походження з ділянок задньої кишки, у дорослих пацієнтів при нерезектабельних місцевопоширених або метастатичних пухлинах. **Протипоказання.** Гіперчутливість до соматостатину або споріднених пептидів, а також до будь-якого з компонентів лікарського засобу. **Спосіб застосування та дози.** Лікування GEP-NETs 1-го ступеня диференціювання та підмножини пухлин 2-го ступеня диференціювання (індекс Ki-67 до 10%) походженням з середньої кишки, підшлункової залози або з невідомим походженням, при виключенні походження з ділянок задньої кишки, у дорослих пацієнтів при нерезектабельних місцево-поширених або метастатичних пухлинах. Рекомендована доза становить одну ін'єкцію лікарського засобу Соматулін Аутожель 120 мг через кожні 28 днів. Лікування лікарським засобом Соматулін Аутожель слід продовжити стільки, скільки необхідно для контролю пухлини. **Побічні реакції.** Під час проведення клінічних досліджень було зафіксовано побічні реакції у пацієнтів, що хворіють на акромегалію та GEP-NETs. Побічні реакції подано відповідно до такої класифікації: дуже часті (≥1/10); часті (≥1/100 до <1/10); нечасті (≥1/1000 до <1/100). Найбільш частими побічними реакціями після лікування ланреотидом є порушення з боку шлунково-кишкового тракту (найчастіше діарея, біль у животі, зазвичай легкі або помірні та тимчасового характеру), жовчнокам'яна хвороба (найчастіше безсимптомна) та реакції в місці введення (біль, вузлики, затвердіння). Профіль побічних реакцій аналогічний для всіх показань. **Термін придатності** 2 роки. **Умови зберігання.** Зберігати у недоступному для дітей місці. Зберігати при температурі від +2 до +8 °C в оригінальній упаковці. Не заморожувати. Для негайного використання після відкриття пакетика. **Упаковка.** По 1 попередньо наповненому шприцу для одноразового використання місткістю 0,5 мл з автоматичною захисною системою, 1 голкою (1,2×20 мм) в захисному пластиковому ковпачку у багатошаровому пакетику в картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ІПСЕН ФАРМА БІОТЕК (IPSEN PHARMA BIOTECH).

Представництво «Іпсен Фарма»Україна, 01004, м. Київ,
вул.Дегтярівська, 27Т; тел./факс: +38 (044) 502-65-29; www.ipsen.ua

Реєстраційне посвідчення № UA/13432/01/01

SOM-UA-000276

Соматулін Аутожель
ланреотид

IPSEN
Innovation for patient care

Стратегії лікування пацієнтів з нейроендокринними пухлинами органів травлення

Нейроендокринні пухлини (НЕП) – гетерогенна група злоякісних новоутворень, що походять з ендодерми, синтезують різноманітні біогенні аміни й поліпептиди та можуть розвиватися у різних органах. Більшість НЕП виникають у шлунково-кишковому тракті (ШКТ) і підшлунковій залозі, їх називають гастроентеропанкреатичними НЕП. Серед усіх злоякісних новоутворень НЕП становлять лише 0,5% (B. Oronsky et al., 2017). На відміну від інших типів раку, НЕП характеризуються сприятливим прогнозом, однак для забезпечення тривалої виживаності пацієнтів необхідно своєчасно виявити хворобу, встановити стадію та призначити лікування відповідно до характеристик пухлини.
3 грудня за підтримки Українського товариства хірургічної онкології (USSO) та Європейського товариства хірургічної онкології відбувся міжнародний вебінар «Сучасні підходи до діагностики та лікування гастроінтестинальних нейроендокринних пухлин». Спікерами заходу стали президент USSO, заступник директора з наукової роботи Національного інституту раку (НІР; м. Київ), доктор медичних наук Андрій Володимирович Лукашенко, старший науковий співробітник науково-дослідного відділення пухлин органів черевної порожнини НІР, кандидат медичних наук Микола Геннадійович Зубарєв, лікар-рентгенолог, радіолог НІР Андрій Валерійович Ашихмін, завідувачка відділення онкології Національного інституту хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова (м. Київ) Юлія Ігорівна Зайвелєва, а також запрошений гість – доктор медицини та філософії Міланського університету (Італія) Стафано Партеллі.

У вступному слові **А.В. Лукашенко** зазначив, що в аспекті НЕП необхідно налагодити ефективну взаємодію між різними фахівцями: патоморфологами, загальними онкологами, онкохірургами, хіміотерапевтами, гастроентерологами. На відміну від інших пухлин, НЕП мають сприятливий перебіг у разі своєчасної діагностики та вибору адекватної терапії. Тому тема НЕП є надзвичайно актуальною для всієї медичної спільноти.

Стафано Партеллі, який є експертом з питань НЕП ШКТ і підшлункової залози, підкреслив, що НЕП є рідкісними, тому їх виявлення потребує мультидисциплінарного підходу.

Микола Геннадійович Зубарєв розповів про різні підходи до хірургічного лікування НЕП прямої кишки залежно від біологічних і молекулярних особливостей пухлини.

– За статистичними даними, на НЕП прямої кишки припадає близько 2% усіх пухлин органа та 20% усіх НЕП ШКТ. НЕП цієї локалізації характеризуються сприятливим прогнозом (5-річна загальна виживаність – ЗВ – сягає 90%).

У клінічних настановах визначальним фактором при виборі тактики лікування НЕП прямої кишки є їх розмір. Відповідно до клінічних настанов Національної онкологічної мережі США (2021), хірургічне видалення пухлини (трансанальне або ендоскопічне висічення) рекомендоване при стадії T1, при стадіях T2-T4 можливе виконання низької передньої або абдомінально-перинеальної резекції (при розмірі пухлини ≥2 см або залученні лімфатичних вузлів).

На сьогодні дані щодо кореляції між розміром НЕП, ризиком ураження лімфатичних вузлів і розвитку віддалених метастазів суперечливі. E. Bertani та співавт. (2018) проаналізували низку досліджень і виявили чітку кореляцію між поширеністю пухлинного процесу та розміром пухлини. Так, пухлини розміром <1 см асоціювалися з низькою частотою розвитку метастазів (2%) та високою 5-річною ЗВ (96-100%). У 2/3 хворих із розміром лімфатичних вузлів >1 см або з віддаленими метастазами при встановленні первинного діагнозу ЗВ знижувалася до 60% (E. Bertani et al., 2018). Результати іншого дослідження, у якому були проаналізовані дані 11 329 пацієнтів з НЕП за 1988-2012 рр., свідчать про вищу ефективність локального висічення пухлини порівняно з резекцією (особливо на стадіях T3/T4). Варто відзначити, що лише у 4,2% пацієнтів з цієї вибірки були уражені лімфатичні вузли, 1,3% мали віддалені метастази (Y.J. McConnell et al., 2016).

Ці дані стали підставою для формування гіпотези, що локальна резекція може бути ефективним альтернативним методом лікування у пацієнтів з НЕП прямої кишки розміром >10 мм, а біологічні характеристики пухлини та різний потенціал злоякісності можуть мати значення при виборі тактики лікування. Однак сьогодні недостатньо даних великих проспективних рандомізованих досліджень, які підтверджували б цю теорію, а також недостатньо доказів на користь локальної резекції у пацієнтів з карциноїдом прямої кишки високого ризику. Проте результати майбутніх досліджень можуть допомогти хірургам приймати клінічні рішення й уникати радикальної резекції прямої кишки у пацієнтів з НЕП, зберігаючи хорошу якість їх життя.

У нашому багатоцентровому ретроспективному дослідженні оцінювали онкологічні результати (ЗВ, виживаність без хвороби – ВБХ) у пацієнтів з НЕП прямої кишки I-III стадії залежно від об'єму резекції. Вивчали також вплив потенційних прогностичних факторів на ЗВ і ВБХ. Були проаналізовані дані пацієнтів з НЕП прямої кишки протягом 2006-2017 рр. Учасники дослідження були розподілені на дві групи: до 1-ї увійшли хворі з НЕП, яким виконували трансанальну мініінвазивну операцію (Transanal Minimally Invasive Surgery, TAMIS), до 2-ї – з НЕП, яким проводили радикальну операцію. Однофакторний аналіз показав, що на ВБХ впливає об'єм операції, розмір пухлини, ступінь диференціації та інвазія, однак у ході мультифакторного аналізу виявлено, що на ВБХ в обох групах статистично значущий вплив мала лише інвазія пухлини. Зіставні дані були отримані щодо ЗВ: за результатами мультифакторного аналізу лише інвазія впливала на ЗВ хворих. Подальший аналіз виявив сильний кореляційний зв'язок між інвазією (що асоціюється з гіршим прогнозом щодо ВБХ і ЗВ) та розміром первинної пухлини, ступенем мітотичної активності й станом лімфатичних вузлів (N-статусом). При оцінюванні первинної кінцевої точки (порівняння ЗВ і ВБХ у групах TAMIS та радикальної резекції) зафіксовано значну перевагу TAMIS через 1, 3 та 5 років спостереження. Так, 5-річна ВБХ у 1-й та 2-й групах становила 94,4 та 68,0% відповідно, 5-річна ЗВ – 100 та 84,6% відповідно. Оскільки інвазія є незалежним прогностичним фактором, ми оцінили її вплив на 1-, 3- та 5-річну виживаність хворих. Було виявлено, що при слизовій і підслизовій інвазії пухлини ВБХ та ЗВ значно вищі порівняно з НЕП з глибшою інвазією.

Обмеження цього дослідження – невелика кількість випадків НЕП і гетерогенність характеристик учасників. Результати цього дослідження дають підстави вважати, що при виборі тактики хірургічного втручання більше значення має глибина інвазії пухлини, а не її розмір. Оцінити ступінь інвазії первинної пухлини дозволять спеціальні методи дослідження – магнітно-резонансна томографія й ультразвукове дослідження.

У разі нерезектабельної НЕП та/або наявності карциноїдного синдрому (КС) необхідно розглянути можливість медикаментозного лікування, а саме – аналогів соматостатину (АСС) пролонгованої дії ланреотиду або октреотиду. У дослідженні GETNE-TRASGU, учасники якого отримували у 1-й лінії терапії АСС (ланреотид або октреотид), вища виживаність без прогресування (ВБП) зафіксована у пацієнтів групи ланреотиду, ніж октреотиду (медіана ВБП 30,1 та 28,0 міс відповідно; P. Jimenez-Fonseca et al., 2021). У дослідженні ELECT лікування ланреотидом сприяло хорошому контролю симптомів КС у хворих на функціонуючі НЕП, знижувало потребу у застосуванні АСС короткої дії і забезпечувало сприятливий профіль користі/ризику (A. Vinik et al., 2014).

Отже, у пацієнтів із резектабельними НЕП прямої кишки при виборі виду хірургічного втручання необхідно звертати уваги не лише на розмір пухлини, а й на глибину інвазії. При нерезектабельних НЕП G1-2 1-ша лінія терапії представлена АСС, зокрема ланреотидом, який характеризується хорошою переносимістю, високою ефективністю та дозволяє контролювати симптоми КС. У разі НЕП G3 використовують протокол лікування аденокарциноми прямої кишки.

***

Для обговорення проблеми гастроентеропанкреатичних НЕП 14 грудня відбувся круглий стіл експертів, у рамках якого висвітлювалися сучасні стратегії і власний досвід спікерів щодо лікування таких хворих.

Доцент кафедри онкології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), кандидат медичних наук Ольга Володимирівна Пономарьова розповіла про основні підходи до лікування НЕП органів ШКТ.

– За класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я (2010), яка ґрунтується на мітотичній активності та ступені проліферації, виділяють високодиференційовані НЕП (G1; мітотичний індекс – MI – <2; індекс проліферації Ki-67 ≤2), помірно диференційовані (G2; MI 2-20; індекс проліферації Ki-67 3-20) та низькодиференційовані НЕП (G2; MI >20; індекс проліферації Ki-67 >20). У науковій літературі пухлини G1 та G2 також називають добре диференційованими НЕП. НЕП можуть синтезувати один або кілька пептидів: нейронспецифічна енолаза, серотонін, 5-гідроксиптофан, синаптофізин, хромограніни A та C, інсулін, вазоактивні інтестинальні пептиди, гормон росту, меланоцитостимулюючий гормон, гастрин, панкреатичний поліпептид, кальцитонін, рилізинг-гормони, тахікініни, нейропептиди, адренокортикотропний гормон. Надлишковий синтез того чи іншого пептиду супроводжується специфічними клінічними синдромами.

НЕП розподіляють на нефункціонуючі (безсимптомні) карциноїдні пухлини та функціонуючі, специфічним клінічним проявом яких є КС, що супроводжується ураженням усіх органів і систем. КС може бути типовим (розвивається у 95% випадків та є наслідком гіперсекреції серотоніну, тахікінінів, калікреїну, простагландинів) та атиповим (5% випадків, виникає на тлі гіперсекреції 5-гідроксиптофану, гістаміну). Атиповий КС властивий для НЕП шлунка та дванадцятипалої кишки і характеризується появою припливів, головним болем, сльозотечею, бронхоспазмом. Припливи – це епізоди короткочасного почервоніння обличчя, шиї, верхньої частини тіла до соскових ліній. При цьому пацієнти скаржаться на відчуття жару, сльозотечу, пітливість, свербіж. Шкіра набуває пурпурово-фіолетового відтінку, в зоні еритеми з'являються телеангіектазії.

Близько третини хворих із НЕП і КС помирають від серцевої недостатності, яка розвивається на тлі фіброеластозу ендокарда. Зазвичай уражаються тристулковий клапан і клапан легеневої артерії, наслідком чого є формування недостатності тристулкового клапана чи вторинної правошлуночкової недостатності. Ще одним загрозливим для життя станом є карциноїдний криз. Він розвивається спонтанно або може провокуватися різними факторами – стресом, застосуванням анестезії чи виконанням біопсії. Загострення симптомів зумовлене викидом великої кількості біологічно активних речовин.

Стратегія лікування НЕП включає два напрями: ерадикацію первинної пухлини та боротьбу з КС. При виборі терапії необхідно враховувати тип НЕП, TNM-стадію та ступінь диференціації пухлини, функціональну активність НЕП, ступінь метастатичного ураження печінки, загальний стан хворого, доступність різних терапевтичних методів. Для лікування пацієнтів з НЕП необхідний мультидисциплінарний підхід із залученням різних спеціалістів: хірурга, хіміотерапевта, променевого терапевта, ендоскопіста, рентгенолога, фахівців лабораторної діагностики, патоморфологів.

Основним методом лікування НЕП є хірургічне видалення пухлини. Однак цей метод ефективний менше ніж у 30% випадків, і у 75% осіб протягом 15 років виникає рецидив хвороби. Тому разом з хірургічним методом або при нерезектабельності пухлини можна застосовувати біотерапію (синтетичні АСС, інтерферон (ІФН) альфа, пегільований ІФН), хіміотерапію у монорежимі (стрептозоцин, доксорубіцин, 5-фторурацил – 5-ФУ, дактиноміцин, етопозид, цисплатин) або поліхіміотерапію (стрептозоцин + 5-ФУ + доксорубіцин; цисплатин + етопозид), таргетну терапію (інгібітори mTOR – еверолімус або інгібітори тирозинкінази – сунітиніб), симптоматичну терапію (E.T. Janson et al., 2010).

Ключову роль у лікуванні метастатичних форм НЕП відіграють синтетичні АСС. Більшість НЕП експресують рецептори соматостатину (SSTR1, SSTR2, SSTR3, SSTR4, SSTR5, найчастіше – SSTR2), активація яких лежить в основі пригнічення секреції гормонів.

Серед синтетичних АСС у клінічній практиці широко застосовують октреотид і ланреотид. Високі дози синтетичних АСС справляють виражений антипроліферативний ефект (зниження проліферації, індукція апоптозу у пухлині, пригнічення ангіогенезу, циркулюючих факторів росту у мікрооточенні пухлини, імуномодулюючий ефект) незалежно від функціонального статусу пухлини. Октреотид (20-30 мг внутрішньом'язово 1 р/міс) використовують для лікування пацієнтів із симптомами функціонуючих НЕП підшлункової залози та ШКТ. Показанням до застосування ланреотиду (120 мг підшкірно 1 р/міс) є місцево-поширені або метастатичні гастроентеропанкреатичні НЕП 1 та 2 ступеня диференціації (індекс Ki-67 <10%).

У рандомізованому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні PROMID вивчали ефективність октреотиду ЛАР у пацієнтів із вперше виявленими високодиференційованими НЕП. Було встановлено значне подовження ВБП на тлі лікування АСС порівняно з плацебо (14,3 та 6,0 міс відповідно). Найбільш сприятливий ефект – стабілізація хвороби – був відмічений у 66,7% хворих групи октреотиду ЛАР та 37,2% групи плацебо через 6 міс лікування (A. Rinke et al., 2009).

У міжнародному рандомізованому клінічному дослідженні CLARINET оцінювали ефективність синтетичного АСС ланреотиду 120 мг (Соматулін Аутожель) порівняно з плацебо у пацієнтів з ентеропанкреатичними нефункціонуючими НЕП (ступінь диференціації G1 та G2). Згідно з результатами дослідження, ланреотид значно подовжує ВБП порівняно з плацебо (медіана ВБП не досягнута та 18,0 міс відповідно; відношення ризиків – ВР – прогресування чи смерті 0,47). Доведена антипроліферативна дія ланреотиду у пацієнтів із невеликим і значним ураженням печінки та із прогресуванням хвороби (M.E. Caplin et al., 2014).

Побічними ефектами АСС можуть бути холелітіаз (при тривалому застосуванні), брадикардія, нудота, спастичний біль у животі, діарея, запор, блювання, гіпоглікемія, гострий гепатит чи панкреатит (розвиваються одразу після введення

Продовження на стор. 22.

Стратегії лікування пацієнтів з нейроендокринними пухлинами органів травлення

Продовження. Початок на стор. 21.

першої дози АСС і можуть зникнути самостійно після кількох тижнів лікування). Терапію АСС через побічні ефекти припиняють у 2,0-2,5% пацієнтів.

ІФН застосовують при високодиференційованих НЕП. Ефективність ІФН зіставна з такою АСС, проте ефект з боку симптомів може проявлятися пізніше. Стандартного режиму дозування ІФН немає, потрібний індивідуальний підбір дози. Слід зазначити, що лікування ІФН частіше супроводжується появою побічних ефектів порівняно з АСС. Водночас у клінічних дослідженнях комбінована терапія ІФН та АСС не показала переваг порівняно з монотерапією АСС.

НЕП характеризуються невисокою чутливістю до хіміотерапії, що зумовлено низькою мітотичною активністю та високим рівнем експресії гена множинної медикаментозної резистентності (*MDR-1*) та антиапоптотичного гена (*BCL-2*). При НЕП застосовують вузький спектр хіміотерапевтичних агентів. Хіміотерапія ефективна у пацієнтів з низькодиференційованими НЕП і має призначатися у 1-й лінії.

У пацієнтів із метастатичними НЕП, яким неможливо виконати хірургічне видалення пухлини та які мали прогресування хвороби на тлі медикаментозного лікування, можна призначити пептидорецепторну радіонуклідну терапію (ПРРТ). При ПРРТ вводять АСС з радіоактивним ізотопом. Обов'язковою умовою проведення ПРРТ є позитивний рецепторний статус пухлини за даними сцинтиграфії з міченим октреотидом.

Ефективними у лікуванні НЕП є таргетні препарати. У дослідженнях RADIANT-2 та -3 використання еверолімусу сприяло значному подовженню ВБП у пацієнтів із поширеними прогресуючими НЕП ШКТ і легені (у комбінації з октреотидом ЛАР), а також поширеними прогресуючими НЕП підшлункової залози (M.E. Pavel et al., 2011; J.C. Yao et al., 2011). У дослідженні RADIANT-4 застосування еверолімусу в осіб із НЕП легені та ШКТ супроводжувалося зниженням ризику смерті або прогресування хвороби на 52% порівняно з плацебо (ВР 0,48; J.C Yao et al., 2015). Застосування сунітинібу у пацієнтів з добре диференційованими (G1/G2) НЕП підшлункової залози асоційоване зі значним подовженням тривалості ВБП порівняно з плацебо (11,4 та 5,5 міс відповідно; E. Raymond et al., 2011).

У 2016 р. на конгресі Європейського товариства нейроендокринних пухлин (ENETs) були анонсовані консенсусні рекомендації щодо лікування НЕП та опубліковані мінімальні консенсусні висновки щодо можливих терапевтичних опцій у таких пацієнтів (M. Pavel et al., 2016):

- АСС (октреотид і ланреотид) є ефективними препаратами для контролю КС;
- з антипроліферативною метою АСС можуть бути використані у пацієнтів зі стабілізацією чи прогресуванням захворювання або з невідомим первинним вогнищем;
- АСС рекомендовані у 1-й лінії терапії для пацієнтів з НЕП, які походять із середньої кишки, підшлункової залози (Ki-67 <10%): рекомендації щодо ланреотиду при НЕП підшлункової залози мають вищий рівень доказовості;
- еверолімус і сунітиніб можна застосовувати як антипроліферативну терапію при прогресуючих НЕП після АСС чи поліхіміотерапії;
- таргетні препарати можна розглядати як 1-шу лінії терапії при неможливості використання АСС чи поліхіміотерапії;
- еверолімус можна застосовувати у 3-й лінії при неефективності ПРРТ;
- при нефункціонуючих НЕП не рекомендується призначати таргетні препарати з АСС;
- не рекомендується застосовувати сунітиніб при інших, окрім підшлункової залози, локалізаціях НЕП (виняток – клінічні дослідження);
- схеми на основі стрептозоцину є опцією для лікування НЕП підшлункової залози (G1/G2);
- схеми на основі стрептозоцину рекомендовані після АСС і таргетних препаратів у пацієнтів з великим пухлинним навантаженням з/без клінічних симптомів та/або інтенсивним прогресування хвороби протягом 6-12 міс;
- поліхіміотерапія на основі препаратів платини у 1-й лінії рекомендована при НЕП G3.

Таким чином, ефективність лікування НЕП залежить від застосування сучасних методів діагностики. Метою терапії НЕП є видалення первинної пухлини, сповільнення пухлинного процесу та пригнічення гормональної секреції. При високодиференційованих НЕП застосовують АСС, ІФН альфа, таргетні препарати.

У рамках круглого столу **клінічний онколог, лікар-хіміотерапевт Медичного центру Mediland Анна Василівна Хмель** представила цікавий клінічний випадок НЕП.

Клінічний випадок

Пацієнтка Н., 1981 р.н.

У 2016 р. з'явилися скарги на періодичну появу діареї, блювання, рясне потовиділення, втому, висип (більше на обличчі).

Березень 2016 р. – пацієнтка звернулася до гастроентеролога. Хвору було направлено на фіброгастродудеоноскопію та ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини (ОЧП).

За даними додаткових методів обстеження був встановлений діагноз хронічний панкреатит, стадія загострення; гастроезофагеальна рефлюксна хвороба. Призначено відповідне лікування, на фоні якого настало тимчасове покращення стану.

2016-2018 рр. – пацієнтка не зверталася за медичною допомогою. При появі симптомів займалася самолікуванням.

Вересень 2018 р. – різке погіршення стану. З'явилися задишка, виражена слабкість, різке зниження маси тіла, біль у грудному відділі хребта. Із цими симптомами самостійно звернулася до діагностичного кабінету для проведення УЗД ОЧП та органів малого таза (ОМТ). Виявлено новоутворення тіла підшлункової залози, множинні новоутворення печінки. Пацієнтка направлена на консультацію до онколога.

Результати комп'ютерної томографії (КТ; 07.10.2018) ОЧП та ОМТ з контрастуванням: КТ-ознаки неопластичного ураження тіла підшлункової залози (2,3×1,2 см), вторинне ураження печінки, правої легені, лімфаденопатія заочеревинних лімфатичних вузлів.

Біопсія новоутворення не проводилася.

Діагноз був встановлений на основі КТ-візуалізації: рак тіла підшлункової залози (T2NxM1). Метастази в печінці, правій легені. Стадія IV. Клінічна група 2.

Листопад 2018 – лютий 2019 – проведено 3 курси поліхіміотерапії за схемою гемцитабін 1000 мг/м^2 площі поверхні тіла внутрішньовенно (в/в) у 1-й, 8-й дні 21-денного курсу + цисплатин 75 мг/м^2 в/в у 1-й день. Курси поліхіміотерапії супроводжувалися вираженою інтоксикацією.

КТ ОЧП та ОМТ з контрастуванням (12.02.2019): КТ-ознаки неопластичного ураження тіла підшлункової залози (2,3×1,2 см), незначне збільшення розмірів вторинних вогнищ у печінці, метастази в правій легені. Лімфаденопатія заочеревинних лімфатичних вузлів. Поява підозрілого вогнища в тілі S2.

Лютий 2019 р. – стан хворої погіршився. Посилилися задишка, висип, слабкість, збільшилася частота діареї. Рекомендована симптоматична терапія за місцем проживання.

26.02.2020 – консультація іншого фахівця. Було прийнято рішення провести біопсію новоутворення підшлункової залози.

Результати патогістологічного дослідження біоптату (06.03.2019): високодиференційована (G1) НЕП підшлункової залози, типовий карциноїд, Ki-67 – 1%.

Від діагностики ПЕТ-КТ GA-68 DOTATATE пацієнтка відмовилася. Було прийнято рішення призначити Соматулін Аутожель (120 мг) без додаткового обстеження.

09.03.2019 – перше введення препарату. Через 8 днів стан хворої покращився.

23.03.2020 – хроматографін А – 5427 нг/мл.

24.03.2020 – за даними остеосцинтиграфії вторинного ураження кісток не виявлено.

Діагноз: нейроендокринна карцинома (типовий карциноїд) тіла підшлункової залози із вторинним ураженням печінки, правої легені T2cNxM1 G1. Стадія IV. Клінічна група 2.

Динаміка рівня хроматографіну А: 1221 нг/мг (20.06.2020); 530 нг/мг (21.09.2020); 420 нг/мг (23.03.2021); 395 нг/мг (20.09.2021).

Сьогодні пацієнтка отримує Соматулін Аутожель (120 мг у 21-й день). Останнє введення було у листопаді 2021 р.

КТ органів грудної клітки, ОЧП, ОМТ із контрастуванням (16.11.2021): КТ-ознаки неопластичного ураження тіла підшлункової залози (1,7×0,9 см), вторинне ураження печінки, правої легені. Незначна позитивна динаміка у вигляді зменшення розмірів новоутворення у підшлунковій залозі та вторинних вогнищ у печінці. Розміри новоутворення у правій легені стабільні.

На сьогодні симптоматика стабілізувалася: висип на шкірі відсутній, маса тіла стабілізувалася, діарея виникає рідко.

Отже, симптоми НЕП не є специфічними, що може призвести до значної затримки встановлення правильного діагнозу, а значить, і відтермінування лікування. Тому важливо ретельно обстежувати пацієнтів з підозрою на злоякісне новоутворення, використовувати візуалізаційні методи діагностики та патоморфологічне дослідження біопсійного матеріалу.

Підготувала ***Ілона Цюпа***

КОМЕНТАРІ ЕКСПЕРТІВ

О.В. Пономарьова

– Основними проблемами, пов'язаними з веденням хворих на НЕП ШКТ в Україні, є відсутність деяких сучасних методів діагностики та неповне забезпечення пацієнтів необхідними лікарськими засобами. Водночас останніми роками в нашій країні почали виявляти більше таких хворих, що пов'язано з покращенням гістологічної діагностики, настороженістю хірургів щодо цієї патології.

У сучасних українських реаліях ми бачимо широке і часто необґрунтоване застосування хіміотерапії. Натомість специфічні методи лікування, зокрема синтетичні АСС, які чинять кращий вплив на перебіг НЕП ШКТ, призначаються досить рідко. Ключовою причиною такої ситуації є те, що АСС не закуповуються за кошти державного бюджету, і кількість хворих, які можуть самостійно оплатити лікування АСС, невелика. Обмеженим є доступ і до таргетних препаратів. Слід зазначити, що лікування пацієнтів з НЕП відповідно до сучасних стандартів забезпечує дуже сприятливий прогноз порівняно з іншими онкологічними хворобами, тому необхідно покращувати доступ українських пацієнтів до новітніх методів лікування.

А.В. Хмель

– НЕП – це дуже рідкісні захворювання, які часто виявляють уже на запущених стадіях, коли наявні метастази у печінці та кістках. Однією з причин такої ситуації є недостатня онконастороженість сімейних лікарів. Симптоми НЕП дуже різноманітні, і зазвичай лікарі первинної ланки медичної допомоги призначають симптоматичну терапію. Це дозволяє тимчасово покращити стан хворих, тому до вузьких фахівців вони звертаються на пізніх стадіях.

На ранній стадії хвороби основним методом лікування є хірургічне видалення пухлини. Воно є фінансово доступним, після видалення пухлини подальше медикаментозне лікування не потрібне. За таких обставин прогноз для пацієнтів дуже сприятливий. На занедбаній стадії медикаментозне лікування дороге та не покривається коштами державного бюджету. Новітні методи терапії, зокрема застосування таргетних препаратів та АСС, забезпечують тривалу виживаність хворих (до кількох десятиліть) та хорошу якість життя. Однак через «фінансову токсичність» лікарі часто призначають менш ефективні та токсичні схеми хіміотерапії, які погіршують загальний стан хворого. Для вирішення цих проблем необхідно в Національний перелік основних лікарських засобів включити сучасні препарати, створити спеціалізований центр НЕП, підвищувати обізнаність про НЕП сімейних лікарів та онкологів у різних регіонах України.

М.Г. Зубарєв

– У зв'язку з тим, що НЕП належать до рідкісних захворювань, наявна низка труднощів у їх виявленні та лікуванні. По-перше, в Україні немає єдиного спеціалізованого центру для пацієнтів із цією патологією. Поки створення центру НЕП лише планується. По-друге, онкологи, хірурги й інші спеціалісти дуже рідко стикаються з НЕП. Відповідно, через брак досвіду не завжди вдається встановити правильний діагноз. Крім того, діагноз нейроендокринна пухлина встановлюється на підставі результатів імуногістохімічного дослідження (лише морфологічного дослідження для верифікації НЕП недостатньо), виконати яке можна лише в деяких медичних закладах. Як результат – відсутність правильного діагнозу тягне за собою неправильне лікування.

По-третє, на сьогодні в Україні не проводиться одне з ключових досліджень НЕП – ПЕТ-КТ з радіонуклідом ^{68}Ga та не застосовується радіонуклідна терапія міченими АСС (лютецієм) при поширених НЕП. Вирішення цих трьох проблем дозволить істотно покращити рівень діагностики та лікування НЕП.

У різних країнах Європи є спеціалізовані центри, які займаються веденням пацієнтів з НЕП. Крім того, діагностика та лікування у таких закладах доступні для жителів сусідніх європейських країн. Для пацієнтів з НЕП з України значно складніше потрапити до таких центрів, особливо в період пандемії COVID-19.

Говорити про компетентність українських лікарів щодо НЕП складно, адже у нас відсутній спеціалізований центр. Лікарям первинної ланки достатньо своєчасно запідозрити пухлинне утворення та направити пацієнта в онкоцентр для додаткового обстеження. Тобто сімейним лікарям достатньо мати загальні знання про НЕП. Далі уже онкологам важливо запідозрити НЕП та направити хворого до референтного центру.

Ще однією цікавою темою для обговорення є різниця діагностичних і лікувальних можливостей у Києві (у Національному інституті раку) й інших регіонах України. У Національному інституті раку є октреоскан, що має значно більше значення у діагностиці НЕП, ніж звичайні комп'ютерна та магнітно-резонансна томографія, та дозволяє оцінити поширеність пухлинного процесу, доступні унікальні для України методи радіонуклідної терапії, працюють фахівці із досвідом лікування НЕП. Водночас доступність сучасного медикаментозного лікування поширених форм НЕП є обмеженою, адже новітні препарати не закуповуються за кошти державного бюджету.

Таким чином, для надання якісної медичної допомоги пацієнтам з НЕП не вистачає трьох основних складових: спеціалізованого центру, доступності сучасних методів діагностики та забезпечення хворих інноваційним лікуванням.

Ракова кахексія у дорослих пацієнтів

Клінічні настанови ESMO

Регулярний нутритивний скринінг та аліментарна підтримка, включаючи (за необхідності) ентеральне або парентеральне харчування, рекомендовані усім пацієнтам, які отримують протипухлинну терапію, а також тим, у кого очікувана виживаність становить більше кількох місяців (клас рекомендацій V, рівень доказовості B). Хворим із очікуваною тривалістю життя менше кількох місяців рекомендується зменшити інвазивність дієтичних втручань (рис. 1). При цьому, якщо це можливо, віддають перевагу консультаціям щодо дієти і пероральним добавкам (V, B). У пацієнтів з очікуваною тривалістю життя менше кількох тижнів рекомендованим підходом є лікування, орієнтоване на комфорт, включаючи зменшення вираженості спраги, полегшення страждання, пов'язаного з їжею, та інших виснажливих симптомів (V, B).

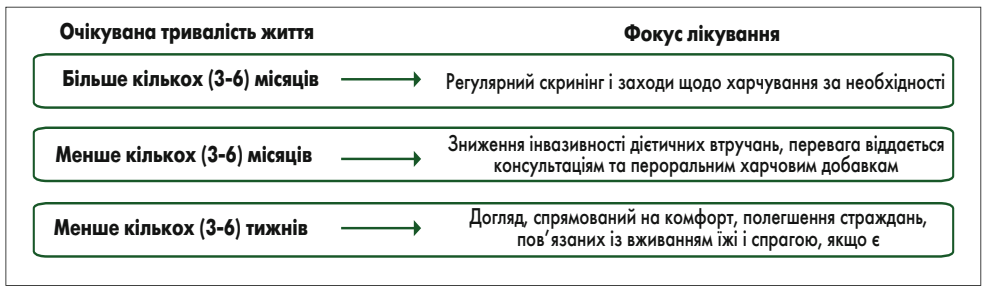


Рис. 1. Інвазивність нутритивних втручань щодо очікуваної тривалості життя

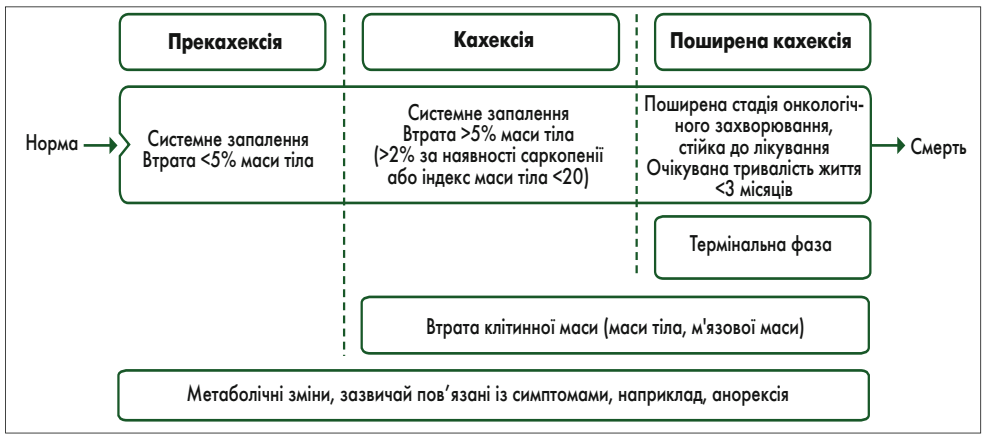


Рис. 2. Розвиток ракової кахексії

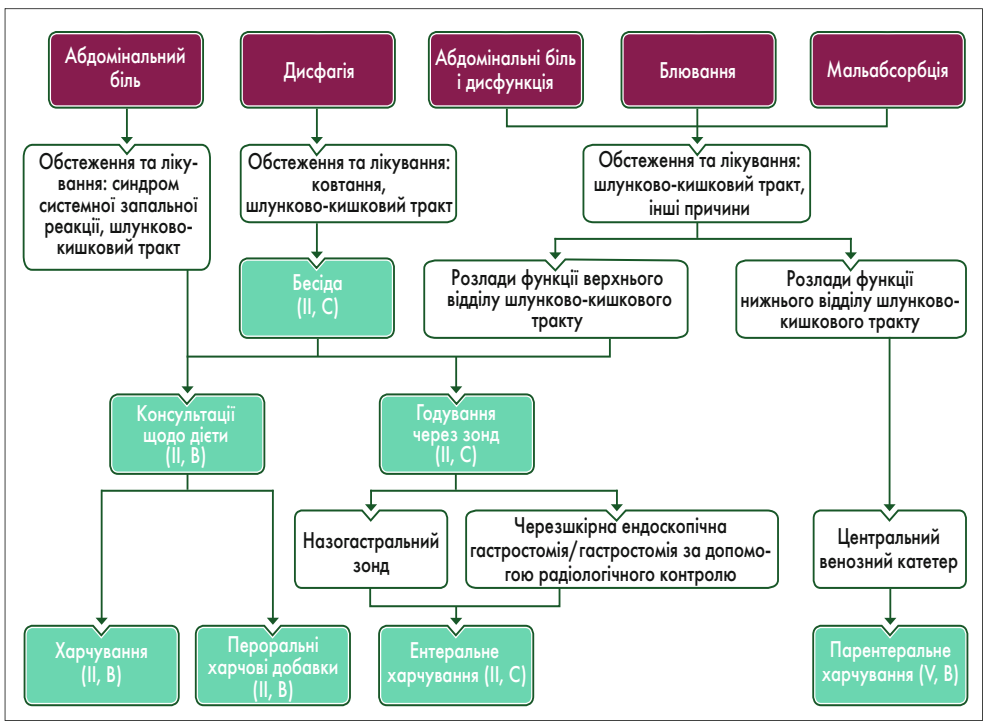


Рис. 3. Вибір варіантів дієтичного втручання

Визначення кахексії та її вплив

Визначення кахексії як пов'язаних із захворюванням порушень харчування і наявності системного запалення (рис. 2) базується на основі визначення Global Leadership Initiative in Malnutrition (GLIM, Глобальна лідерська ініціатива у сфері порушення харчування; V, A).

Скринінг та оцінка кахексії

Для забезпечення всім пацієнтам доступу до належного харчування та покращення метаболізму важливо:

- виявляти пацієнтів з групи ризику шляхом регулярного провадження стандартизованої процедури скринінгу;
- оцінити всіх пацієнтів групи ризику щодо стану їхнього харчування та метаболізму, а також усіх порушень, які загрожують цьому статусу.

✓ Регулярний стандартизований скринінг ризику порушення харчування рекомендується для всіх пацієнтів, які проходять протипухлинну терапію, а також для тих, у кого очікувана тривалість життя становить принаймні кілька (тобто 3-6) місяців; слід застосувати перевірений інструмент скринінгу (V, B).

✓ Усім пацієнтам, які відчувають дистрес, пов'язаний із вживанням їжі, рекомендуються поради щодо харчування та навчання щодо кахексії, а також надання психологічної та паліативної підтримки (V, B).

✓ Пацієнти, які під час скринінгу не зазнають безпосереднього ризику недоїдання, мають регулярно проходити повторне обстеження (зазвичай через кожні 3 місяці чи на етапі проведення протипухлинного лікування); за планування призначення протипухлинної терапії з високим ризиком спровокувати недоїдання (наприклад, комбіновані методи лікування, високодозова хіміотерапія, високоеметогенні засоби) слід розглянути профілактичну аліментарну підтримку (V, B).

✓ Для пацієнтів, які перебувають у групі ризику харчування, рекомендовані об'єктивна оцінка стану харчування та метаболізму (включаючи масу тіла та її втрату, склад тіла, статус запалення, споживання їжі й фізичну активність) та обстеження на наявність факторів, що перешкоджають підтримці або поліпшенню цього статусу (в тому числі симптоми впливу харчування, дисфункцію шлунково-кишкового тракту, хронічний біль і психосоціальний дистрес). Повторні регулярні оцінки харчування, як правило, щомісяця, також рекомендуються з метою керування багатокомпонентним лікуванням проти кахексії (V, B).

Вибір варіантів лікування кахексії: пріоритет мультимодального підходу

✓ Під час протипухлинного лікування та у пацієнтів із очікуваною тривалістю життя більше 3-6 місяців рекомендуються заходи, спрямовані на протидію погіршенню ресурсів організму й метаболізму і на полегшення виснажливих симптомів (рис. 3; IV, B).

✓ Якщо очікувана виживаність становить менше 3-6 тижнів, необхідно зосередитися на заходах проти кахексії, спрямованих на полегшення таких тривожних симптомів, як спрага, нудота, блювання та дисфагія, а також психологічний та екзистенційний дистрес, переживання членів сім'ї (IV, B).

✓ У ситуаціях, коли складно визначитися з відповідними стратегіями боротьби з кахексією, можна розглянути пробне лікування протягом обмеженого періоду, щоб оцінити ймовірність покращення (IV, C).

Нутритивні заходи

✓ Пацієнтам із недостатнім споживанням їжі рекомендовані нутритивні заходи. У хворих із очікуваною виживаністю більше кількох місяців і тих, хто отримує протипухлинну терапію, ці заходи слід посилити, якщо це необхідно. В інших ситуаціях перевага віддається заходам низького ризику (наприклад, консультування та пероральна нутритивна підтримка; II, A).

✓ Якщо безпечно, пероральний шлях має бути першим варіантом підтримки харчування. Ентеральне зондове годування можна застосовувати у разі дисфагії, якщо функція тонкої кишки збережена. Парентеральне харчування слід розглянути, якщо пероральне вживання їжі і годування через зонд є непереносимими або недостатніми (II, A).

Нутритивна потреба

✓ Нутритивні заходи мають бути спрямовані на задоволення потреб в енергії та поживних речовинах (III, B).

✓ Нутритивні заходи мають супроводжуватися тренуванням м'язів і зусиллями щодо нормалізації метаболічного стану (зменшення системного запалення, дистресу; III, B).

✓ Для підтримки нутритивного статусу рекомендується вживання щонайменше 25-30 ккал/кг маси тіла на добу, при необхідності коригуючи режим (V, B).

✓ Слід забезпечити щонайменше 1,2 г білка/кг маси тіла на добу (V, B).

✓ Пацієнтам з кахексією рекомендуються схеми з умістом жирів, що становить половину небілкових калорій (II, B).

Поради щодо дієти та пероральний прийом

✓ Консультації щодо дієти мають бути першим вибором нутритивної підтримки, що пропонується для покращення перорального прийому та, можливо, збільшення маси тіла у пацієнтів із кахексією або груп ризику, які можуть їсти. У консультаціях щодо дієти повинен бути акцент на споживанні білка, збільшенні кількості прийомів їжі на день, лікуванні симптомів впливу харчування та пропонуванні харчових добавок, коли це необхідно. Цією порадою має керуватися належним чином підготовлений фахівець (II, B).

✓ Пероральні харчові добавки можуть надаватися як частина дієтичних консультацій для покращення отримання енергії та стимулювання збільшення маси тіла (II, B).

✓ Пацієнтам, які отримують хіміотерапію, променеву або хіміопроменеву терапію, можуть бути запропоновані збагачені білком пероральні харчові добавки для збільшення маси тіла, зменшення втрати сухої маси тіла та покращення якості життя (II, C).

Годування через зонд

✓ Пацієнтам із раком голови та шиї або верхнього відділу шлунково-кишкового тракту, особливо тих, хто проходить протипухлинну терапію, рекомендується годування через зонд для підтримки маси тіла або для зменшення її втрати, якщо очікується, що пероральне годування, включаючи пероральні харчові добавки, буде недостатнім протягом більше кількох днів (I, A).

✓ Хворим, яким потрібно більше 4 тижнів ентерального годування, рекомендується черезшкірна ендоскопічна гастростомія, а не назогастральний зонд (II, C).

✓ Пацієнтам, які потребують годування через зонд, рекомендується скринінг і лікування дисфагії, а також заохочення та навчання щодо того, як підтримувати функцію ковтання (II, B).

Парентеральне харчування

Пацієнтам слід запропонувати парентеральне харчування в домашніх умовах, якщо очікується, що якість їхнього життя та/або тривалість виживання будуть серйозно скомпрометовані прогресуючим недостатнім харчуванням. Показниками потенційної користі є статус 0-2 за ECOG/WHO, низький рівень системного запалення (нормальний рівень сироваткового альбуміну, <2 балів за модифікованою прогностичною шкалою Глазго) та відсутність метастазів (V, B).

Немає достатніх доказів для того, щоб рутинно рекомендувати додаткове парентеральне харчування для покращення якості життя та параметрів харчування у пацієнтів з гіпофагією і недостатнім харчуванням, які отримують хіміотерапію (V, B).

Тренування сили та витривалості для підтримки анаболізму

✓ Під керівництвом професійних експертів помірні фізичні вправи є безпечними для пацієнтів із раковою кахексією і рекомендуються для підтримки м'язової маси (II, B).

✓ Усім пацієнтам з кахексією слід запропонувати вправи з опором 2-3 рази на тиждень, а також помірні аеробні тренування (витривалість). Для консультації необхідно залучати фізіотерапевта або відповідно підготовленого професіонала з метою визначення складу вправ з урахуванням структурованого підходу, режиму (аеробні навантаження, опір, гнучкість), частоти, інтенсивності і тривалості, а також визначення моментів часу для повторної оцінки (II, B).

Фармакологічні заходи

✓ Кортикостероїди можна використовувати для підвищення апетиту на короткий час (до 2-3 тижнів). Вплив на апетит зазвичай зникає при тривалому лікуванні (I, B).

✓ Прогестини можна використовувати для підвищення апетиту та маси тіла, але не м'язової маси, якості життя або фізичної активності у пацієнтів з раковою кахексією (I, B). Необхідно враховувати ризик розвитку серйозних побічних ефектів, включаючи тромбоемболію.

✓ Немає достатньо доказів, які підтверджували б користь використання медичної коноплі або її похідних для полегшення анорексії чи раннього насичення у пацієнтів із раковою кахексією (II, C).

✓ Андрогени не рекомендуються, оскільки є дані про відсутність їх сприятливого ефекту щодо покращення м'язової маси (II, D).

✓ Існують помірні докази можливості застосування оланзапіну для покращення апетиту та лікування нудоти у пацієнтів із поширеним раком (II, B).

✓ Немає достатніх доказів, щоб рекомендувати використання нестероїдних протизапальних препаратів окремо для лікування ракової кахексії (III, C).

✓ Немає достатніх доказів для рекомендації застосування метоклопраміду або домперидону окремо для лікування ракової кахексії (II, C).

✓ Немає достатніх доказів, щоб рекомендувати конкретні комбіновані схеми через відсутність доказів у великих добре спланованих рандомізованих дослідженнях (II, C).

За матеріалами Arends J., Strasser F., Gonella S. et al. Cancer cachexia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100092.

Підготував ***Назар Лукавецький***

Л.С. Болгова, д. мед. н., професор, Національний інститут раку МОЗ України, м. Київ

Чому рак легені діагностують на пізніх стадіях розвитку

Л.С. Болгова

Рак легені (РЛ) є найчастішим онкологічним захворюванням у світі (H. Sung et al., 2021). У 2020 р. на РЛ захворіло понад 19 млн осіб, а померло близько 10 млн, що у структурі онкологічної захворюваності і смертності склало 11,4 та 18,0% відповідно.
В Україні у 2019 р. захворіло 12 720 осіб, серед них 10 126 чоловіків і 2594 жінки. Необхідно підкреслити, що серед захворілих не прожили й одного року після установлення діагнозу 60,0% чоловіків і 49,5% жінок (З.П. Федоренко та ін., 2021).
У чоловіків РЛ посідає перше місце серед усіх онкологічних захворювань. За даними різних авторів, в Україні й інших країнах РЛ у 60-70% випадків діагностують у III-IV клінічній стадії, коли використати повний обсяг спеціального лікування уже неможливо (Л.С. Болгова и др., 2020; W.D. Travis et al., 2015).
Описана критична ситуація обґрунтовує необхідність наукових розробок у напрямі ранньої діагностики, гістогенезу, характеру росту, швидкого прогресування РЛ, які могли б сприяти підвищенню ефективності лікування та визначенню профілактичних засобів. Виконані до цього часу численні наукові дослідження стосовно зазначених питань поки що не дали бажаних результатів. Досі залишається багато невирішених питань, які могли б прояснити підходи до адекватної рентгенологічної та морфологічної діагностики на більш ранніх стадіях розвитку РЛ, від чого залежить успіх лікування.

Оприлюднені результати численних експериментальних досліджень, присвячених гістогенезу РЛ, свідчать про різні погляди науковців на клітини, з яких бере свій початок це захворювання (G. Ferone et al., 2020). Патологоанатомічні дослідження A. Have-Opbroek та співавт. (1997) дозволили стверджувати, що РЛ формується як з альвеолярного, так і з циліндричного епітелію бронхів. Однак у відомих фундаментальних дослідженнях (Э.Р. Вейбель, 1970; В.В. Ерохин и др., 2000; А.К. Загорулько, Т.А. Аскарі, 2002), виконаних на всіх рівнях ієрархічних ступенів розвитку епітеліальних клітин легені, доведено, що стовбуровими клітинами цього органа є пневмоцити 2 типу (альвеолярний епітелій – АЕ – 2 типу).

Виконуючи науково-дослідну роботу, присвячену РЛ, ми визначили, що з поверхні пухлин, розгалужених у великих бронхах, не завжди можна отримати пухлинні клітини. При дослідженні взятих під час виконання фібробронхоскопії мазків з екзофітного пухлинного вузла в цитологічних препаратах ми лише в 25% випадків виявили ракові клітини. Виконане дослідження аналогічних зіскрібків з поверхні екзофітних пухлин бронха на операційному матеріалі 31 хворого дозволило отримати пухлинні клітини у 9 (28%), у решти 22 (72%) визначено тільки клітини циліндричного епітелію, яким вкрита слизова оболонка бронха в нормі. Цей факт дозволив зробити висновок про те, що злоякісна пухлина росте під епітелієм бронха.

Невизначеність багатьох питань розвитку і росту РЛ зумовило необхідність звернутися до літератури, щоб отримати найбільш повну морфологічну та функціональну характеристики епітеліальних клітин легені.

Ми вивчили фундаментальні праці Э.Р. Вейбель (1970), И.К. Есиповой (1975), В.В. Ерохина и соавт. (2000), присвячені морфології ієрархічних епітеліальних структур легені в нормі і в патології. При цьому визначено, що респіраторний відділ легені складається з 20 тисяч респіраторних бронхіол. Кожна з них підрозділяється на альвеолярні ходи, а кожен альвеолярний хід закінчується двома альвеолярними мішечками. На стінках респіраторних бронхіол є окремі альвеоли, які відкриваються в просвіт бронхіол, а на стінках альвеолярних ходів розміщується декілька десятків альвеол. В організмі людини нараховується 300-400 млн альвеол. Їх загальна площа становить 90-120 м^2, а в окремих випадках збільшується до 194 м^2. При видиху вона зменшується в 2,0-2,5 раза (В.В. Ерохин и др., 2000).

И.К. Есипова (1975) доповнила структурні дані щодо бронхіального дерева. Вона обґрунтувала, що будова легеневих структур під плеврою подібна до структур у воротах легені, а Ф. Неттер, незалежно від И.К. Есиповой, продемонстрував цей факт на схемі (рис. 1; Ф. Неттер, 2019). Це означає, що у воротах легені також є бронхіоло-альвеолярні структури, які відходять від великих бронхів. Цей факт підтверджують інші автори (A. Giangreco et al., 2002; J.B. Sneddon et al., 2007).

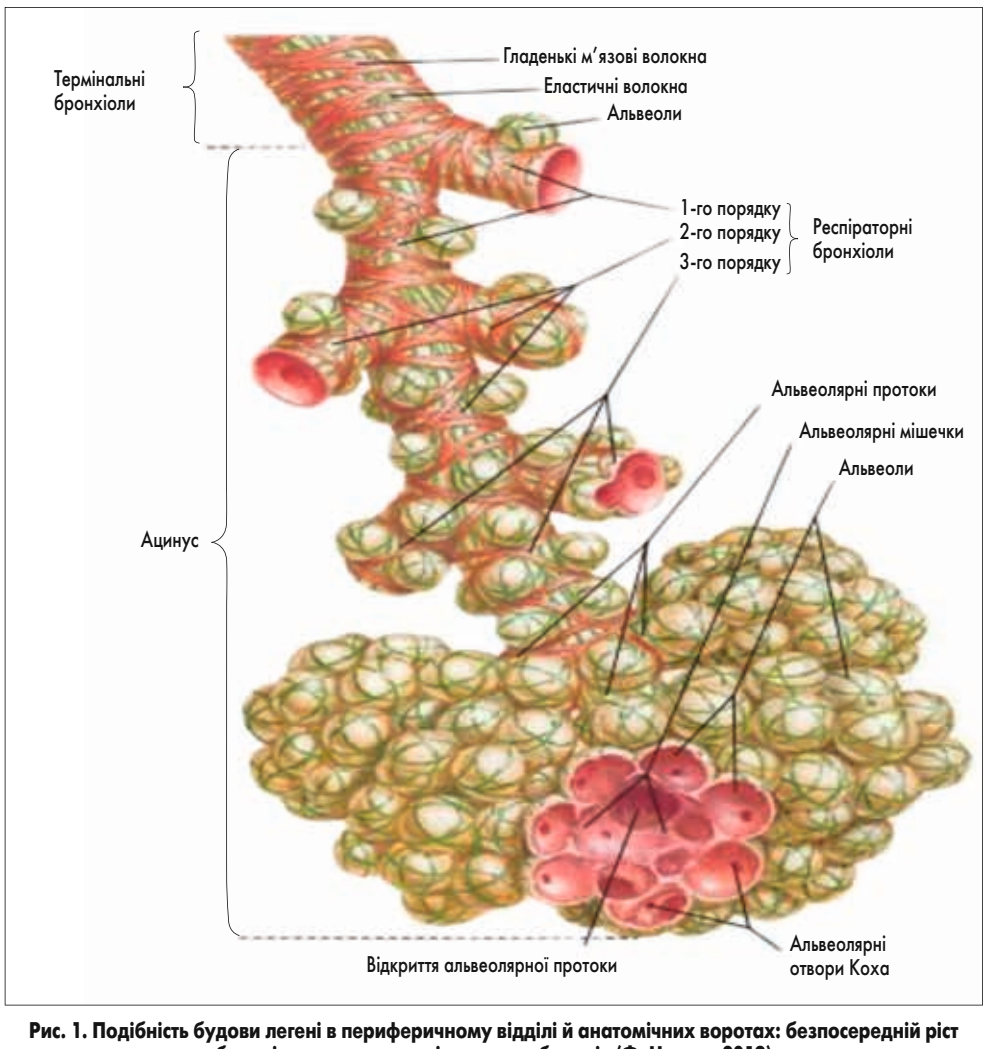


Рис. 1. Подібність будови легені в периферичному відділі й анатомічних воротах: безпосередній ріст бронхіол з ацинусами від великих бронхів (Ф. Неттер, 2019)

Вчені визначили, що морфологічні і відповідно функціональні відділи легені складаються з анатомічного мертвого простору, під яким розуміють кондуктивну, тобто повітропровідну, частину дихального дерева – бронхи, а під альвеолярним мертвим простором – сукупність альвеол, у яких збережена тільки вентиляція. У цих місцях, як стверджують дослідники (Э.Р. Вейбель, 1970; В.В. Ерохин и др., 2000), розвивається альвеолярний шунт. Саме в цьому місці складаються умови для постійної шкідливої дії хімічних і біологічних реагентів на клітини альвеолярного епітелію. На перших етапах відбувається стимуляція захисної реактивної проліферації, а в згодом це може сприяти розвитку численних захворювань, у тому числі ракових. У разі постійної дії на велику площу (100-194 м^2) альвеолярного епітелію не завжди чистого повітря, а забрудненого і з цигарковим димом, виникають реактивні зміни альвеолярного епітелію різного ступеня. Саме клітини АЕ 2 типу, які, за даними багатьох авторів, належать до стовбурових клітин (СК), починають проявляти свою здатність до проліферації й активного надмірного росту, що може призвести до розвитку РЛ (T.J. Desai et al., 2014; W.S. Heng et al., 2019; S.D. Reynolds et al., 2000).

Вчені стверджують, що РЛ починає свій розвиток з АЕ – з плюрипотентних СК. Крім того, у клітинах АЕ 2 типу знайдено пухлинний антиген – цитокератин-19 (A. Gazdar et al., 2004).

Респіраторні альвеолярні клітини мають неправильну витягнуту форму. На вільній поверхні цитоплазми цих клітин є мікроворсинки, спрямовані в порожнину альвеол, що значно збільшує загальну площу контакту повітря з поверхнею епітелію.

Великі альвеолярні клітини сьогодні належать до пневмоцитів 2 типу. Вони ще називаються секреторними, тому що секретують ліпопротеїдні речовини (сурфактант), які створюють плівку на поверхні епітелію (И.К. Есипова, 1975). Установлено також, що клітинам АЕ 2 типу характерні 4 види функціональної активності: секреторна, реутилізація молекул деградованого сурфактанту, всмоктування рідини з альвеол і репродуктивна.

Значний об'єм секреції, велика сумарна площа апікальної поверхні альвеол, обернутої в порожнину альвеол, та наявність клітин, що є джерелом поверхнево активних речовин і білка, дозволили вченим прийти до висновку, що респіраторний відділ легені людини є активно синтезуючою залозою (Л.К. Романова, 1984; В.В. Ерохин и др., 2000).

Найважливішими показниками проліферативної активності клітин є мітотична активність і час їх оновлення. Виконані дослідження дозволили установити високу мітотичну активність в АЕ 2 типу. На експериментальних моделях вивчена мітотична активність епітелію трахеї, що склала 3,4 на 1000 клітин, у бронхах середнього калібру – 1,0-1,5, у дрібних бронхах – 0,5-1,5 і в 5-6 разів більше у клітинах міжальвеолярних перегородок, у яких діляться клітини АЕ 2 типу, – 8,25. Найбільш активно проліферуючою клітинною структурою є АЕ 2 типу, на яку припадає 50% мітозів серед всіх епітеліальних клітин легені (Э.Р. Вейбель, 1970; И.К. Есипова, 1975; В.В. Ерохин и др., 2000). Саме цим клітинам належить також дуже важлива роль у відновних процесах у разі гострих і хронічних запальних захворювань, які супроводжуються збільшенням їх кількості й ознаками гіперплазії.

Другим важливим аргументом проліферативної активності АЕ 2 типу є час оновлення епітеліальних клітин легені. Проведені дослідження дозволили встановити час оновлення клітин епітеліальної вистилки трахеї – 47,6 доби, великих бронхів – 18,1, середніх – 7-10, дрібних – 167-200, а в клітинах міжальвеолярних перегородок, де міститься АЕ 2 типу, цей час найкоротший – 3-7 діб (Э.Р. Вейбель, 1970).

Відомо, що ступінь кровопостачання тканин є передумовою для росту і поділу клітинних структур. Так, альвеоли мають максимальне кровопостачання у вигляді вузькопетлистої капілярної сітки, яка щільно обплітає кожну альвеолу (рис. 2; Р.А. Синельников, 2010).

За даними Э.Р. Вейбель (1970), альвеолярні кровоносні капіляри формують густу сітку, як тонке безперервне судинне полотно площею 35-40 м^2. Ця капілярна сітка поширюється в межах легеневих часточок, а в деяких ділянках легені – на сегменти і навіть на частки легені. Суміжні стінки альвеол, альвеолярних ходів, респіраторних бронхіол формують загальну для прилеглих до них респіраторних структур стінку.

Установлене максимальне кровопостачання забезпечує ріст і можливість реактивної проліферації, а у разі хронічної дії біологічних і хімічних реагентів може виникнути нестримний ріст клітин, порушення їх диференціації, що спостерігається при злоякісному рості (Э.Р. Вейбель, 1970; В.В. Ерохин и др., 2000).

Сьогодні широко вивчаються питання СК легені в нормі і при патологічних процесах, які характеризуються швидким оновленням і найбільше вираженим потенційним ростом (А.К. Загорулько та ін., 2002; A. Giangreco et al., 2002; C.F. Kim et al., 2005; J.B. Sneddon et al., 2007). Досліджується також структурно-морфологічний комплекс епітеліальних клітин легені, так званої ніші. До них належать клітини переходу бронхіолярного епітелію в альвеолярний, підслизові залози трахеї і нейроендокринна тканина бронхів (A. Giangreco et al., 2002; L. Xiaoming et al., 2008). Ніші з епітеліальними клітинами звертають на себе особливу увагу при вивченні пухлинних процесів у легені насамперед тому, що існує модель, згідно з якою в результаті деяких порушень клітинних ніш спостерігається гіперекспресія проліферативних процесів, які стимулюють СК до проліферації і швидкого росту. Автори вивчили більш глибокі

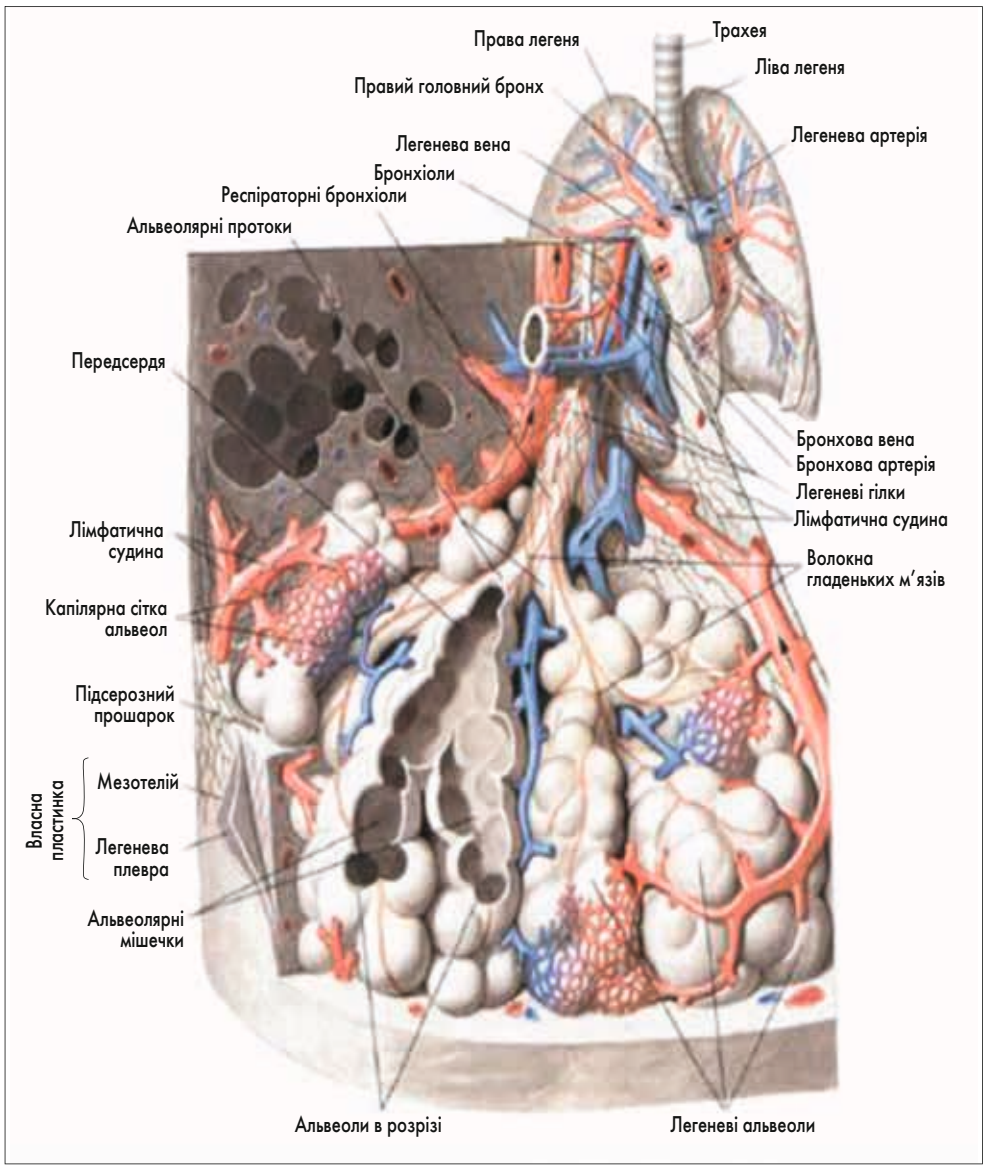


Рис. 2. Часточка легені, максимальне кровопостачання альвеол (за Р.А. Синельниковим, 2010)

відношення СК в одній ніші і їх вплив на сусідні (J.B. Sneddon et al., 2007). Продемонстрована здатність самих трансформованих СК активувати інші клітини ніші. Таким чином реалізується зворотний зв'язок, що зумовлює подальшу проліферацію СК. Дослідники також стверджують про можливість трансформованих СК активувати не тільки клітини своєї ніші, а й сусідніх, що призводить до початку і поширення проліферації, а потім – до розвитку конкретних патологічних процесів.

Результати багаторічних досліджень структури легені в нормі і патології дозволили И.К. Есиповой (1975) дійти принципово нового висновку про те, що першою і головною морфофункціональною структурою, яка цілісно реагує на шкідливий агент, є термінальна бронхіола. Це важливе положення було схвалене і затверджене групою міжнародних експертів з морфологічної номенклатури. Іншими словами, авторка довела, що всі патологічні процеси в легені починаються з бронхіоло-альвеолярних структур.

Дещо пізніше В.В. Ерохин и соавт. (2000) підтвердили концепцію И.К. Есиповой. Вони також дійшли висновку, що найбільш простим і логічним визначенням захворювання пневмонія є запальний процес, який розвивається в респіраторному відділі легені. Отже, терміном «пневмонія» може бути позначений патологічний процес, що супроводжується появою в альвеолах і термінальних бронхіолах виражених ознак альтерації, ексудації та проліферації, пов'язаних з дією певного етіологічного фактора хімічної чи біологічної природи.

Результати експериментальних робіт дозволяють уточнити факт початку росту і розвитку РЛ з епітеліальних клітин, так званої ніші. Цими клітинами є АЕ 2 типу.

Детальне вивчення результатів експериментальних робіт стосовно гістогенезу РЛ (Л.А. Грицюте, 1975; Г.М. Веснушкин и др., 2006) дозволило визначити, що незалежно від того, яким шляхом тварині введено канцероген – ендотрахеально, внутрішньосудинно чи перитонеально, – пухлина розвивалася здебільшого в периферичному відділі легені, під плеврою, де немає великих бронхів. Результати фундаментальних досліджень згаданих авторів підтверджуються медичною практикою. Так, Н.О. Максимович (1980) на підставі вивчення патологоанатомічних препаратів при вірусній пневмонії, показала можливість первинного потрапляння повітря з дрібнодисперсним вмістом із вірусом грипу безпосередньо в порожнину альвеол з її первинним ураженням.

Вивчення патологоанатомічних особливостей росту і розвитку РЛ на операційному матеріалі з використанням сучасних морфологічних методів дослідження (Л.С. Болгова и др., 2013) дозволило підтвердити важливе наукове положення И.К. Есиповой про те, що патологічні процеси в легенях розвиваються з бронхіоло-альвеолярної частини респіраторного відділу. При гістологічному дослідженні матеріалів 120 хворих із різними гістологічними типами РЛ показано ріст пухлини з клітин АЕ. Для наочності продемонстровано в одній альвеолі клітини без атипії і поруч – ріст клітин з усіма ознаками ракової пухлини (рис. 3).

Спостерігається ріст пухлинних клітин від базальної мембрани в порожнину альвеоли. Результати підтверджені комплексом сучасних гістологічних, імуногістохімічних, цитологічних, імуноцитохімічних, цитогенетичних та електронно-мікроскопічних методів дослідження (Л.С. Болгова и др., 2013; Т.Н. Туганова и др., 2011).

Отримані наукові дані є обґрунтуванням того, що наявність на рентгенограмі затемнення будь-якого розміру є підставою для подальшого обстеження з метою виключення чи підтвердження ракового ураження. Поодинокі невеликі тіні до 3-5 мм можуть свідчити про початок захворювання, що потребує профілактичних засобів для запобігання подальшому прогресуванню, якщо немає можливості морфологічно верифікувати патологічний процес чи уникнути його прогресування. Це може бути новим базовим аргументом для розроблення програми профілактики легеневих захворювань і в першу чергу – РЛ.

Таким чином, виявлені об'єктивні морфологічні дані, отримані в експерименті і підтверджені патологоанатомічними і цитологічними дослідженнями з використанням

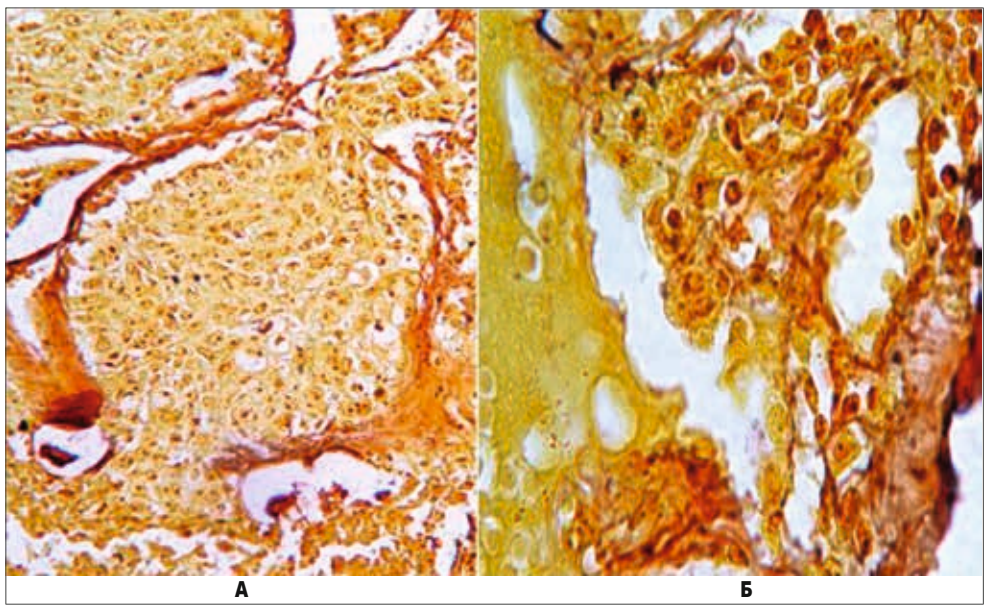


Рис. 3. Ріст пухлини в альвеолах. Гістологічний препарат, фарбування за W. Howell, D. Black: А – ×400; Б – фрагмент, ×1000 (Л.С. Болгова и др., 2013)

сучасних морфологічних методів, є цілком переконливими щодо того факту, що АЕ 2 типу є СК легені в нормі і при розвитку патологічного процесу будь-якої етіології, у тому числі РЛ.

Іншими словами, розвиток РЛ починається з клітин АЕ 2 типу, яких у легені нараховуються мільйони, що довго забезпечує основну дихальну функцію органа. Ріст пухлини також відбувається безсимптомно і, коли пацієнти звертаються за медичною допомогою, лікарі в 60-70% випадків констатують III-IV клінічну стадію РЛ.

Підсумовуючи викладені дані, можна стверджувати: пізня діагностика РЛ відбувається через початок розвитку захворювання з клітин альвеолярного епітелію, що не викликає клінічних проявів, і тільки велика маса пухлини може зумовлювати клінічні симптоми – слабкість, кашель тощо, які змушують пацієнта звертатися за медичною допомогою.

Література

1. Болгова Л.С., Туганова Т.Н. Рак легкого: вопросы гистогенеза и цитологической диагностики. – К.: КИМ, 2013. – 168 с.
2. Вейбель Э.Р. Морфометрия легких человека / Пер. с англ. Н.П. Вольберг; предисл. проф. Л.Л. Шика. – М.: Медицина, 1970. – 174 с.
3. Веснушкин Г.М., Плотникова Н.А., Семенченко А.В., Анисимов В.Н. Мелатонин угнетает канцерогенез легких, индуцированный уретаном у мышей // Вопр. онкологии. – 2006. – Т. 52, № 2. – С. 164-168.
4. Грицюте Л.А. Экспериментальные опухоли легких. – М.: Медицина, 1975. – 166 с.
5. Ерохин В.В., Романова Л.К. Клеточная биология легких в норме и при патологии. – М.: Медицина, 2000. – 496 с.
6. Есипова И.К. Легкое в норме. Ч. I. – Новосибирск: Наука, 1975. – 285 с.
7. Есипова И.К. Легкое в патологии. – Ч. II. Новосибирск: Наука, 1975. – 248 с.

...

23. Xiaoming L., Engelhardt J.F. The Glandular Stem. Progenitor Cell Niche in Airway Development and Repair. ProcamThorac Soc. 2008: 5(6): 682-688.

Повний список літератури знаходиться в редакції.

Пропонуємо нашим читачам ознайомитися з новими роботами Лідії Севастянівни Болгової, орієнтованими на фахівців галузі та студентів медичних і біологічних факультетів.

Цитологія органів і тканин людини / За ред. Л.С. Болгової. – К.: Книга-плюс, 2018.

У навчальному посібнику подана структура клітин всіх органів і тканин людини, знання яких необхідні при освоєнні предмета цитологічної і гістологічної діагностики різних захворювань, насамперед онкологічних. Демонструються детальні цитоморфологічні ознаки клітин у нормі на мікрофотографіях хорошої якості, що допомагає морфологам вивчити особливості структури епітеліальних і мезенхімальних клітин різних органів і систем людського організму. Знання структури клітин необхідні для цитологів, котрі працюють у судовій медицині, для розпізнавання змінених органів, з яких отримують діагностичний матеріал. Посібник може стати доповненням до нових видань підручника «Гістологія».

Навчальний посібник орієнтований на лікарів, які займаються морфологічною діагностикою патологічних процесів: цитопатологів, патологоанатомів, цитологів судової медицини, курсантів медичних післядипломних навчальних закладів, студентів медичних університетів, біологічних факультетів і наукових співробітників.

Цитоморфологічна діагностика пухлин людини / Л.С. Болгова. – К.: Книга-плюс, 2021. – 408 с.

У навчальному посібнику вміщена коротка історична довідка про розвиток методу цитологічної діагностики в світі, на території СНД і в Україні. Цитологічна діагностика використовується не тільки для морфологічної верифікації доброякісних і злоякісних пухлин, локалізованих у різних органах і тканинах на будь-якій глибині, а й для скринінгу, що не потребує коштовної апаратури, лише підготовленого фахівця. У посібнику викладені основні принципи, методи і можливості цитологічної діагностики пухлин людини різних локалізацій. Наведені основні гістологічні та детальні цитоморфологічні ознаки доброякісних і злоякісних пухлин епітеліального і мезенхімального генезу. Нозологічні форми пухлин подані згідно з сучасними міжнародними гістологічними класифікаціями. Посібник ілюстрований кольоровими мікрофотографіями хорошої якості.

Навчальний посібник укладений за зразком підручника для морфологічної діагностики пухлин людини і рекомендований для цитопатологів, патологоанатомів, лікарів лабораторної діагностики, цитологів у судовій медичній експертизі, лікарів-онкологів, наукових співробітників, лікарів різних спеціальностей, які цікавляться онкоморфологією, та студентів медичних і біологічних факультетів університетів.

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

Роль таргетної терапії при ALK+ недрібноклітинному раку легені

Одним із досягнень у лікуванні хворих на рак легені (РЛ) було відкриття мутації гена *ALK*, що дозволило персоналізувати терапію цієї групи пацієнтів шляхом призначення таргетних препаратів. Однак отримання хворими на ALK-позитивний (ALK+) НДРЛ ALK-інгібіторів I покоління у 1-й лінії терапії супроводжувалося формуванням резистентності до кризотинібу та низькою ефективністю цього лікарського засобу за наявності метастазів у центральній нервовій системі (ЦНС), які часто розвиваються у таких пацієнтів. Питання вибору таргетних препаратів для 1-ї та наступних ліній терапії у пацієнтів з ALK+ НДРЛ розглядали у рамках третьої секції науково-практичної фахової школи з міжнародною участю «Сучасна торакальна онкологія. Час змін підходів», яка відбулася 13 грудня.

Експерт МОЗ України за спеціальністю «Онкологія», завідувач кафедри онкології ДУ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», доктор медичних наук, професор Олексій Олексійович Ковальов виступив з доповіддю «Таргетна терапія ALK+ НДРЛ. Практичні питання вибору лікування».

– У XX ст. більшість метастазів у ЦНС залишалися не виявленими, проте у XXI ст. частота їх виявлення становить від 20 до 56%. Метастази в ЦНС фіксують приблизно у 50% пацієнтів з РЛ, частіше при аденокарциномі (L.E.L. Hendriks et al., 2018). Труднощі вибору терапії у цієї групи пацієнтів сьогодні зумовлені легкістю проникнення ракових клітин через гематоенцефалічний бар'єр, що неможливо для більшості протипухлинних препаратів (P. Ballabh et al., 2004).

Афінність клітин НДРЛ до тканини головного мозку визначають певні гени (*LEF1*, *HOXB9*, *CDH2*, *KIFC1*, *FALZ3*, *ALK*; S. Paget et al., 1889). Однією з мутацій гена *ALK* є злиття генів *EML4* та *ALK*. Воно характерне для 4-7% пацієнтів із НДРЛ та частіше спостерігається при аденокарциномі у молодих жінок, які ніколи не курили. Крім того, у цієї групи хворих частіше розвиваються метастази в кістках і плеврі, а також ЦНС (K.L. Johung et al., 2016).

При виборі терапії у пацієнтів з метастазами у головному мозку слід керуватися двома основними принципами: за відсутності симптомів чи легко виражених симптомах, пов'язаних із наявністю метастазів у головному мозку, слід призначати системну терапію, а за виникнення клінічно значущих симптомів рекомендоване введення тільки дексаметазону у дозі 4 мг/добу. Хіміотерапію при метастазах у ЦНС можна застосовувати у разі неможливості проведення променевої терапії чи оперативного втручання (L.E.L. Hendriks et al., 2018). Однією з сучасних терапевтичних опцій при виявленні злиття генів *EML4* та *ALK* у пацієнтів з аденокарциномою легень є призначення таргетних препаратів. В Україні сьогодні зареєстровані кризотиніб, алектиніб і бригатиніб (K. Inamura et al., 2008).

Одні з перших досліджень таргетних препаратів були присвячені порівнянню ефективності кризотинібу (анти-ALK препарату I покоління) з хіміотерапією. У клінічному дослідженні A.T. Shaw та співавт. (2013) за участю пацієнтів із прогресуючим ALK+ НДРЛ виживаність без прогресування (ВБП) у групі кризотинібу склала 7,7 міс, а у групі хіміотерапії – 3,0 міс, що свідчить про переваги анти-ALK препарату I покоління у лікуванні цієї групи хворих. Однак через 7 міс лікування кризотинібом у пацієнтів з'являлася нова проблема – резистентність до препарату з подальшим прогресуванням захворювання. Виділяють ALK-незалежну (пов'язану з активацією *EGFR*, *HER/2*, *MET*, *KIT*, епітеліально-мезенхімальним переходом, трансдиференціацією пухлинних клітин) та ALK-залежну резистентність до ALK-інгібіторів I покоління (пов'язану у 30% випадків з розвитком вторинних мутацій – L11965M, G1269A C1156Y, G1202R, I1171T, S1206Y та E1210K, при яких кризотиніб неефективний, а інгібітори ALK II покоління покривають ці мутації; I. Dagogo-Jack et al., 2016).

У дослідженні ALEX у пацієнтів з ALK+ НДРЛ IIIB/IV стадії було встановлено, що 5-річна виживаність у групі алектинібу склала 62%, а у групі кризотинібу – 45,5% (S.E. Peters et al., 2017; T. Mok, D.R. Camidge, 2020). Зіставні результати були отримані у дослідженні ALTA-1L за участю хворих на ALK+ НДРЛ з IIIB, IV стадіями, які отримували ≤1 курсу попередньої системної терапії. У цьому дослідженні медіана ВБП за даними дослідника становила 30,8 міс у групі бригатинібу та 9,2 міс – кризотинібу (відношення ризиків 0,43; 95% довірчий інтервал 0,31-0,58). При цьому, за оцінкою незалежного контрольного комітету у засліпленому режимі (BIRC), відмічалося зниження на 71% ризику прогресування чи смерті у пацієнтів із метастазами у ЦНС та на 56% – прогресування захворювання з розвитком метастазів у ЦНС чи смерті (D.R. Camidge et al., 2021).

Таким чином, наявність злиття генів *EML4* та *ALK* при НДРЛ визначає поганий прогноз і швидший розвиток метастазів у ЦНС, плеврі та грудній клітці. Однак у серії клінічних досліджень було показано, що застосування хіміотерапії скорочує виживаність таких хворих. Призначення ALK-інгібіторів II покоління подовжує час до прогресування захворювання, оскільки зазначена група лікарських засобів не є субстратом P-глікопротеїну та не виводиться з ЦНС, тому ефективна при метастазах у головному мозку.

Про послідовну таргетну терапію ALK+ НДРЛ розповів **завідувач відділення хіміотерапії КНП ЛОР «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр», кандидат медичних наук Ярослав Васильович Шпарик.**

– Після появи першого представника класу ALK-інгібіторів I покоління та отримання прогностично сприятливих результатів клінічних досліджень, у яких показано переваги зазначеної групи лікарських засобів порівняно з хіміотерапією у пацієнтів з ALK+ НДРЛ, було встановлено перспективність подальших досліджень у цьому напрямі (B.J. Solomon et al., 2014). Однак при застосуванні ALK-інгібіторів I покоління у пацієнтів може розвиватися резистентність до них, що призводить до подальшого прогресування захворювання, появи метастазів у ЦНС та потреби у призначенні препаратів II покоління.

Згідно з рекомендаціями Національної онкологічної мережі США, 2-гу лінію терапії ALK+ НДРЛ слід обирати з урахуванням симптомності та безсимптомності метастазів, а також їх локалізації. Незалежно від наявності чи відсутності клінічних проявів, пов'язаних із метастазами у головному мозку, рекомендовано призначати ALK-інгібітори II покоління церитиніб, алектиніб, бригатиніб. У разі прогресування захворювання на тлі 2-ї лінії терапії можна рекомендувати продовження прийому алектинібу, бригатинібу та церитинібу. При багатовогнищевому ураженні можна застосовувати системну терапію чи новий препарат – лорлатиніб.

Одним із представників ALK-інгібіторів II покоління, який за ініціативи компанії Takeda ретельно вивчали у серії клінічних досліджень у 1-й, 2 та 3-й лініях терапії у хворих на ALK+ НДРЛ, є бригатиніб.

Вивчення ефективності бригатинібу у дозах 90 та 180 мг після прогресування на тлі прийому кризотинібу у пацієнтів з місцево-поширеним чи метастатичним ALK+ НДРЛ проводили у рандомізованому клінічному дослідженні II фази ALTA. Всіх учасників дослідження було розподілено у групи бригатинібу у дозі 90 мг та у дозі 180 мг з 7-денним первинним прийомом лікарського засобу у дозі 90 мг. При прогресуванні захворювання пацієнтам, які отримували дозу 90 мг, дозволявся перехід на прийом препарату у дозі 180 мг. За оцінкою незалежного комітету (IRC), медіана ВБП у групі бригатинібу у дозі 180 мг склала 16,7 міс, а у дозі 90 мг – 9,2 міс. Медіана загальної виживаності (ЗВ) при отриманні бригатинібу у дозі 180 мг становила 34,1 міс, а у дозі 90 мг – 29,5 міс. Частота об'єктивної відповіді (ЧОВ) за оцінкою IRC при отриманні бригатинібу у дозі 180 мг склала 56%, а у дозі 90 мг – 51% (R.M. Huber et al., 2020). 1-річна ЗВ після прогресування у пацієнтів, які продовжували терапію бригатинібом після прогресування захворювання, становила 66%, а у хворих, котрі припинили лікування бригатинібом, – 31% (C.J. Langer et al., 2017). У дослідженні ALTA також було показано, що при отриманні бригатинібу у дозі 90 та 180 мг ЧОВ за оцінкою дослідника у пацієнтів з ≥1 початковим метастазом у ЦНС склала 43 та 61%, а при їх відсутності 46 та 55% відповідно. Отже, отримані результати свідчать про ефективність бригатинібу незалежно від наявності чи відсутності початкового ураження ЦНС (R.M. Huber et al., 2020).

При аналізі ВБП у пацієнтів з метастазами у головному мозку IRC було встановлено, що у хворих, які отримували бригатиніб у дозі 90 мг, вона склала 12,8 міс, а у дозі 180 мг – 18,4 міс. ЧОВ з боку інтракраніальних метастазів, оцінена IRC, у пацієнтів з початковими метастазами розміром 10 мм при отриманні 90 мг бригатинібу становила 50%, а при прийомі 180 мг препарату – 67%; середня тривалість відповіді з боку внутрішньочерепних метастазів – 9,4 та 16,6 міс відповідно. Таким чином, застосування бригатинібу у дозі 180 мг у 2-й лінії терапії ALK+ НДРЛ супроводжувалося підвищенням ЗВ, ВБП, інтракраніальної ВБП та ЧОВ (R.M. Huber et al., 2020).

Ефективність бригатинібу у 3-й лінії терапії хворих з IIIB чи IV стадіями ALK+ НДРЛ нині вивчають у відкритому багатоцентровому дослідженні II фази (E.S. Kim et al., 2019).

У дослідженні II фази ATOMIC за участю 20 пацієнтів з ALK+ НДРЛ та прогресуванням після попередніх ліній терапії ALK-інгібіторами при застосуванні бригатинібу у дозі 180 мг 1 раз на добу медіана ВБП склала 6,4 міс, а ЧОВ – 40% при незначно виражених ПЯ, з яких найчастіше зустрічався пневмоніт (у 10% випадків; T.E. Stinchcombe et al., 2019).

У ретроспективному дослідженні BRIGALK у Франції, в якому взяли участь хворі на поширений ALK+ НДРЛ після ≥1 лінії терапії ALK-інгібіторами (93% учасників раніше отримували більше ніж 2 лінії ALK-інгібіторів), котрі приймали бригатиніб у дозі 180 мг на добу, медіана ВБП склала 6,6 міс, медіана ЗВ від початку лікування бригатинібом становила 17,2 міс, а від початку терапії НДРЛ – 75,3 міс. Тобто у цьому дослідженні продемонстровано ефективність бригатинібу у пацієнтів після ≥1 лінії лікування ALK-інгібіторами (R. Descourt et al., 2019). При аналізі профілю безпеки встановлено, що дозу було знижено у 8,8% хворих, а 9,6% припинили прийом препарату через його непереносимість або за бажанням пацієнта.

Порівнянні результати були зафіксовані у ретроспективному аналізі даних 50 пацієнтів з ALK+ НДРЛ IIIB/IV стадії, які отримували ≥1 лінії ALK-інгібіторів у дослідженні UVEA-Brig: медіана ВБП дорівнювала 5,7 міс, медіана ЗВ – 10,2 міс (S. Novello et al., 2019). У дослідженні за участю 604 хворих на ALK+ НДРЛ із IIIB/IV стадії, в якому 67,2% осіб отримували бригатиніб у ≥3-й лінії терапії, було встановлено, що середній час до припинення лікування препаратом склав 10,95 міс (M. Lin et al., 2019).

Отже, сучасна таргетна терапія дозволяє істотно вплинути на тривалість життя хворих з метастатичним ALK+ НДРЛ.

Таким чином, відповідно до сучасних настанов і результатів клінічних досліджень, при резистентності до кризотинібу та наявності метастазів у ЦНС у пацієнтів з ALK+ НДРЛ перевагу варто віддавати ALK-інгібіторам II покоління (бригатинібу), застосування яких дозволяє оптимально контролювати перебіг захворювання.

Підготувала ***Ірина Неміш***

Сучасна стратегія ведення пацієнтів із рецидивною і рефрактерною множинною мієломою

Хворі на множинну мієлому (ММ) є гетерогенною групою пацієнтів. Протягом останніх років накопичено багато даних, що стали основою формування різних стратегій лікування пацієнтів з ММ залежно від клінічної ситуації. Для обговорення важливих питань діагностики ММ та лікування 2-ї лінії був проведений майстер-клас за участю провідних експертів галузі.

У своїй доповіді **керівник Центру гематології, хіміотерапії гемобластозів та трансплантації кісткового мозку Клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами, завідувач кафедри клінічної лабораторної діагностики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук, професор Сергій Вікторович Клименко** зосередив увагу слухачів на значенні з'ясування групи цитогенетичного ризику у пацієнтів з ММ, особливо в контексті рецидивної та рефрактерної форми хвороби.

– Порівнюючи моделі ризику при ММ та дифузній В-великоклітинній лімфомі (ДВКЛ) за кривою загальної виживаності (ЗВ) пацієнтів, можна відмітити істотну різницю між нозологіями. У разі ДВКЛ на графіку ЗВ спостерігається поступове зниження кривої із наступним переходом на рівень стійкого плато. Це відповідає двом групам ризику: високого, зі спадом ЗВ протягом перших років лікування, та низького – з хорошою відповіддю на терапію та тривалою ЗВ (остання група хворих численніша). При ММ у кривій ЗВ відсутнє плато і відмічається безперервна тенденція до зменшення кількості пацієнтів, що вижили, по усій її протяжності. Тобто група пацієнтів з ММ є неоднорідною і включає більшу кількість субпопуляцій із різним ступенем ризику, відповідно категоризація хворих і стратифікація тактики лікування при ММ складніша, ніж при ДВКЛ.

Сьогодні при визначенні групи ризику у пацієнта з ММ враховують два типи параметрів: молекулярні (цитогенетичні) та клінічні. Цитогенетичні аномалії при ММ можна розділити на дві групи: перебудова гена важких ланцюгів імуноглобуліну (t [4; 14], t [14; 16], t[14; 20], t [11; 14], t [6; 14]) та решта генетичних аномалій (гіпердиплоїдія, негіпердиплоїдний набір, порушення 1-ї хромосоми, моносомія 13, Del17p). Незважаючи на те що до сьогодні Міжнародна система стадіювання (ISS; за рівнем β-мікроглобуліну й альбуміну сироватки) залишається надійним інструментом для встановлення ступеня ризику, визначення цитогенетичних аномалій стало частинної рутинної клінічної практики.

У процесі еволюції ММ постійно набуває нових цитогенетичних аномалій, що зумовлює мінливість молекулярних характеристик пухлини у конкретного пацієнта від рецидиву до рецидиву. Поява вторинних цитогенетичних аномалій залежить від низки факторів, зокрема від маси пухлини: чим вона більша, тим вищим є ризик появи нових цитогенетичних аномалій.

З метою оптимізації цитогенетичного тестування у клінічній практиці доцільним є з'ясування генетичних подій, які визначають несприятливий прогноз для пацієнта. До них належать первинні генетичні події: транслокації t(4; 14) – ген *FGFR3/MMSET*, t(14; 16) – ген *MAF*, t(14; 20) – ген *MAFB*, а також вторинні генетичні події (делеції 17p – ген *TP53* та 1q – гени *CKS1B, ANP32E*).

У 2015 р. була переглянута ISS і створена система R-ISS, яка включила деякі цитогенетичні параметри ММ (наявність делеції 17p та/або транслокації t(4; 14) та/або транслокації t(14; 16)). У R-ISS також враховується рівень лактатдегідрогенази (ЛДГ) сироватки крові. Відповідно до нової моделі стратифікації ризику ММ, III стадія (високий ризик) встановлюється при III стадії за ISS (β_2-мікроглобулін ≥5,5 мг/л) та/або виявленні цитогенетичної аномалії високого ризику за FISH та високому рівні ЛДГ.

Під високим ризиком при ММ розуміють імовірність раннього прогресування захворювання та смерті від нього. Так, при тривалому спостереженні медіана ЗВ при ММ I стадії за R-ISS не досягнута, а при III стадії становить 43 міс (A. Palumbo et al., 2015).

Сьогодні R-ISS значно полегшує стратифікацію пацієнтів з ММ, проте з накопиченням нових даних система постійно удосконалюється.

У встановленні ризику при ММ велике значення має приріст на довгому плечі 1-ї хромосоми. V. Shah та співавт. (2018) виявили, що разом з t(4;14) та делецією 17p приріст 1q асоційований із коротшою виживаністю без прогресування (ВБП) і ЗВ. Включення цієї цитогенетичної аномалії у систему визначення ризику активно обговорюється у науковій спільноті, і найближчим часом слід очікувати впровадження параметра у рутинну клінічну практику. Іншим параметром, на який звертають увагу науковці, є наявність двох і більше несприятливих генетичних подій (double hit), що асоційовано з дуже поганим прогнозом (V. Shah et al., 2018).

На конгресі Американського товариства гематологів (ASH) у 2020 р. була запропонована нова система визначення ризику для пацієнтів з ММ – R2-ISS, яка включає параметри ISS: II стадія – 1 бал, III стадія – 1,5 бала, високий рівень ЛДГ – 1 бал, Del(17p) – 1 бал, транслокація t(4; 14) – 1 бал, приріст 1q – 0,5 бала. За R2-ISS виділяють 4 групи ризику: низького (0 балів), низького проміжного (0,5-1,0 бал), високого проміжного (1,5-2,5 бала) та високого (3-5 бали).

Для перегляду моделі стратифікації використовували дані Європейської мережі мієломи, що включає понад 7000 хворих на ММ. Для порівняння ЗВ і ВБП пацієнтів, стратифікованих за різними моделями (R-ISS та R2-ISS), були використані дані 2227 хворих. Найчастішою причиною виключення решти пацієнтів було те, що у деяких дослідженнях опущено дані про наявність зміни 1q. При розподілі 2227 пацієнтів на 4 групи ризику за R2-ISS була відмічена істотна різниця за ВБП і ЗВ. За новою моделлю стратифікації R-ISS пацієнти з II стадією (n=1372) були краще розподілені на групи низького проміжного (n=517), середнього проміжного (n=811) та високого ризику (n=44). Це підтверджує, що ця численна група включала гетерогенних пацієнтів із різним ризиком прогресування та/або смерті (рис.; M. D'Agostino et al., 2020).

Під час еволюції ММ може набувати нові генетичні аномалії: наприклад, при первинній діагностиці Del(17p) має місце у 10% випадків, а згодом цей показник може зростати до 50%. Таким чином, визначення ризику на основі цитогенетичного ризику має відбуватися не лише на етапі первинної діагностики пухлини, а й у динаміці. J. Croft та співавт. (2020) показали, що частота значущих цитогенетичних аномалій при рецидиві хвороби є вищою, ніж при первинній діагностиці. Найчастішими хромосомними змінами, пов'язаними з рецидивом ММ, були приріст або ампліфікація 1q (19%), del(13q) (10%), приріст або ампліфікація 11q (9%) і del(17p)/TP53 (8%). При аналізі ЗВ було виявлено, що у разі приросту 1q на етапі встановлення діагнозу та повторного аналізу при рецидиві хвороби прогноз був однаково гіршим, ніж за відсутності цієї аномалії. Таким чином, повторне оцінювання молекулярного ризику може надати важливу інформацію при плануванні стратегії лікування.

Ефективною терапевтичною опцією у пацієнтів з ММ, які мають цитогенетичні аномалії (транслокації t(4;14), t(14;16), del(17p)), асоційовані з високим ризиком, є даратумумаб. У 2020 р. були опубліковані результати метааналізу ключових рандомізованих клінічних досліджень з вивчення впливу включення даратумумабу у стандартні схеми лікування вперше діагностованої ММ або рецидивної/рефрактерної ММ (ррММ). Результати комбінованого аналізу засвідчили збільшення ВБП при застосуванні даратумумабу у пацієнтів із вперше діагностованою ММ групи високого ризику з коефіцієнтом відношення ризиків (ВР) 0,67, у пацієнтів з ррММ групи високого ризику – покращення ВБП з ВР 0,45 (S. Giri et al., 2020).

Отже, визначення молекулярних маркерів ризику має стати частиною рутинної клінічної практики. Доцільним є виявлення цитогенетичних аномалій не лише при первинній діагностиці хвороби, а й при кожному рецидиві. Пацієнти з ММ високого цитогенетичного ризику отримують користь від додавання даратумумабу до стандартних схем лікування.

Завідувачка відділення онкогематології Національного інституту раку (м. Київ) Тетяна Вікторівна Каднікова розповіла про стандарти 2-ї лінії терапії хворих на ММ.

– До критеріїв прогресування ММ, вимірюваного за вмістом М-протеїну, належать: збільшення рівня М-протеїну ≥25% від мінімально досягнутого; кількість плазматичних клітин у кістковому мозку ≥10%; поява нових вогнищ у кістках або збільшення розмірів тих, що визначалися раніше; поява вогнищ у м'яких тканинах або збільшення їх розмірів; рівень кальцію сироватки крові ≥11,5 мг/дл (або 2,65 ммоль/л). Для ММ, яка визначається лише за вільними легкими ланцюгами (ВЛЛ), критерієм прогресування хвороби є зміна співвідношення ВЛЛ в бік збільшення різниці залучених і незалучених ВЛЛ на 100 мг/л.

Прийнято виділяти клінічний рецидив ММ, при якому необхідно проводити терапію, та біохімічний рецидив, коли можна застосовувати тактику активного спостереження (за відсутності симптомів). Біохімічний рецидив встановлюється на основі результатів двох послідовних аналізів крові або сечі з інтервалом не більше 2 міс. Про клінічний рецидив свідчить наявність 1 та більше з таких ознак: поява нової плазмоцитоми в м'яких тканинах або кісткових уражень; збільшення розмірів раніше виявленої плазмоцитоми або кісткових уражень на 50%; гіперкальціємія, зниження рівня гемоглобіну, порушення функції нирок, підвищення в'язкості крові, що потребує терапевтичного втручання.

Протирецидивну терапію також призначають у разі біохімічного рецидиву, при якому виявляють подвоєння рівня М-протеїну під час повторних обстежень з інтервалом не більше 2 міс та наявність у 2 послідовних дослідженнях щонайменше однієї з таких ознак: збільшення вмісту М-протеїну на >10 г/л, або екскреції білка Бенс-Джонса із сечею на 500 мг/добу, або ВЛЛ на ≥200 мг/л (при аномальному співвідношенні ВЛЛ), або збільшення залучених ВЛЛ на >25%.

Лікування першого рецидиву ММ залежить від того, якою була 1-ша лінія терапії, а також від тривалості та глибини відповіді. При виборі терапії враховують доступність лікарських препаратів, характеристики пухлини (ризик, цитогенетичні аберації, екстрамедулярне захворювання, швидке зниження пухлинного навантаження) та пацієнта (вік, коморбідність, побажання пацієнта щодо лікування). За результатами клінічних досліджень триплетні схеми терапії мають перевагу над дуплетними за ВБП, рівнем загальної відповіді, а в деяких дослідженнях – і за ЗВ. Однак дуплетні схеми можуть розглядатися для лікування ослаблених пацієнтів.

Викликом у лікуванні пацієнтів з ММ є подвійна рефрактерність (хоча б до одного інгібітору протеасом та одного імуномодулюючого засобу). Найчастіше спостерігається подвійна рефрактерність до бортезомібу та леналідоміду. Сьогодні немає стандарту терапії для пацієнтів з рефрактерною ММ. При повторному призначенні інгібіторів протеасом, імуномодуляторів (леналідоміду, талідоміду) спостерігається значне зниження загальної відповіді. Враховуючи низьку виживаність таких пацієнтів, проблема подвійної рефрактерності при ММ стоїть дуже гостро.

Згідно з оновленими рекомендаціями Європейського товариства медичної онкології (ESMO, 2021) щодо ведення пацієнтів із рецидивом ММ, у 2-й лінії терапії після схеми VRd (бортезоміб + леналідомід + дексаметазон) у пацієнтів, чутливих до леналідоміду, слід розглянути трикомпонентну схему з моноклональним антитілом (наприклад, D-Rd – даратумумаб + леналідомід + дексаметазон). При рефрактерності до леналідоміду спектр терапевтичних опцій істотно звужується, і рекомендоване застосування схем на основі бортезомібу/карфілзомібу + дексаметазон + моноклональне антитіло. Чутливим до бортезомібу пацієнтам можна призначати комбінації на основі бортезомібу/леналідоміду/карфілзомібу + дексаметазон + моноклональне антитіло (наприклад, схеми D-Rd, D-Vd – даратумумаб + бортезоміб + дексаметазон). Найменше терапевтичних опцій запропоновано для лікування пацієнтів із подвійною рефрактерністю до леналідоміду та бортезомібу: ESMO рекомендує дві

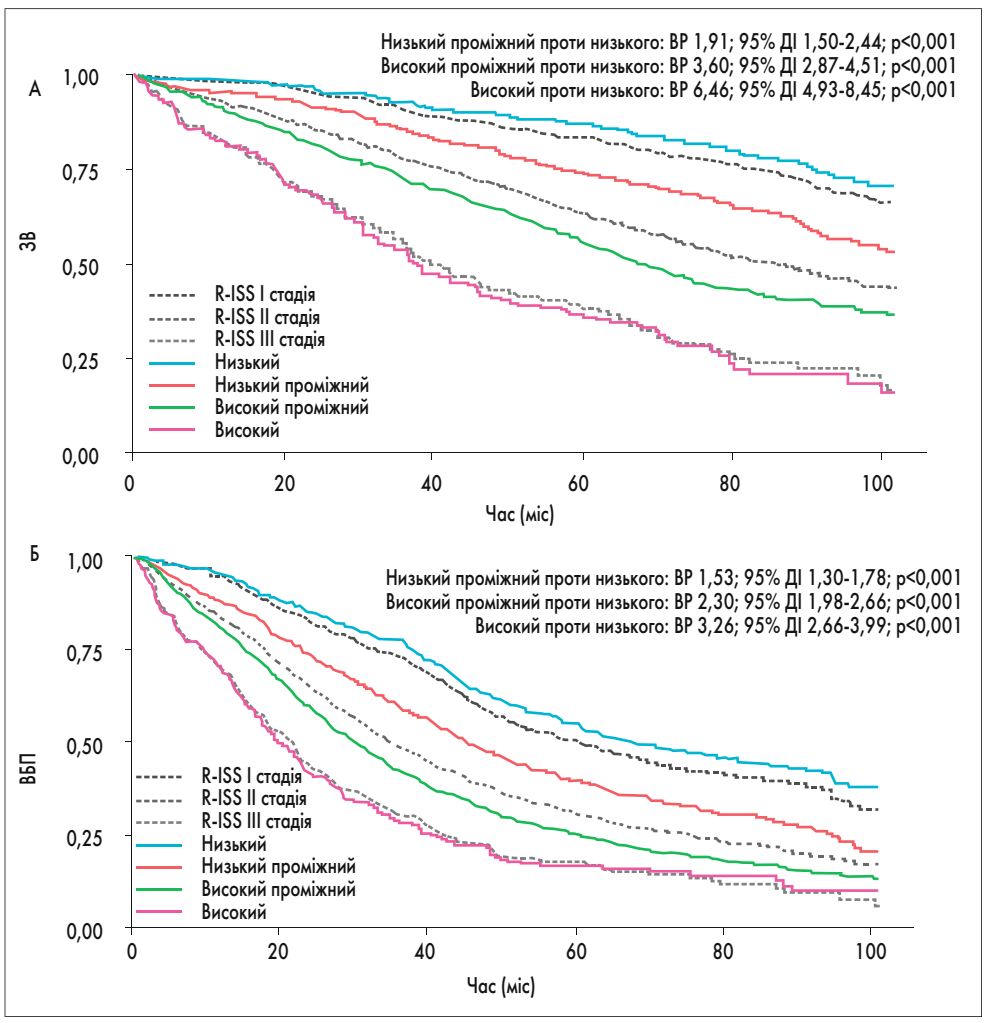


Рис. ЗВ (А) та ВБП (Б) при розподілі пацієнтів за новою моделлю стратифікації ризику R2-ISS. Пунктирна лінія – ЗВ і ВБП тих самих пацієнтів, розподілених на групи ризику за R-ISS

ВР – відношення ризиків; ДІ – довірчий інтервал.

терапевтичні схеми з карфілзомібом, який не зареєстрований в Україні.

В оновлених клінічних настановах Національної онкологічної мережі США (NCCN, версія 7, 2021) для лікування пацієнтів з рММ запропоновано низку схем, серед яких в Україні доступними є VRd, D-Vd, D-Rd (схеми, яким слід віддавати перевагу). Велика частина схем, рекомендованих ESMO та NCCN для лікування рММ, включає не зареєстровані в Україні препарати.

Перевага схеми з даратумумабом у пацієнтів з рММ була продемонстрована у рандомізованому клінічному дослідження III фази POLLUX. Згідно з отриманими результатами, рівень відповіді у групі пацієнтів, які отримували D-Rd, був значно вищим, ніж у групі Rd (92,9 та 76,4%; p<0,001). Зокрема, повна відповідь і глибока повна відповідь були досягнуті у 43,1% пацієнтів групи D-Rd та 19,2% – Rd (p<0,001). Протягом періоду спостереження 44,3 міс виявлено, що у групі пацієнтів, які отримували даратумумаб, медіана ВБП була значно більшою, ніж у групі Rd: 44,5 та 17,5 міс відповідно (ВР 0,44; 95% ДІ 0,35-0,55; p<0,0001). Застосування схеми з даратумумабом дозволило подовжити середній час до призначення наступної лінії терапії (50,6 проти 23,1 міс; ВР 0,39; 95% ДІ 0,31-0,50; p<0,0001). При цьому медіана ВБП на тлі наступної лінії терапії у групі D-Rd не була досягнута, а в групі Rd склала 31,7 міс. Схема з даратумумабом значно подовжує виживаність пацієнтів порівняно зі схемою без даратумумабу, незалежно від кількості попередніх ліній терапії, а також у пацієнтів із порушенням функції нирок (N.J. Bahlis et al., 2020).

Користь призначення даратумумабу разом з бортезомібом і дексаметазоном (D-Vd) була продемонстрована у рандомізованому клінічному дослідженні III фази CASTOR. За результатами первинного аналізу (медіана спостереження 7,4 міс) застосування D-Vd знижувало ризик прогресування хвороби або смерті на 61% порівняно з Vd (A. Palumbo et al., 2016). При медіані спостереження 40 міс у групі D-Vd порівняно з Vd були вищі показники ВБП (медіана 16,7 та 7,1 міс відповідно) та загальної відповіді (85 та 63% відповідно). Найбільшу користь від додавання даратумумабу мали пацієнти з однією попередньою лінією терапії (M.-V. Mateos et al., 2020).

Досягнення MRD-негативного статусу асоційоване із тривалішою ВБП. При медіані спостереження 54,8 міс у дослідженні POLLUX частота MRD-негативного статусу склала 32,5% у групі D-Rd та 6,7% у групі Rd. При медіані спостереження 50,2 міс у дослідженні CASTOR MRD-негативний статус досягнуто у 15,1% пацієнтів групи D-Vd та 1,6% групи Vd (H. Avet-Loiseau et al., 2021).

Найскладнішою ситуацією у лікуванні ММ є розвиток потрійної резистентності до імуномодулюючих агентів, інгібіторів протеасом та анти-CD38 моноклональних антитіл. У такому випадку слід віддавати перевагу участі пацієнта у клінічних дослідженнях, однак це не завжди можливо.

Таким чином, із появою нових препаратів значно зросла виживаність пацієнтів із ММ. Застосування моноклональних антитіл є однією з найбільш ефективних терапевтичних стратегій при рММ.

Продовжила тему лікування ММ і значення даратумумабу у сучасних схемах терапії **завідувачка відділення гематології Івано-Франківської обласної клінічної лікарні, кандидат медичних наук Наталія Любомирівна Глушко.**

– CD38 є однією з ключових молекул у патогенезі ММ. CD38 більшою мірою експресуються на малігнізованих клітинах, ніж на здорових плазматичних клітинах, зокрема, цю молекулу експресують 100% мієломних клітин. Даратумумаб (Дарзалекс®) – людське моноклональне антитіло класу IgG1 каппа, що зв'язується з CD38. Протипухлинний ефект даратумумабу зумовлений прямою та імуномодулюючою дією. Пряма дія включає комплементозалежну цитотоксичність, антитілозалежну клітинну цитотоксичність, антитілозалежний клітинний фагоцитоз, апоптоз шляхом перехресного зв'язування. Імуномодулююча дія зумовлена впливом на мікрооточення пухлини, збільшенням кількості цитотоксичних лімфоцитів і Т-хелперів та зменшенням кількості імуносупресивних клітин. Пряма дія даратумумабу забезпечує швидкий ефект, натомість імуномодулююча дія спрямована на глибоку та тривалу відповідь.

Протипухлинний потенціал даратумумабу у лікуванні пацієнтів з рММ був підтверджений у дослідженнях III фази POLLUX (порівняння схем D-Rd та Rd) і CASTOR (порівняння схем D-Vd та Vd). Так, у дослідженні POLLUX при медіані спостереження 44,3 міс застосування схеми D-Rd знижувало ризик прогресування хвороби на 56% у загальній популяції пацієнтів та на 63% у пацієнтів із нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації 30-60 мл/хв). Використання схеми D-Rd також сприяло кращій відповіді на терапію та довшій ВБП незалежно від цитогенетичного ризику. Частота досягнення MRD-негативного статусу у групі D-Rd була в 6 разів вищою, ніж у групі Rd: 30,4 та 5,3% відповідно (N.J. Bahlis et al., 2020).

У дослідженні CASTOR схема D-Vd мала перевагу над Vd. При медіані спостереження 40,0 міс D-Vd знижувала ризик прогресування хвороби або смерті на 76%, у групі високого цитогенетичного ризику – на 60%. Застосування схеми D-Vd порівняно з Vd подовжує ВБП незалежно від кількості попередніх ліній терапії, однак найвища ВБП (27,0 проти 7,9 міс) та загальна відповідь (92 проти 74%) були у пацієнтів, які отримували одну попередню лінію терапії. У рефрактерних до леналідоміду пацієнтів у групах D-Vd і Vd медіана ВБП склала 7,8 та 4,9 міс відповідно (M.-V. Mateos et al., 2020). Оновлені дані досліджень свідчать на користь концепції раннього призначення схеми D-Vd пацієнтам з рММ при першому рецидиві хвороби, незалежно від попередньої лінії терапії на основі леналідоміду чи бортезомібу.

З метою оцінювання впливу монотерапії даратумумабом у пацієнтів з рММ, які отримали кілька ліній лікування, був проведений комбінований аналіз досліджень GEN501 (за участю хворих, які отримали ≥2 ліній терапії з інгібіторами протеасом та імуномодулюючими агентами) та SIRIUS (за участю пацієнтів, які отримали ≥3 ліній терапії з інгібіторами протеасом та імуномодулюючими агентами, а також хворих із подвійною рефрактерністю). Медіана спостереження становила 36,6 міс, загальна кількість пацієнтів – 148. За результатами аналізу медіана ЗВ склала 20,5 міс з 3-річною виживаністю хворих 36,5%, рівень загальної відповіді – 30,4%. Таким чином, монотерапія даратумумабом супроводжувалася глибокою та тривалою відповіддю навіть у раніше лікованих пацієнтів із високим ступенем рефрактерності при збереженні прийнятного профілю безпеки (S.Z. Usmani et al., 2020).

Отже, даратумумаб у складі комбінованих схем і в монорежимі значно подовжує виживаність пацієнтів з рММ, навіть якщо вони отримували >2 ліній терапії. Однак, як показують дані досліджень, призначення даратумумабу після першого рецидиву дозволяє досягти кращих результатів лікування.

Підготувала ***Ілона Цюпа***

СР-282819

ДАРЗАЛЕКС®
даратумумаб
концентрат для приготування розчину для інфузій

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

Склад: *діюча речовина* daratumumab; 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 із рецидивуючою і рефрактерною множинною мієломою, попередня терапія яких включала інгібітор протеасом та імуномодулювальний 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 із множинною мієломою, які отримали щонайменше одну лінію терапії.
Протипоказання. Гіперчутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин.
Спосіб застосування та дози. Дарзалекс® має вводити лікар в умовах доступу до засобів реанімації.
Схема застосування препарату Дарзалекс® як монотерапії або в комбінації з іншими препаратами вказана в інструкції для медичного застосування.
Побічні реакції. Найчастішими небажаними реакціями (≥20%) були інфузійні реакції, втома, нудота, діарея, м'язові спазми, 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.

Перед призначенням слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування.
Реєстраційне посвідчення МОЗ України UA/18025/01/01, затверджено наказом МОЗ України № 824 від 09.04.2020.
Текст складено у відповідності з інструкцією для медичного застосування, яку затверджено МОЗ України 09.04.2020.
За додатковою інформацією звертайтеся за адресою:
01010, м. Київ, вул. Московська, 32/2; тел. +38 (044) 498 08 88; факс +38 (044) 498 73 92.

Список літератури: **1.** Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ДАРЗАЛЕКС®, РП UA/18025/01/01, Наказ МОЗ України № 824 від 09.04.2020, зміни внесено Наказом МОЗ України № 1081 від 02.06.2021. **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.

СР-256982
МАТЕРІАЛ ПРИЗНАЧЕНО ДЛЯ СПЕЦІАЛІСТІВ СФЕРИ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я.
ПЕРЕД ПРИЗНАЧЕННЯМ СЛІД ОЗНАЙОМИТИСЯ З ПОВНОЮ ІНСТРУКЦІЄЮ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ.

ТОВ «Джонсон і Джонсон Україна» Україна
Київ, вул. Спаська 30а.
Контактний номер телефону: +38 (044) 490 64 64,
факс: +38 (044) 490 64 65

janssen | PHARMACEUTICAL COMPANIES of Johnson & Johnson

НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ

МОВЕМБЕР-2021

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СУЧАСНОЇ ОНКОУРОЛОГІЇ

Кожного листопада світова спільнота об'єднується для того, щоб привернути увагу до проблем чоловічого здоров'я акцією «Вусопад», яка також відома за назвою «Мовембер» (Movember). Протягом місяця чоловіки не голять вуса та бороди, а жінки викладають фото в соціальних мережах із штучними вусами. Головна мета акції – заохотити чоловіків проходити всі необхідні обстеження, зокрема для раннього виявлення раку урогенітального тракту.

MOVEMBER

Вже традиційно наприкінці листопада в рамках акції в Україні проходить науково-практична конференція з онкоурології. Цьогоріч конференція «Мовембер-2021» відбулася 25-26 листопада в онлайн-форматі. Організаторами заходу стали Міністерство охорони здоров'я України, Національний інститут раку, Спілка онкоурологів України, Центр сучасної урології. На конференції були представлені доповіді про профілактику, діагностику та лікування злоякісних новоутворень (ЗН) передміхурової залози, сечового міхура та нирок. Провідні онкоурологи, епідеміологи, фахівці променевої терапії та хіміотерапевти України поділилися сучасними рекомендаціями, власними науковими напрацюваннями та досвідом ведення пацієнтів онкоурологічного профілю.

Голова Громадської організації «Спілка онкоурологів України», завідувач науково-дослідного відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку, член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор Едуард Олександрович Стаховський розпочав захід доповіддю, присвяченою скринінгу раку передміхурової залози.

– Урогенітальний рак охоплює ЗН сечового міхура, нирок, передміхурової залози і посідає друге місце за захворюваністю та смертністю у чоловіків. Серед лікарів і вчених проблематика скринінгу раку передміхурової залози (РПЗ) досі викликає активні дискусії. Адже скринінгове визначення рівня простатичного специфічного антигену (ПСА) допомогло покращити ранню діагностику РПЗ на 32,0-37,5% та збільшити п'ятирічну виживаність із 68 до 100%. Частка хворих, у яких на момент встановлення діагнозу пухлина виходила за межі передміхурової залози, зменшилася з 79,3 до 24,7%. Середній вік пацієнтів на момент первинної діагностики РПЗ знизився із 72,2 до 67,2 року (W.J. Catalona et al., 1993; R. Siegel et al., 2014). За даними Національного інституту раку США, станом на 2016 р. смертність зменшилася на 51%, а частота первинної діагностики метастатичного раку – на 70%. В Україні, за даними Національного канцер-реєстру, ці цифри дещо інші: локалізований рак діагностують всього у 36,6% випадків, а поширений (III та IV стадія) майже у 50% випадків.

Водночас одразу після впровадження ПСА-тестування спостерігався значний стрибок росту захворюваності на РПЗ, спричинений гіпердіагностикою. Така ситуація типова при впровадженні більшості скринінгових програм. Тому в 2008 р. робоча група з профілактики у США не рекомендувала профілактичне визначення рівня ПСА чоловікам старшим за 75 років. Це призвело до значного збільшення частоти метастатичного раку у цієї групи пацієнтів. У 2012 р. група з профілактики рекомендувала взагалі не проводити скринінг РПЗ. Це спричинило зниження показників ранньої діагностики раку, зменшення частоти локалізованих ЗН передміхурової залози та збільшення кількості їх метастатичних форм. Як наслідок – протягом 10 років у США спостерігалося зростання смертності від РПЗ на 17%.

Справді, скринінг РПЗ за допомогою ПСА-тестування має два істотні недоліки – гіпердіагностику та гіперлікування. Вони здебільшого спричинені неправильним підходом до його організації. Саме тому попередні рекомендації були переглянуті та розроблені нові – Screening 2.0. Вони передбачають більш індивідуалізований підхід до пацієнтів. Згідно з цією програмою, чоловікам віком 50-59 років при рівні ПСА <1 нг/мл необхідно повторити тестування через 5 років, 1-3 нг/мл – через 2-4 роки, ≥3 нг/мл – варто провести додаткове обстеження для виявлення РПЗ. Чоловікам віком 60-70 років при рівні ПСА <1 нг/мл можна більше не виконувати тестування, 1-3 нг/мл – провести дослідження через 2-4 роки, ≥3 нг/мл – виконати діагностичні тести для підтвердження РПЗ (H. Van Poppel et al., 2021).

Також важливо враховувати ризик розвитку РПЗ для кожного конкретного пацієнта. Так, чоловікам із низьким ризиком рекомендоване лише спостереження в сімейних лікарів. Натомість пацієнтам із високим ризиком необхідно виконати мультипараметричну магнітно-резонансну томографію та визначити подальшу тактику їх ведення.

За прогнозами вчених, захворюваність і смертність від РПЗ до 2035 р. невпинно зростатиме, тому розроблення оптимальних скринінгових програм, які допоможуть зберегти життя та здоров'я пацієнтів, є надзвичайно важливим завданням.

Таким чином, скринінгове ПСА-тестування сприяє зниженню смертності від РПЗ. Проте його істотними недоліками є гіпердіагностика та гіперлікування, які можуть бути нівельовані шляхом використання адаптованої до ризику стратегії раннього виявлення РПЗ. Прогресивне збільшення захворюваності та смертності від цієї патології, пізня діагностика і висока вартість лікування диктують необхідність впровадження в Україні індивідуально-адаптованого скринінгу.

Продовжила обговорення проблематики скринінгу РПЗ **завідувачка інформаційно-аналітичного відділення медичної статистики Національного інституту раку, кандидат медичних наук Зоя Павлівна Федоренко.** Вона представила доповідь «Чи дійсно впровадження в клінічну практику визначення ПСА вплинуло на показники захворюваності та смертності хворих на рак простати в Україні?».

– За даними Національного канцер-реєстру, на диспансерному обліку в Україні перебуває 45 029 хворих на РПЗ, що становить 12,3% всіх випадків ЗН. Серед 66 021 первинного хворого на рак чоловічої статі діагноз РПЗ мали 8178 (12,4%). Померли 3323 пацієнти (9,7%). За 20 років спостережень приріст захворюваності на РПЗ склав 100,6%, а смертності – 50,0%. Частка РПЗ у структурі захворюваності та смертності зросла з 6,2% у 2000 р. до 12,4% у 2019-му, частота смерті – від 4,8 до 9,7% відповідно.

Максимальних значень захворюваність на РПЗ досягає у вікових групах 70-74 та 80-84 роки, смертність – 80-84 роки. Окремо слід звернути увагу на те, що починаючи з вікової категорії 50-54 роки у кожній наступній групі рівень захворюваності зростає у 3-4 рази, це не властиве жодній іншій локалізації ЗН. Така тенденція залишається незмінною протягом останніх 20 років.

Важливими показниками, які характеризують якість діагностично-лікувальної допомоги хворим на РПЗ, є частота занедбаності (21,3% у 2000 р. та 30,1% у 2020 р.), смерті протягом 1 року після встановлення діагнозу (27,5 та 14,% відповідно), охоплення спеціальним лікуванням (66,0 та 72,%), морфологічної верифікації (73,1 та 89,1%). Практично всі ці показники в нашій країні за останні 20 років покращились, але все ж залишаються незадовільними порівняно з такими в розвинених країнах.

62,5% хворих на РПЗ отримують медичну допомогу у закладах онкологічного профілю або загальнолікувальної мережі з онкологічними ліжками. У клініках науково-дослідних інститутів проходили лікування 4,8% пацієнтів. Майже 30% пацієнтів лікувалися в загальнолікувальних закладах без онкологічних ліжок, а вони фактично не спроможні забезпечити дотримання уніфікованих клінічних протоколів первинної, вторинної та третинної допомоги пацієнтам зі ЗН.

Протягом останніх 20 років тактика лікування пацієнтів змінилася. Якщо в 2000 р. оперативні втручання виконували 47,3% хворих, то в 2020 р. – 26,1%, натомість гормональну терапію у 2000 р. отримували 18,8%, а у 2020-му – 44,6%.

Недоліки в організації медичної допомоги хворим на РПЗ істотно впливають на тривалість їх життя. В Україні 5-річна виживаність пацієнтів з РПЗ не перевищує 50,9%, у країнах Європи ці цифри коливаються за різними даними від 67,1 до 91,4%.

Співвідношення смертність/захворюваність як опосередкований узагальнений критерій оцінювання якості лікування хворих на рак виразно підкреслює наявні недоліки та приховані негативні чинники в організації онкологічної допомоги. За даними GLOBOCAN 2018, цей показник у економічно розвинених країнах перебуває у межах від 10,4 (США та Канада) до 15,8% (Європейський Союз). В Україні співвідношення смертність/захворюваність знаходиться на рівні країн Африки і становить 44,0%.

Безперечно, протягом останніх 20 років у нашій країні спостерігається покращення рівня надання медичної

допомоги хворим на РПЗ, а також збільшення кількості випадків раннього виявлення ЗН. Проте ці показники все ще залишаються нижчими, ніж в інших розвинених країнах.

Про генетично-молекулярну діагностику та фактори прогнозу перебігу раку передміхурової залози розповів **лікар-онкоуролог Національного інституту раку Андрій В'ячеславович Тимошенко**.

– Патогенез пухлинної трансформації нормальної клітини надзвичайно складний і не до кінця вивчений. Початок перетворення нормальної клітини в злоякісну, а також ріст пухлини, її інвазія, ангіогенез і метастазування відбуваються під впливом різноманітних епігенетичних факторів та мікрооточення клітини. Визначення наявності цих факторів відіграє важливу роль у діагностиці, виборі оптимальної тактики лікування та прогностичному оцінюванні подальшого перебігу хвороби.

Найвідомішим із факторів є рівень ПСА, який мають враховувати лікарі при виборі стратегії ведення пацієнтів. Наразі наявна велика кількість методів визначення ПСА: вимірювання вільного ПСА, індексу здоров'я передміхурової залози (Prostate Health Index, PHI), 4K Score, Mi Prostate Score Urine test (MiPS), STMLH3 та ін. У багатьох тестових системах також визначається рівень прозапальних агентів, а саме – елементів калікреїн-кінінової системи, цитокінів, запальних білків. Зрештою, сам ПСА за своєю структурою є калікреїном-3 і разом з калікреїном-2, -4, -5, -11, -15 впливає на нормальні клітини та запускає каскад реакцій з їх перетворення у пухлину. Водночас вони чинять і певний позитивний вплив, адже інгібують резорбцію кісткової тканини, знижують проліферацію остеокластів та перешкоджають метастатичному процесу в кістках, що надзвичайно важливо при РПЗ.

Недоліком визначення рівня ПСА є недостатня онкоспецифічність, адже його підвищення можуть спричиняти урогенітальні інфекції, стимуляція передміхурової залози, фізичні вправи та певні лікарські засоби.

Оптимальний, найбільш онкоспецифічний маркер має володіти такими властивостями: висока експресія під час розвитку захворювання, можливість кількісного вимірювання у зразках біоматеріалу (рідини, тканини тощо), кореляція його рівня з прогресуванням захворювання, швидке отримання результату тесту й економічна вигідність. Такі біомаркери поділяються на ДНК-, РНК- та білкові маркери, останні можуть бути тканинними, сироватковими та виділеними із сечі. До сироваткових належать рівень загального ПСА, вільного ПСА, тестостерону, простатичного специфічного мембранного антигену, естрогену, людського калікреїну-2, раннього клітинного антигену простати 1,2, лептину й адипонектину, інсуліноподібного фактора росту-1.

Агресивність РПЗ і можливості його метастазування у кістки із сироватки крові та пухлинної тканини можуть бути визначені за допомогою мікроРНК-205 та -214, а також експресії мРНК NANOG у тканині пухлини. Остання корелює зі збільшенням розмірів новоутворення, стадією РПЗ, наявністю метастазів, вищим рівнем ПСА, що свідчить про гірший прогноз для пацієнта. У хворих на РПЗ спостерігається значне зниження сперміну в сечі, що також може використовуватись як прогностичний маркер.

Іншими маркерами для діагностики, прогнозування й оцінювання ефективності лікування є лактоферин, рівень якого корелює зі стадією захворювання, розміром пухлини та її гістологічною диференціацією, наявністю метастазів (L.Z. Polishchuk et al., 2017), а також експресія маркерів стовбурових клітин CD-24 та CD-44. Зокрема, визначено, що позитивна експресія лактоферину з негативним фенотипом стовбурових клітин CD-24 та CD-44 може свідчити про кращу виживаність пацієнтів з РПЗ.

Підсумовуючи вищесказане, варто зазначити, що рівень вільного та загального ПСА залишається основним діагностично-прогностичним маркером перебігу РПЗ. Проте визначення PHI, 4K Score, MiPS, STMLH3 у сироватці крові підвищують точність скринінгу РПЗ. Оцінювання рівня сперміну у крові та сечі є вагомим альтернативним методом диференціації доброякісної гіперплазії передміхурової залози від РПЗ. Показники експресії мРНК NANOG, лактоферину, циркулюючих і пухлинних мікроРНК-205 та -214 можуть бути використані як прогностичні фактори перебігу РПЗ. Головним вектором дослідження виділення прогностичних маркерів поряд із молекулярно-біологічними залишається епігенетичний рівень. Виділені маркери у поєднанні із рівнем загального ПСА є основою для раннього виявлення та прогнозування перебігу РПЗ.

Доповідь «Профілактика рецидивів уротеліального раку сечового міхура» представив **старший науковий співробітник науково-дослідного відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку, кандидат медичних наук Олександр Едуардович Стаховський.**

– Спроби застосування різноманітних препаратів для зниження частоти рецидивів раку сечового міхура відомі давно. У 1900 р. опубліковано перше повідомлення про використання нітрату срібла як внутрішньоміхурового лікувального агента. В 1976 р. надрукована перша наукова робота про введення в сечовий міхур хіміотерапевтичного препарату тіофосфаміду після виконаної трансуретральної резекції (ТУР) пухлини сечового міхура. У 1981 р. оприлюднені результати першого клінічного дослідження з використання адріоміцину, проведеного P. Abrams. У 1984 р. виконано дослідження British Medical Research Cancer, у якому порівнювали результати лікування 417 пацієнтів, розподілених на 3 групи. Хворим 1-ї групи виконували ТУР пухлини сечового міхура з одноразовим внутрішньоміхуровим введенням 30 мг тіофосфаміду, 2-ї – ТУР і введення 30 мг тіофосфаміду одноразово після операції та через кожні 3 місяці протягом 1 року, 3-ї – ТУР без інстиляцій жодних препаратів. Проте дані дослідження не показали істотної різниці в частоті рецидивування між групами.

Однак пізніше у рандомізованих клінічних дослідженнях виявлено значні переваги використання внутрішньоміхурової післяопераційної інстиляції хіміопрепарату для профілактики рецидиву захворювання. Метааналіз із включенням даних 1417 пацієнтів показав, що інстиляція 1 дози хіміопрепарату після ТУР при пухлинах Та, Т1 знижує імовірність розвитку рецидиву на 39% (R.J. Sylvester, 2004).

Ефект внутрішньоміхурової терапії можна пояснити хіміорезекцією частини пухлини, що може залишитися після виконання ТУР, або знищенням циркулюючих ракових клітин у сечовому міхурі та зниженням можливості їх реімплантації в стінку органа. Теорія реімплантації була взята за основу дослідження P. Whelan та співавт., які довели, що післяопераційне встановлення промивної системи з ізотонічним розчином NaCl або гліцином на 18 год віддаляє час появи першого рецидиву та знижує на 17% відносний ризик його розвитку (P. Whelan et al., 2001).

E. Kaaisen та співавт. довели, що введення препарату пізніше, ніж протягом 1 дня після оперативного втручання, збільшує імовірність рецидивування в 2 рази. У більшості досліджень хіміопрепарат вводили в день ТУР, як правило не більше ніж через 6 год після виконаної операції (E. Kaaisen et al., 2002).

Основними внутрішньоміхуровими агентами сьогодні є мітоміцин – антибіотик, який отримують із культури *Streptomyces caespitosus*, доксорубіцин – напівсинтетичний антибіотик, що виробляється з даунорубіцину, а також продукується мікроорганізмами *Streptomyces coeruleorobodus* та *Streptomyces peucetius*, епірубіцин – антибіотик, що також виробляється з даунорубіцину та деяких його похідних, тіофосфамід – алкілувальна сполука групи азотистого іприту, належить до трифункціональних алкілувальних сполук і є циклонеспецифічним (поступово виводиться з використання). За результатами декількох метааналізів чіткої переваги одного препарату над іншим не виявлено.

Для пацієнтів із середнім та низьким ризиком вибір хіміотерапевтичного агента з-поміж наведених вище не має принципового значення. Дозування: доксорубіцин – 20-50 мг (50 мг), мітоміцин – 20-60 мг (40 мг), епірубіцин – 20-100 мг (50 мг), тіофосфамід – 30-90 мг (60 мг); перед введенням до цих препаратів додається 50 мл ізотонічного розчину NaCl. Час введення – не пізніше ніж через 24 год після ТУР.

У 2016 р. за даними систематичного огляду виявлено перевагу однієї інстиляції хіміопрепарату одразу після проведення ТУР пухлини сечового міхура (R.J. Sylvester, 2016). Сьогодні існують роботи, де вказано, що навіть іригація ізотонічним розчином NaCl сечового міхура після операції зменшує ризик розвитку рецидивів.

Декілька робіт присвячені місцевим ускладненням, викликаним хіміопрепаратами (епірубіцином), які визначалися в мікропрепаратах видаленого сечового міхура (Doherty et al., 1999). Також описані ускладнення, спричинені екстравазацією мітоміцину (Nieuwenhijzen et al., 2003). Зокрема, одним з ускладнень є стеноз сечоводів, що може бути викликаний цим препаратом (Oehlschlager, 2003). Такі явища виникають рідко і найчастіше спричинені екстравазацією препаратів, але важливо, щоб лікарі знали про них.

Одним із напрямів імунотерапії раку сечового міхура є використання вакцини БЦЖ (Bacillus Calmette-Guerin). Вона активує імунні механізми в клітинах епітелію, з якими контактує. Дані 5 метааналізів показали її перевагу над хіміопрепаратами щодо рецидиву захворювання. В одному з метааналізів оцінено 9 рандомізованих досліджень за участю 2820 пацієнтів, що отримували мітоміцин та БЦЖ. У групі учасників, яким вводили БЦЖ, ризик рецидиву був нижчий на 32%, проте цей ризик був вищий на 28% у тих пацієнтів, які не отримували підтримуючу терапію БЦЖ (P.U. Malstorm et al., 2009). У 2 метааналізах показано вплив БЦЖ на частоту прогресування, а саме відтермінування та зниження ризику його розвитку (A. Bohle, 2003). Аналіз 24 робіт, у яких оцінювали додавання БЦЖ до стандартного лікування та його вплив на прогресування поверхневого раку сечового міхура, показав перевагу вакцини над плацебо та іншими агентами за умови застосування підтримуючої дози препарату протягом 3 років (R.J. Sylvester, 2003).

У рекомендаціях Європейської асоціації урології щодо лікування неінвазивного раку сечового міхура вказано: у пацієнтів з пухлинами середнього та високого ризику використання БЦЖ після ТУР знижує ризик рецидиву, при цьому введення вакцини ефективне, ніж проведення лише ТУР чи ТУР у поєднанні з інстиляцією хіміопрепаратів (рівень доказовості 1А). Проте для оптимальної ефективності БЦЖ необхідно призначати за затвердженою схемою (рівень доказовості 1А). Підтримуюча терапія протягом 3 років більш ефективна, ніж протягом 1 року, для запобігання рецидивам у пацієнтів з пухлинами високого ризику (рівень доказовості 1А).

Можна виділити такі варіанти профілактики рецидивів раку сечового міхура: для пацієнтів із низьким ризиком – одна післяопераційна інстиляція хіміотерапевтичного препарату, із середнім ризиком – внутрішньоміхурова хіміотерапія або БЦЖ, із високим – внутрішньоміхурове введення БЦЖ.

Рівень захворюваності на РПЗ та інші види раку сечостатевої системи невпинно зростає, і ця тенденція буде зберігатися протягом наступного десятиріччя. Тому важливо поширювати у суспільстві актуальні знання про скринінг та профілактику раку, підвищувати рівень кваліфікації онкологів у різних регіонах України. Саме цим питанням присвячена щорічна всесвітня акція Movember, у якій бере участь і українська спільнота. Одним із заходів акції в Україні є науково-практична конференція «Мовембер». Під час її проведення лікарі різних спеціальностей мали змогу ознайомитися з найактуальнішими аспектами скринінгу, профілактики, діагностики та лікування онкопатології урогенітального тракту.

Підготувала ***Роксоляна Денисюк***

ОНІВАЙД®

пегильований ліпосомальний іринотекан

ЛІКУВАННЯ МЕТАСТАТИЧНОГО РАКУ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ[1]

Лікування метастатичної аденокарциноми підшлункової залози у комбінації з 5-фторурацилом (5-ФУ) та лейковорином (ЛВ) у дорослих пацієнтів з прогресуванням захворювання після терапії на основі гемцитабіну[1]

- ПОКРАЩЕННЯ ВИЖИВАНОСТІ[2]
- ПІДТРИМКА ЯКОСТІ ЖИТТЯ[3]
- РЕКОМЕНДОВАНО ОСНОВНИМИ МІЖНАРОДНИМИ РЕКОМЕНДАЦІЯМИ[4-7]

1. Показання, протипоказання, спосіб застосування та дози, особливі групи пацієнтів, особливості застосування, побічні реакції та інше - повну інформацію дивись в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу ОНІВАЙД® пегильований ліпосомальний Р/П № UA/18775/01/01 наказ № 1768 від 20.08.2021.
2. Wang-Gillam A et al. Lancet. 2016;387:545–557. Безпека та ефективність ОНІВАЙД® пегильований ліпосомальний (далі ОНІВАЙД®) вивчалися у міжнародному рандомізованому відкритому контрольованому клінічному дослідженні (NAPOLI–1), в якому досліджували два режими терапії пацієнтів з метастатичною аденокарциномою підшлункової залози із задокументованим прогресуванням захворювання після проведення терапії гемцитабіном або на базі гемцитабіну. Загалом 417 пацієнтів було рандомізовано до груп застосування ОНІВАЙД® + 5-ФУ/ЛВ (n = 117), монотерапії ОНІВАЙД® пегильований ліпосомальний (n=151) та 5-ФУ/ЛВ (n=149). Медіана загальної виживаності на комбінації ОНІВАЙД® + 5-ФУ/ЛВ становила 6, 1 міс., а на + 5-ФУ/ЛВ – 4,2 міс. (p=0,0122).
3. Hubner RA et al. Eur J Cancer. 2019;106:24–33. Якість життя, обумовлена станом здоров'я, за шкалами глобального стану здоров'я, функціонування та симптомів, які оцінюються при самостійному заповненні опитувальника оцінки якості життя С30 Європейської організації з досліджень і лікування раку. ITT популяція (N=236). Пацієнти, які отримували ОНІВАЙД®+5-ФУ/ЛВ, підтримували рівень якості протягом 12 тижнів, без істотних відмінностей у порівнянні з пацієнтами, які отримували тільки 5-ФУ/ЛВ. Середня зміна балів опитувальника EORTC-QLQ-C30 від базового рівня до 12 тижня спостереження.
4. Ducreux M et al. Ann Oncol. 2015;25(suppl 5):v56–v68.
5. eUpdate Cancer of the Pancreas Treatment Recommendations. Published June 20, 2019. ESMO Guidelines Committee. Available at: https://www.esmo.org/Guidelines/Gastrointestinal-Cancers/Cancer-of-the-Pancreas/eUpdate-Treatment-Recommendations. Last accessed June 2020.
6. Okusaka T et al. Pancreas. 2020;49(3):326–335.
7. NCCN Guidelines Version 1, 2020. Pancreatic Adenocarcinoma. Available at https://www2.tri-kobe. org/nccn/guideline/pancreas/english/pancreatic.pdf. Published November 26, 2019. Last accessed June 2020.

SERVIER

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ОНІВАЙД® пегильований ліпосомальний

СКЛАД*: Один флакон концентрату ємністю 10 мл містить 43 мг іринотекану безводного (у вигляді пегильованої ліпосомальної форми іринотекану солі сахарози-октасульфату). 1 мл концентрату містить 4,3 мг іринотекану безводного (у вигляді пегильованої ліпосомальної форми іринотекану солі сахарози-октасульфату)
ЛІКАРСЬКА ФОРМА*: Концентрат для дисперсії для інфузій. **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНА ГРУПА*:** Антинеопластичні та імуномодулюючі засоби, інші антинеопластичні засоби, іринотекан. Код АТХ L01XX19. **ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ*:** Діючою речовиною ОНІВАЙД® пегильований ліпосомальний є іринотекан (інгібітор топоізомерази I), інкапсульований у ліпідному двошаровому пухирці або ліпосомі.Іринотекан являє собою похідне камптотецину. Камптотецин діє як специфічний інгібітор ферменту ДНК-топоізомерази I. Іринотекан та його активний метаболіт SN 38 оборотно зв'язується з комплексом ДНК-топоізомерази I та індукують пошкодження одного ланцюга ДНК, що блокує реплікаційну вилку ДНК та обумовлює цитотоксичність. Іринотекан метаболізується карбоксилестеразою до сполуки SN 38. SN 38 приблизно в 1 000 разів активніший за іринотекан як інгібітор топоізомерази I, виділеної з пухлинних клітинних ліній людини та гризунів. **ПОКАЗАННЯ*:** Лікування метастатичної аденокарциноми підшлункової залози в комбінації з 5-фторурацилом (5-ФУ) та лейковорином (ЛВ) у дорослих пацієнтів із прогресуванням захворювання після терапії на основі гемцитабіну. **ПРОТИПОКАЗАННЯ*:** Тяжка гіперчутливість в анамнезі до іринотекану або до будь-якої допоміжної речовини. Годування грудьми. **ВЗАЄМОДІЯ*:** Взаємодії, що впливають на застосування препарату: одночасне застосування ОНІВАЙД® пегильований ліпосомальний з індукторами CYP3A4 може знизити його систему концентрацію. Одночасне застосування препарату ОНІВАЙД® пегильований ліпосомальний з іншими інгібіторами CYP3A4 та інгібіторами UGT1A1 (наприклад азатаневір, гемфіброзил, індинавір) може підвищити його систему концентрацію. **ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ*:** ОНІВАЙД® пегильований ліпосомальний – це ліпосомальна форма іринотекану з іншими фармакокінетичними властивостями порівняно з неліпосомальною формою іринотекану. Концентрація дози та сила дії відрізняються порівняно з неліпосомальними формами іринотекану. ОНІВАЙД® пегильований ліпосомальний не є еквівалентним іншим неліпосомальним формам іринотекану і не повинен замінюватись. *Мієлосупресія/нейтропенія*. Під час лікування ОНІВАЙД® пегильований ліпосомальний рекомендовано проводити моніторинг розгорнутого аналізу крові. Пацієнтів слід попередити про ризик нейтропенії та серйозність лихоманки. Фебрильну нейтропенію слід негайно лікувати в умовах стаціонару за допомогою внутрішньовенних антибіотиків широкого спектра дії. Пацієнтам, у яких виникали тяжкі гематологічні явища, рекомендовано знизити дозу чи припинити лікування. Пацієнтам із тяжкою недостатністю кісткового мозку не слід застосовувати ОНІВАЙД® пегильований ліпосомальний. Азіатські пацієнти, порівняно з пацієнтами європеоїдної раси, мають підвищений ризик тяжкої та фебрильної нейтропенії після лікування препаратами ОНІВАЙД® пегильований ліпосомальний + 5-ФУ/ЛВ. Особи з гомозиготністю 7/7 за алелем UGT1A1*28 мають підвищений ризик розвитку нейтропенії через застосування неліпосомальних форм іринотекану. *Імуносупресивний ефект і вакцини*. Застосування живих або живих ослаблених вакцин у пацієнтів з імунодефіцитом внаслідок застосування хіміотерапевтичних лікарських засобів, включно з ОНІВАЙД® пегильований ліпосомальний, може призвести до розвитку серйозних або летальних інфекцій. *Взаємодія з індукторами CYP3A4 сильної дії та інгібіторами CYP3A4 сильної дії чи інгібіторами UGT1A1 сильної дії.* ОНІВАЙД® пегильований ліпосомальний не слід застосовувати одночасно з індукторами ферменту CYP3A4 сильної дії, такими як протисудомні препарати, рифампін, рифабутин та звіробій, з інгібіторами ферменту CYP3A4 сильної дії (наприклад грейпфрутовий сік, кларитроміцин, індинавір, ітраконазол, лопінавір, нефазодон, нелфінавір, ритонавір, саквінавір, телапревір, вориконазол), з інгібіторами UGT1A, за винятком відсутності терапевтичних альтернатив. Використання інгібіторів CYP3A4 сильної дії потрібно припинити щонайменше за один тиждень до початку терапії препаратом ОНІВАЙД® пегильований ліпосомальний. *Діарея.* При застосуванні ОНІВАЙД® пегильований ліпосомальний може виникати рання (через ≤ 24 годин після початку використання) або відстрочена діарея (> 24 годин). Якщо виникає рання діарея, слід розглянути можливість терапевтичного та профілактичного застосування атропіну за відсутності протипоказань. Пацієнтів слід попередити про ризик відстроченої діареї, яка може бути виснажливою та, в рідкісних випадках, небезпечною для життя. Якщо при застосуванні лопераміду діарея триває понад 24 години, слід розглянути можливість застосування додаткового перорального антибіотика. Лікування препаратом ОНІВАЙД® пегильований ліпосомальний слід відкласти до зменшення тяжкості діареї до ≤ 1-го ступеня (на 2-3 випорожнення за добу більше, ніж до початку терапії). ОНІВАЙД® пегильований ліпосомальний не рекомендовано застосовувати у пацієнтів із непрохідністю кишечника та хронічним запальним захворюванням кишечника, поки вони не будуть вилікувані. *Холінергічні реакції*. Рання діарея може супроводжуватися холінергічними симптомами, такими як риніт, підвищене слиновиділення, прилиби, підвищене потовиділення, брадикардія, міоз і гіперперистальтика. У разі виникнення холінергічних симптомів слід застосовувати атропін. *Гострі інфузійні та пов'язані реакції*. У випадку тяжких реакцій гіперчутливості застосування препарату ОНІВАЙД® пегильований ліпосомальний необхідно припинити. *Попередня операція Віппла*. Пацієнти з операцією Віппла в анамнезі мають підвищений ризик розвитку серйозних інфекцій після застосування ОНІВАЙД® пегильований ліпосомальний у комбінації з 5-ФУ та ЛВ. Пацієнтів слід контролювати на наявність ознак інфекції. *Порушення з боку судин.* Застосування ОНІВАЙД® пегильований ліпосомальний було пов'язано з тромбоемболічними епізодами, такими як легенева емболія, венозний тромбоз та артеріальна тромбоемболія. Слід ретельно зібрати медичний анамнез для виявлення осіб із численними факторами ризику на додаток до основної пухлини. Пацієнтів потрібно попередити про ознаки й симптоми тромбоемболії та порекомендувати негайно звернутися до лікаря чи медсестри при появі таких ознак або симптомів. *Легенева токсичність*. У пацієнтів, які отримували неліпосомальні форми іринотекану, виникали епізоди, подібні до інтерстиціального захворювання легень (ІЗЛ), що призводили до летальних наслідків. До факторів ризику належать захворювання легень в анамнезі, використання пневмотоксичних лікарських засобів, колоніестимулюючі фактори або попередня радіотерапія. У хворих із факторами ризику слід ретельно пильнувати наявність респіраторних симптомів до та під час терапії препаратом ОНІВАЙД® пегильований ліпосомальний. Вперше виявлена або прогресуюча задишка, кашель та лихоманка повинні стати підставою для переривання лікування препаратом ОНІВАЙД® пегильований ліпосомальний до отримання діагностичної оцінки. У пацієнтів з підтвердженим діагнозом ІЗЛ необхідно припинити застосування ОНІВАЙД® пегильований ліпосомальний. *Порушення функції печінки*. У пацієнтів із гіпербілірубінемією спостерігалося більш високі концентрації загального SN-38 та, отже, підвищений ризик нейтропенії. У пацієнтів із показником загального білірубіну 1,0-2,0 мг/дл слід здійснювати регулярний контроль результатів розгорнутого аналізу крові. Необхідно дотримуватися обережності у пацієнтів із порушенням функції печінки (рівень білірубіну в > 2 рази вище за ВМН; рівень трансаміназ у > 5 разів вище за ВМН). *Порушення функції нирок*. Застосування ОНІВАЙД® пегильований ліпосомальний у пацієнтів із порушенням функції нирок тяжкого ступеня не вивчали. *Пацієнти з недостатньою масою тіла (індекс маси тіла < 18,5 кг/м²)*. ОНІВАЙД® пегильований ліпосомальний у пацієнтів з індексом маси тіла < 18,5 кг/м² слід застосовувати з обережністю. *Допоміжні речовини*. В кожному 1 мл препарату ОНІВАЙД® пегильований ліпосомальний міститься 0,144 ммоль (3,31 мг) натрію.
ЗАСТОСУВАННЯ У ПЕРІОД ВАГІТНОСТІ АБО ГОДУВАННЯ ГРУДДЮ*. Контрацепція для жінок та чоловіків*: Жінки репродуктивного віку повинні застосовувати ефективні методи контрацепції під час лікування препаратом ОНІВАЙД® пегильований ліпосомальний та протягом 1 місяця після його завершення. Чоловіки мають користуватися презервативами під час терапії препаратом ОНІВАЙД® пегильований ліпосомальний та впродовж 4 місяців після її завершення. Вагітність*. Не слід застосовувати під час вагітності. Годування груддю*: Лікування препаратом ОНІВАЙД® пегильований ліпосомальний під час годування груддю протипоказане. Фертильність*.
ЗДАТНІСТЬ ВПЛИВАТИ НА ШВИДКІСТЬ РЕАКЦІЇ ПРИ КЕРУВАННІ АВТОТРАНСПОРТОМ АБО ІНШИМИ МЕХАНІЗМАМИ*: ОНІВАЙД® пегильований ліпосомальний має помірний вплив на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Під час лікування пацієнти мають дотримуватися обережності при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.
СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ*: Призначення та введення пацієнтам ОНІВАЙД® пегильований ліпосомальний повинно здійснюватися виключно медичними спеціалістами, які мають досвід проведення протипухлинної терапії. Рекомендована доза та схема застосування препарату ОНІВАЙД® пегильований ліпосомальний: 70 мг/м² внутрішньовенно впродовж 90 хвилин із наступним введенням лейковорину в дозі 400 мг/м² внутрішньовенно протягом 30 хвилин та 5-ФУ по 2 400 мг/м² внутрішньовенно впродовж 46 годин – через кожні 2 тижні. ОНІВАЙД® пегильований ліпосомальний не застосовується як монотерапія. У пацієнтів, гомозиготних за алелями UGT1A1*28, слід розпочинати лікування зі зниженої початкової дози препарату ОНІВАЙД® пегильований ліпосомальний до 50 мг/м², з можливим наступним підвищенням дози до 70 мг/м² за умови доброї переносимості лікування. Коригування дози рекомендується для 3-го та 4-го ступеня токсичності, пов'язаного із ОНІВАЙД® пегильований ліпосомальний. **ПЕРЕДОЗУВАННЯ*.**
ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ*: *Дуже часто*: нейтропенія, лейкопенія, анемія, тромбоцитопенія, гіпокаліємія, гіпомагніємія, дегідратація, зниження апетиту, запаморочення, діарея, блювання, нудота, біль в абдомінальній ділянці, стоматит, алопеція, пірексія, периферичний набряк, запалення слизових оболонок, втома, астенія, зниження маси тіла. *Часто*: септичний шок, сепсис, пневмонія, фебрильна нейтропенія, гастроентерит, оральний кандидоз, лімфопенія, гіпоглікемія, гіпонатріємія, гіпофосфатемія, безсоння, холінергічний синдром, дисгевзія, гіпотензія, легенева емболія, емболія, тромбоз глибоких вен, задишка, дисфонія, коліт, геморой, гіпоальбумінемія, гостра ниркова недостатність, реакція, пов'язана з інфузією, набряк, підвищення рівня білірубіну, підвищення рівня аланінамінотрансферази, підвищення рівня аспартатамінотрансферази, збільшення міжнародного нормалізованого коефіцієнта. *Нечасто*: біліарний сепсис, гіперчутливість, тромбоз, гіпоксія, езофагіт, проктит, макулопапульозний висип, зміна забарвлення нігтів. **УПАКОВКА*:** По 10 мл у флаконі; по 1 флакону в стандартно-експортній упаковці, яка міститься у картонній коробці з маркуванням українською мовою з інструкцією для медичного застосування.
КАТЕГОРІЯ ВІДПУСКУ*: За рецептом. **ВИРОБНИК*:** Лабораторії Серв'є Індастрі/Les Laboratoires Servier Industrie.
*Детальна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу ОНІВАЙД® пегильований ліпосомальний Р/П № UA/18775/01/01, наказ № 1768 від 20.08.2021.
Інформація для професійної діяльності спеціалістів охорони здоров'я.

Імпортер: Товариство з обмеженою відповідальністю «Серв'є Україна».
04070, м. Київ, вул. Набережно-Хрещатицька, 41. Тел.: (044) 490-34-41.

За додатковою інформацією відвідайте сайт: www.servier.ua

Copyright © 2021 ТОВ «Серв'є Україна». Усі права захищені.

ONY-C1-2 (2021-2022)-1

Нові можливості лікування раку підшлункової залози

20 листопада за підтримки компанії «Серв'є» відбулася III Всеукраїнська науково-практична конференція «Нові можливості лікування гастроінтестинального раку». У рамках заходу були представлені сучасні досягнення у лікуванні раку підшлункової залози (РПЗ).

На початку з вітальним словом виступив **генеральний директор ТОВ «Серв'є Україна» Фредерік Фуйю (Frederic Fouilloux),** який зазначив, що продуктове портфоліо компанії в Україні представлене 19 оригінальними брендами. Це забезпечує доступ українських пацієнтів до високоякісного ефективного та безпечного лікування у ключових терапевтичних напрямах: онкологія, кардіометаболізм, неврологія, імунозапальні захворювання.

Одним із напрямів, який активно розвиває компанія, є розроблення ефективних підходів до терапії злоякісних новоутворень шлунково-кишкового тракту, зокрема й РПЗ. З цією метою компанією запроваджено програми підтримки пацієнтів та пацієнторієнтовані проєкти, розроблено освітні матеріали з рекомендаціями, створено бібліотеки та школи для пацієнтів з гастроінтестинальним раком, а також сформовано виважену цінову політику щодо препаратів.

Модератор заходу, **завідувач кафедри онкології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», доктор медичних наук, професор Олексій Олексійович Ковальов,** окреслив актуальність проблеми РПЗ.

– Підшлункова залоза разом з легенею, передміхуровою залозою, печінкою, яєчником належить до 5 основних локалізацій раку, при яких смертність підвищувалася протягом останніх 20 років. Проте з 2015 р. РПЗ – єдине онкологічне захворювання, при якому вона продовжує зростати і найближчим часом посідатиме друге місце після раку легені. У світі щорічно виявляють приблизно 460 000 нових випадків РПЗ, а понад 430 000 хворих помирають.

Причинами зростання захворюваності у XXI ст. є демографічний перехід (збільшення тривалості життя населення) та зміна способу життя. До факторів ризику розвитку РПЗ належать вік старше 70 років, наявність цукрового діабету, ожиріння, вживання алкогольних напоїв, тютюну, червоного м'яса, низький вміст фруктів і фолатів у раціоні, хронічний панкреатит.

Приблизно 10% пацієнтів із РПЗ мають рак у сімейному анамнезі. До спадкових захворювань, пов'язаних із підвищеним ризиком виникнення РПЗ, належать спадковий рак грудної залози та яєчника (HBOCS), сімейна атипова множинна меланома (FAMMM), сімейний аденоматозний поліпоз (FAP-синдром), синдроми Лінча, атаксії-телеангіктазії, Пейтца – Єгерса, спадкового панкреатиту. Немає переконливих доказів того, що скринінг знижує захворюваність і смертність.

На час встановлення первинного діагнозу РПЗ уже є системним захворюванням. Лише у 9% пацієнтів процес локальний, у решти наявні віддалені метастази або локорегіонарне поширення захворювання.

Хірургічне втручання є основним методом, при якому можна збільшити загальну виживаність, проте термін «одужання» щодо РПЗ майже ніколи не застосовується, оскільки 5-річна виживаність при ньому не перевищує 7%. Особливістю хірургічного лікування цієї форми раку (операція Віппла) є низька частота резектабельності, великий об'єм резекції, висока частота резекції R1, а також ускладнень і смерті.

На жаль, стандартні методи візуалізації не дають змоги виявити мінімальну залишкову пухлину, і у 80% хворих рецидив настає незважаючи на проведення ад'ювантної терапії, причому у 60% – протягом перших 6 міс після перенесеної R0-резекції. Саме тому 95% пацієнтів з РПЗ, незалежно від стадії захворювання, потребуватимуть паліативної терапії.

Основними проблемами терапії метастатичного РПЗ є резистентність пухлини, токсичність комбінованих схем хіміотерапії, недоведена ефективність таргетних та імунних препаратів, агресивне прогресування пухлини, коротка очікувана тривалість життя.

При цій локалізації раку немає ефективних методів паліативної хірургії (як, наприклад, резекція або радіочастотна термоабляція метастазів печінки, що збільшують виживаність хворих при поширеному колоректальному раку). Проведенню паліативної хіміотерапії заважають ускладнення, що супроводжують пухлинний процес: анорексія/кахексія, мальнутриція, порушення травлення, венозний тромбоз, больовий синдром.

Щороку Національні інститути здоров'я США виділяють близько 6 млрд доларів на дослідження раку, з них на вивчення РПЗ – лише 100 млн доларів. За 20 років на вивчення РПЗ витрачено 2 млрд доларів. Відповідно до закону про дослідження агресивних і резистентних онкологічних захворювань, у 2013 р. фінансування було збільшено до 200 млн доларів на рік, але це становить лише 3% від фінансування інших досліджень.

У 2011 р. організація PanCAN проголосила «бачення прогресу» і поставила за мету подвоїти виживаність пацієнтів з РПЗ до 2020 р., проте досягти цього поки що не вдалося. Слід визнати, що у напрямі лікування РПЗ немає інновацій і досягнуто межі виживаності. Імовірність радикальної зміни терапевтичної парадигми протягом наступних 5 років досить низька.

Нині з-поміж 430 активних клінічних досліджень лише у 14 тестують нові лікарські засоби; здебільшого вивчають не нові молекули, а методи ескалації комбінованої терапії вже відомими препаратами. У 23 дослідженнях III фази вивчають нові способи доставки вже схвалених Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів препаратів США. Остаточні результати очікуються приблизно через 8-10 років, проте оцінювана імовірність успіху становить близько 3%.

Безумовним кроком уперед у подоланні РПЗ можна вважати створення ліпосомальної форми іринотекану. Завдяки пегілюванню препарат не поглинається ретикуло-ендотеліальними клітинами печінки та селезінки і тому довго (понад 2 доби) циркулює у крові. Ліпосоми не проникають із просвіту судин у тканини із щільним з'єднанням епітелію та капілярів (наприклад, міокард), проте можуть легко надходити у тканини з нещільним з'єднанням клітин, такими як пухлини. Після проникнення у строму ліпосоми поглинаються макрофагами, й іринотекан перетворюється на активний метаболіт SN-38, тривалий вплив якого на клітини (168 год) призводить до значного пригнічення їх росту. При цьому для забезпечення терапевтичного ефекту необхідна у 5 разів нижча доза препарату – лише 10 мг/кг маси тіла.

Доказова база пегільованого ліпосомального іринотекану (далі – препарат **Онівайд®***) дуже переконлива. Комбінація препарату з 5-фторурацилом і лейковорином у 2-й лінії терапії метастатичного РПЗ забезпечила пацієнтам медіану загальної виживаності 9,4 міс і 6-місячну загальну виживаність у 65% хворих (p=0,012), а медіану виживаності без прогресування – 3,5 міс (p=0,0001). Слід врахувати, що йдеться про вкрай агресивну резистентну прогресуючу пухлину.

У настановах Національної онкологічної мережі США (NCCN) рекомендоване призначення комбінації ліпосомального іринотекану з 5-фторурацилом і лейковорином після терапії на основі гемцитабіну за умови стабільного стану хворого.

Таким чином, із реєстрацією препарату **Онівайд®** онкологи України отримали ще одну можливість покращити лікування хворих на метастатичний РПЗ.

Наукова секція конференції розпочалася доповіддю «Континуум лікування метастатичної аденокарциноми підшлункової залози згідно із сучасними рекомендаціями», представленою **провідним науковим співробітником відділення пухлин органів черевної порожнини Національного інституту раку (м. Київ), доктором медичних наук Костянтином Володимировичем Копчаком.**

– РПЗ посідає 4-те місце серед причин смерті від онкологічних захворювань у США, 6-те місце у Європі, а за даними Національного канцер-реєстру України – 6-те місце у структурі смертності від злоякісних новоутворень у чоловіків та 9-те місце у жінок. У 2019 р. в Україні (без урахування тимчасово окупованих територій) загальна кількість випадків РПЗ склала 4527, а випадків смерті від цього захворювання – 3430. При цьому 70,2% пацієнтів із вперше виявлених не прожили 1 року. Лише 26,9% хворих були охоплені спеціальним лікуванням, у тому числі 8,0% – хірургічним та 3,8% – комплексним і комбінованим.

Факторами ризику розвитку РПЗ є куріння, цукровий діабет, ожиріння, висококалорійна дієта, зловживання алкоголем. Близько 10% пацієнтів з РПЗ мають обтяжений сімейний анамнез щодо РПЗ. Також вивчається зв'язок між розвитком РПЗ й інфікуванням *H. pylori,* І групою крові, вживанням кави тощо. У 85% пацієнтів РПЗ представлений протоковою аденокарциномою. Близько 10% займають інші форми екзокринного раку та близько 5% – нейроендокринні пухлини. Більше 80% пацієнтів на момент діагностики РПЗ не підлягають хірургічному лікуванню у зв'язку із місцево-поширеною чи метастатичною хворобою. За рівнем виживаності онкологічних хворих РПЗ посідає останнє місце. Так, 5-річна виживаність пацієнтів з РПЗ не перевищує 10%.

За прогнозами GLOBOCAN 2020, з 2020 по 2040 р. кількість нових випадків РПЗ зросте на 70,2%, а летальність – на 72,0%. Відсутність ранніх характерних симптомів призводить до пізнього виявлення РПЗ, наявності метастазів на момент діагностики та високого рівня смертності.

Важливе значення при лікуванні РПЗ має з'ясування резектабельності пухлини. NCCN прийняла критерії резектабельності РПЗ, схожі до таких Європейського товариства медичної онкології (ESMO).

Підходи до лікування РПЗ. Вибір тактики лікування залежить від стадії захворювання та поширення пухлини. Сьогодні застосовують хірургічне (радикальне, паліативне), хіміотерапевтичне (неоад'ювантне, ад'ювантне, паліативне) та хіміопроменеве лікування.

Єдиним радикальним методом лікування РПЗ є хірургічне втручання, основною метою якого є досягнення R0 статусу. Для зменшення розміру, стадії пухлини та досягнення її резектабельності перед хірургічним втручанням проводиться неоад'ювантна хіміотерапія (ХТ). Основною метою ад'ювантної ХТ є контроль мікрометастазів і збільшення загальної виживаності (ЗВ) пацієнтів з РПЗ.

Паліативна ХТ має на меті подовження ЗВ, покращення якості життя та зменшення симптомів. Паліативну терапію проводять пацієнтам із IV стадією РПЗ та рецидивом хвороби після оперативного втручання.

Через обмежені дані щодо ефективності променева терапія рекомендована лише у рамках клінічних досліджень.

Згідно з настановами NCCN, як 1-ша лінія лікування пацієнтів з метастатичним або місцево-поширеним неоперабельним РПЗ, статусом за ECOG 0-1 рекомендоване застосування режиму FOLFIRINOX (іринотекан + лейковорин + оксаліплатин + 5-фторурацил) або модифікованого FOLFIRINOX, гемцитабін + наб-паклітаксел (в Україні не зареєстрований) чи інші комбінації з гемцитабіном. Пацієнтам зі статусом 2 за ECOG гемцитабін можна призначати у монотерапії або в комбінації з капецитабіном чи ерлотинібом, а зі статусом 3 – лише підтримуючу терапію. Якщо пацієнти отримували лікування на основі гемцитабіну у 1-й лінії, то комбінацію пегільований ліпосомальний іринотекан (препарат **Онівайд®) +** 5-фторурацил (5-ФУ) + лейковорин (ЛВ) можна застосовувати у 2-й лінії.

Безпеку й ефективність препарату **Онівайд®** вивчали у багатоцентровому рандомізованому відкритому контрольованому клінічному дослідженні NAPOLI-1. У ньому досліджували два режими терапії пацієнтів з метастатичною аденокарциномою ПЗ із задокументованим прогресуванням захворювання після терапії гемцитабіном. Встановлено покращення ЗВ хворих на метастатичний РПЗ, які приймали комбінацію **Онівайд® +** 5-ФУ + ЛВ, порівняно з тими, хто отримував терапію без препарату **Онівайд®** (6,1 та 4,2 міс відповідно; p=0,012; відношення ризиків 0,67; A. Wang-Gillam et al., 2016).

Продовження на стор. 34.

** В Україні пегільований ліпосомальний іринотекан зареєстрований за торговою назвою ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний (далі – ОНІВАЙД®; Р/П № UA/18775/01/01, наказ МОЗ України № 1768 від 20.08.2021).*

Нові можливості лікування раку підшлункової залози

Продовження. Початок на стор. 33.

Доповідь «Новий підхід терапії пацієнтів із метастатичною аденокарциномою ПЗ в рамках лікувального континууму» представив **завідувач відділення малоінвазивної хірургії, ендоскопії та інтервенційної радіології Національного інституту раку (м. Київ), доктор медичних наук Андрій Володимирович Лукашенко.**

– Радикальне оперативне втручання сьогодні залишається основним методом лікування локальної резектабельної форми РПЗ. Операцією вибору при протоковій аденокарциномі головки ПЗ є панкреатодуоденектомія. Проте ЗВ пацієнтів при цьому методі втручання не перевищує 24,8 міс навіть у провідних клініках світу (V.P. Groot et al., 2018). Слід зазначити, що розширена лімфодисекція не продемонструвала впливу на віддалені результати лікування пацієнтів із протоковою аденокарциномою.

У дослідженні III фази PRODIGE 24/CCTG PA6 порівнювали ефективність і безпеку ад'ювантних режимів FOLFIRINOX і гемцитабіну після хірургічного лікування пацієнтів із протоковою аденокарциномою ПЗ. Медіана ЗВ склала 54,4 міс у разі використання схеми FOLFIRINOX проти 35,0 міс – гемцитабіну. При цьому 3-річної ЗВ вдалося досягти у 63,4 та 48,6% пацієнтів відповідно.

Обнадійливі результати демонструють дослідження, у яких вивчається застосування неоад'ювантної терапії при РПЗ, що особливо актуально для пацієнтів із гранично резектабельною аденокарциномою. Вже отримані дані про збільшення медіани безрецидивного періоду до 14,7 міс, 2-річної безрецидивної виживаності – до 43% та ЗВ – до 37,7 міс у разі використання схеми FOLFIRINOX у неоад'ювантному режимі при гранично резектабельному РПЗ (J.E. Murphy et al., 2018).

Що стосується метастатичного РПЗ, то згідно із рекомендаціями NCCN, найкращим варіантом лікування таких хворих є участь у клінічних дослідженнях. Варто зауважити, що за останні 5 років 19 досліджень щодо лікування РПЗ виявились неуспішними. Зокрема, було продемонстровано, що таргетна й імунотерапія не забезпечують значних переваг для хворих на протокову аденокарциному ПЗ. Натомість деякий прогрес у лікуванні таких пацієнтів пов'язаний із застосуванням різних схем поліхіміотерапії (H.A. Burris et al., 1997; M.J. Moore et al., 2005; T. Conroy et al., 2011; D.D. Von Hoff et al., 2013).

Таким чином, **РПЗ дуже важко піддається лікуванню. Складна біологія ПЗ, зокрема наявність щільного стромального шару, імуносупресивних пухлинасоційованих макрофагів, низька щільність мікросудин і підвищена проникність судинної стінки зумовлює неефективність доставки лікарських засобів,** недостатній вплив на пухлину й обмежену ефективність сучасних методів лікування. **Інноваційним препаратом для лікування метастатичного РПЗ є Онівайд®, при застосуванні якого доведене покращення виживаності (*p*=0,012) та якості життя пацієнтів із РПЗ** (A. Wang-Gillam et al., 2016; R.A. Hubner et al., 2019).

Про міжнародний досвід лікування метастатичної аденокарциноми ПЗ розповів **завідувач відділення хіміотерапії КНП ЛОР «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр», кандидат медичних наук Ярослав Васильович Шпарик.**

– РПЗ асоціюється із найнижчим рівнем виживаності серед інших видів раку. При цьому смертність від РПЗ упродовж останніх 20 років продовжує зростати. Очікується, що протягом десятиліття у США РПЗ стане другою провідною причиною смертності від злоякісних новоутворень (L. Rahib et al., 2014).

Одним із важливих факторів, що впливають на виживаність пацієнтів з РПЗ, є стадія хвороби на момент встановлення діагнозу. Так, за даними Американського товариства клінічної онкології (ASCO), 5-річна виживаність хворих на РПЗ локальної резектабельної стадії (I, II) становить близько 37%, а пацієнтів із місцево-поширеним (стадія II/III) та поширеним (стадія IV) РПЗ не перевищує 12 та 3% відповідно. Однак лише у 10-15% випадків РПЗ виявляють на локальній стадії, коли ще можливо виконати радикальне втручання. У 35-40% пацієнтів РПЗ діагностуються на стадії регіонарних метастазів, а у 45-55% – віддалених метастазів.

Сьогодні пропонується проведення скринінгу серед пацієнтів високого ризику, особливо носіїв мутації генів, асоційованих з РПЗ. Виявлено зв'язок між розвитком РПЗ й такими спадковими синдромами, як синдром Лінча, спадковий рак молочної залози, пов'язаний з мутацією гена *BRCA*, синдроми Пейтца – Єгерса, атаксії-телеангіектазії, сімейної атипової множинної меланоми та спадковий панкреатит. Важливу роль відіграють сімейні фактори і фактори довкілля. Відомо, що зі збільшенням кількості хворих родичів першого ступеня спорідненості ризик захворіти на РПЗ зростає.

Сучасні варіанти терапії поширеного/метастатичного РПЗ. Першим препаратом, який дозволив дещо збільшити виживаність хворих на метастатичний РПЗ, став гемцитабін у монорежимі та в комбінації з іншими препаратами (V. Heinemann et al., 2006; C. Louvet et al., 2005; M.J. Moore et al., 2007; D.D. Von Hoff et al., 2013). У дослідженні T. Conroy та співавт. (2011) порівнювали ефективність монотерапії гемцитабіном та схеми FOLFIRINOX. Медіана виживаності у групах гемцитабіну та FOLFIRINOX склала 6,8 та 11,1 міс відповідно, а виживаність без прогресування (ВБП) – 3,3 та 6,4 міс відповідно. Недоліком схеми FOLFIRINOX є її токсичність. Так, серед побічних реакцій 3-4 ступеня тяжкості найчастіше виникали нейтропенія (у 45,7% пацієнтів групи FOLFIRINOX проти 21% у групі гемцитабіну), гарячка (у 23,6 проти 17,8%), нудота (14,5 проти 8,3%) та діарея (12,7 проти 1,8% відповідно; T. Conroy et al., 2011).

Наступним стало рандомізоване дослідження фази II PRODIGE 35-PANOPTIMOX. У ньому порівнювали три схеми лікування: 12 циклів FOLFIRINOX (група A), 8 циклів FOLFIRINOX із подальшою підтримуючою терапією 5-фторурацилом і лейковорином до прогресування та реіндукцією FOLFIRINOX після прогресування (група B), альтернуючі режими FOLFIRI 3 і гемцитабін у монорежимі по 2 міс кожен (режим FIRGEM, група C). Альтернуючий режим FIRGEM продемонстрував найгірші результати, а ефективність лікування у групах A і B виявилася зіставною.

У дослідженні V. Hoff та співавт. (2013) медіана виживаності хворих при застосуванні комбінації гемцитабіну з наб-паклітакселом (в Україні не зареєстрований) склала 8,5 міс порівняно з 6,7 міс при лікуванні лише гемцитабіном. Ретроспективні дані, отримані з клінічної практики, вказують на зіставну ефективність щодо ЗВ схеми FOLFIRINOX і комбінації гемцитабіну з наб-паклітакселом у 1-й лінії терапії метастатичного РПЗ. Так, медіана ЗВ склала 13,8 міс у хворих, які отримували FOLFIRINOX, та 12,1 міс – гемцитабін із наб-паклітакселом.

Вибір схеми ХТ 1-ї лінії при РПЗ здійснюється з урахуванням віку та загального стану хворого. Так, схему FOLFIRINOX у 1-й лінії можна призначати пацієнтам віком ≤75 років за умови статусу 0-1 за ECOG. Особам похилого віку (>75 років) FOLFIRINOX не рекомендована, а гемцитабін з наб-паклітакселом призначається лише при статусі 0-2 за ECOG.

Історично близько 50% пацієнтів є кандидатами на лікування після прогресування (D. Schrag et al., 2007). **Донедавна стандартів терапії для пацієнтів із прогресуванням після 1-ї лінії лікування не було.** Після гемцитабіну схемою вибору була FOLFOX, яка, втім, не демонструвала хороших результатів (H. Oettle et al., 2014; S. Gill et al., 2016).

Перспективною терапевтичною опцією для клініцистів став пегільований ліпосомальний іринотекан (препарат Онівайд®). У комбінації з 5-ФУ і ЛВ **Онівайд®** схвалений Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США та Європейським агентством з лікарських засобів за централізованою процедурою в Європі для лікування пацієнтів з метастатичним РПЗ, що прогресує після терапії гемцитабіном. **Спеціально розроблена ліпосомальна форма дозволяє покращити доставку іринотекану при одночасному зменшенні токсичності.** Ліпосомальна композиція, що містить близько 80 тис. молекул іринотекану у ліпосомі, сприяє переважно підвищеному впливу іринотекану на пухлину, подовжує його циркуляцію більш ніж у 3 рази й обмежує розподіл порівняно з неліпосомальними формами іринотекану. 95% іринотекану залишається інкапсульованим у ліпосомі під час циркуляції.

Онівайд® забезпечує вищу протипухлинну активність, ефективніше та стійке пригнічення росту пухлини, ніж стандартний іринотекан. Ліпосома довше циркулює у крові з поступовим розподілом препарату. Завдяки ефекту підвищення проникності та утримання ліпосома потрапляє переважно у середовище пухлини, де після її поглинання пухлиноасоційованими макрофагами іринотекан під впливом карбоксилестераз перетворюється на активний метаболіт SN-38, активність якого приблизно в 1000 разів перевищує таку неліпосомального іринотекану. Тривалий вплив SN-38 на пухлину зумовлює значне пригнічення її росту (рис. 1).

У рандомізованому контрольованому клінічному дослідженні NAPOLI-1 застосування препарату **Онівайд®** сприяло покращенню загальної та безрецидивної виживаності. Так, ЗВ склала 6,1 міс у групі хворих, які отримували препарат **Онівайд®** + 5-ФУ + ЛВ, проти 4,2 міс у групі пацієнтів, котрі отримували терапію без препарату **Онівайд®** (рис. 2). Медіана ВБП сягала 3,1 та 1,5 міс відповідно (*p*=0,0001). Крім цього, комбінація **Онівайд®** + 5-ФУ + ЛВ забезпечувала вищу об'єктивну відповідь і частоту відповіді пухлинного маркера CA19-9 (*p*=0,0006).

При аналізі даних підгрупи пацієнтів, які прожили більше 1 року, виділено такі можливі позитивні прогностичні фактори, як вік <65 років, хороший загальний стан, співвідношення нейтрофіли/лімфоцити ≤5, CA19-9 ≤59 верхньої межі норми та відсутність метастазів у печінці.

Ефективність препарату Онівайд® підтверджена і в клінічній практиці. Так, Онівайд® + 5-ФУ + ЛВ забезпечували медіану ЗВ 9,4 міс та медіану ВБП 3,5 міс. При цьому 6-місячна ЗВ склала 65,1%, а 6-місячна ВБП – 37,5% (C. Yoo et al., 2019).

Відкритими залишаються питання щодо порівняння ефективності схеми **Онівайд®** + 5-ФУ + ЛВ з іншими схемами на основі фторпіримідину в умовах 2-ї лінії, клінічної активності препарату **Онівайд®** у пацієнтів, які попередньо отримували схему FOLFIRINOX, та можливість використання пегільованого ліпосомального іринотекану у 1-й лінії терапії прогресуючого/метастатичного РПЗ.

Підготувала ***Ольга Нестеровська***

Рис.1. Протипухлинна активність препарату Онівайд®

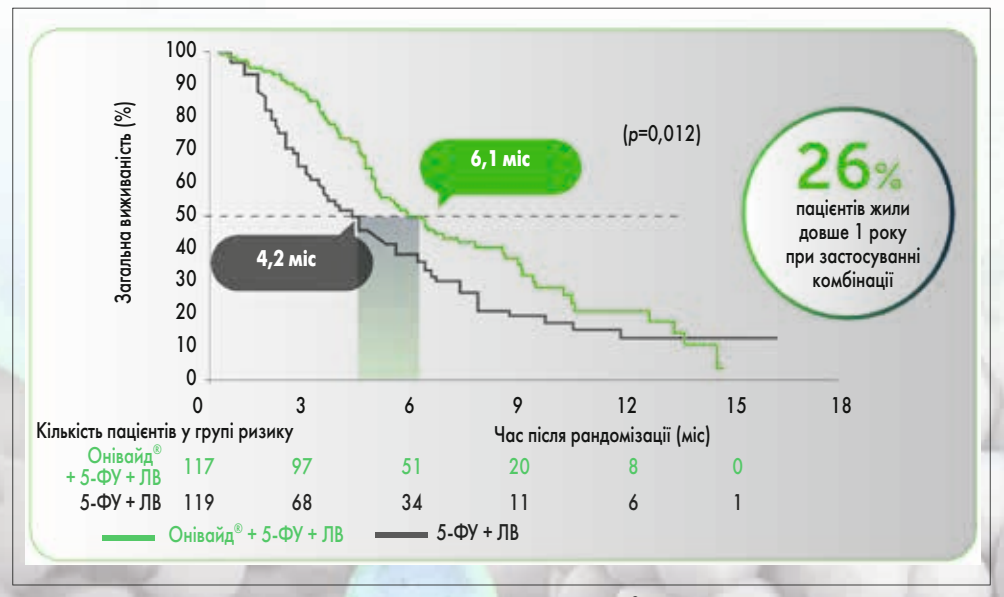
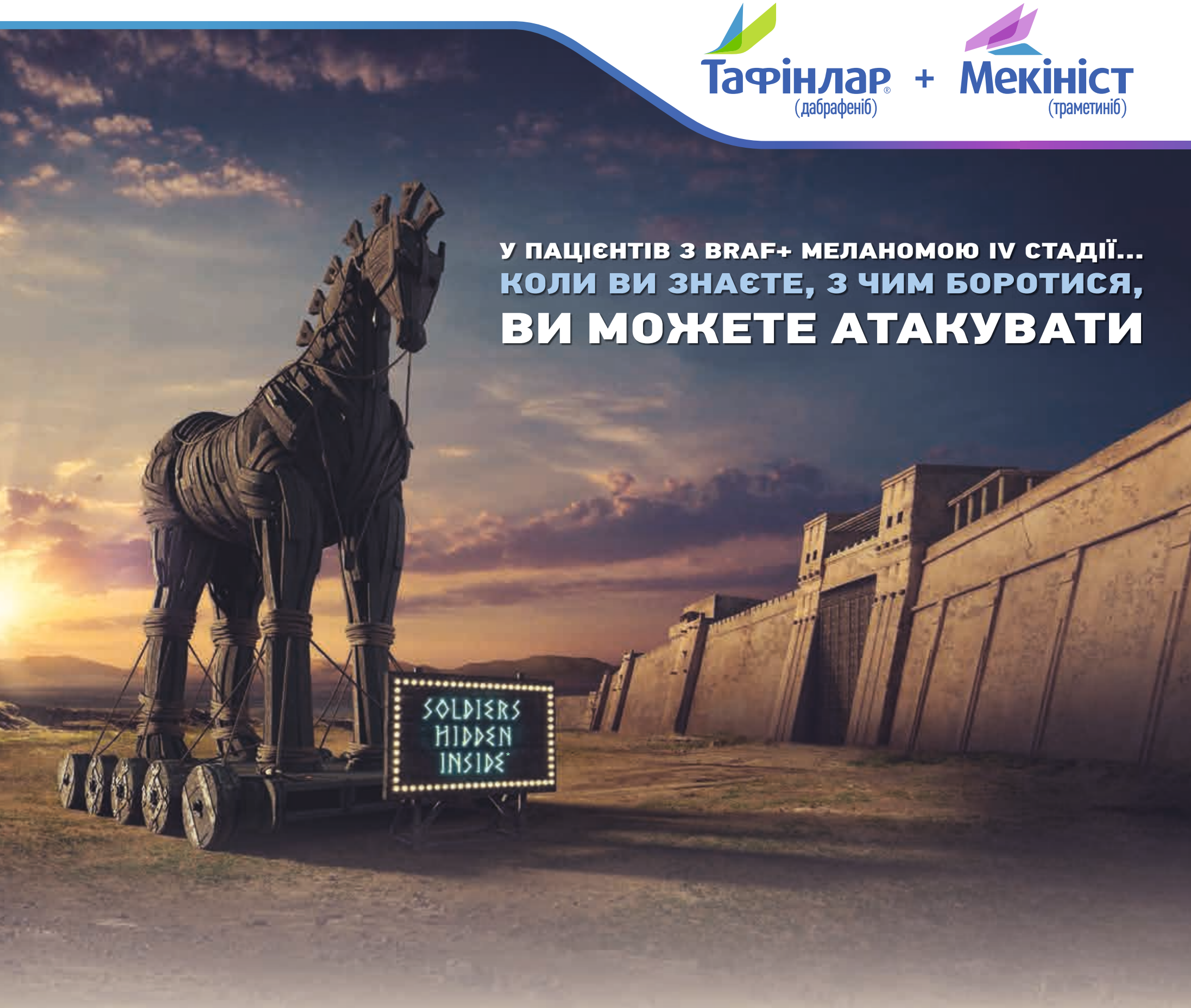


Рис. 2. Загальна виживаність при застосуванні комбінації Онівайд® + 5-ФУ + ЛВ (дослідження NAPOLI-1)

Тафінлар® (дабрафеніб) + Мекініст (траметиніб)



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; алопеція; висип; синдром долонно-підошовної еритродизестезії; артралгія; міалгія; біль у кінцівках; гіпертермія; слабкість; озноб; астенія. *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. Кожний флакон містить поглинач волги з силікагелю. **Категорія відпуску.** За рецептом. Для отримання повного обсягу інформації слід ознайомитися з Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Тафінлар®. Р.П. № UA/14420/01/01, UA/14420/01/02. Інструкція для медичного застосування, затверджено наказом МОЗ України №2272 від 20.10.2021.

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 МЕК 1 та 2. Білки МЕК 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 спостерігалося 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; алопеція; периферичний набряк; лихоманка; підвищений рівень аспартатамінотрансферази. **Упаковка.** По 30 таблеток у флаконі, по 1 флакону в картонній коробці. Зберігати у холодильнику (при температурі від 2 до 8 °С). 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 №1994 від 21.09.2021

Ця інформація призначена виключно для фахівців сфери охорони здоров'я. Зміст цих матеріалів, на момент їх підготовки, є достовірним. Дані про конкурентну продукцію засновані на інформації, яка наявна у відкритому доступі. Ця інформація підлягає розповсюдженню в місцях проведення медичних та/або фармацевтичних виставок, семінарів, конференцій та інших схожих заходів, або прямій (безпосередній) передачі професіоналам сфери охорони здоров'я. Розповсюдження інформації будь-якими іншими способами, що надають доступ до неї невизначеному колу осіб (широкій громадськості), заборонено. Матеріал підготовлено у відповідності до вимог локального законодавства, а також внутрішньої політики та процедур груп компаній «Новартіс».

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

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

UA/Taf-Mek/12.2021/18/355165

NOVARTIS

Таргетна терапія при неоперабельній чи метастатичній меланомі з мутацією гена *BRAF*

В епоху таргетних препаратів та імунотерапії у хворих на меланому III й IV стадії з'явилися нові можливості отримати персоналізоване лікування з урахуванням наявності мутації гена *BRAF* та інших індивідуальних особливостей організму. З метою ознайомлення профільних фахівців з найновішими європейськими й американськими рекомендаціями щодо ведення хворих у сфері загальної дерматології, онкодерматології, трихології, подології та дерматокосметології 11-12 листопада було проведено 17-ті Київські дерматологічні дні. Це подія року для лікарів-дерматологів і суміжних спеціалістів. У рамках заходу, зокрема, було висвітлено й лікування пацієнтів із неоперабельною чи метастатичною меланомою.

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 особливості терапії метастатичної меланоми.

– Згідно з настановами Європейського товариства медичної онкології (ESMO), Європейської асоціації дерматоонкології (EADO) та Національної онкологічної мережі США (NCCN), хворим на меланому III та IV стадії рекомендовано проводити тестування на наявність мутації *BRAF*. Згідно з європейськими й американськими рекомендаціями, при меланомі III стадії в ад'ювантному режимі може бути запропонована монотерапія ніволумабом або пембролізумабом, а при наявності *BRAF*-мутації – комбінацією дабрафеніб + траметиніб (**Тафінлар®** і **Мекініст**).

Комбінацію дабрафеніб + траметиніб було схвалено після отримання результатів дослідження CombiAD. У ньому порівнювали ефективність дабрафенібу й траметинібу з плацебо після повної резекції меланоми шкіри III стадії. Було встановлено, що ад'ювантна терапія дабрафенібом і траметинібом супроводжувалася зниженням ризику розвитку рецидиву на 49%, ризику появи віддалених метастазів на 45% та ризику смерті хворих на меланому III стадії на 43% порівняно з плацебо (G.V. Long et al., 2017). Позитивний ефект від застосування комбінації таргетних препаратів відмічався у всіх підгрупах, незалежно від виду *BRAF*-мутацій, віку, статі хворого, наявності мікро- чи макрометастазів і їх кількості. При порівнянні результатів застосування таргетної та імунотерапії у рамках клінічних досліджень виживаність пацієнтів з III стадією меланоми після регіонарної лімфодисекції була зіставною, що свідчить про відсутність переваг одного виду терапії над іншим. Однак за наявності *BRAF*-мутації хворому можна рекомендувати таргетну та імунотерапію, а за відсутності – тільки імунотерапію. Згідно з настановами ESMO, NCCN, при виборі терапії у пацієнтів з меланомою III стадії слід враховувати їх побажання (таргетні препарати у формі таблеток можна приймати в домашніх умовах, а імунопрепарати для внутрішньовенного введення – тільки у стаціонарі), наявність супутніх захворювань (перевагу варто надати таргетній терапії при тяжких аутоімунних захворюваннях, а імунотерапії – при тяжких кардіологічних захворюваннях чи ураженні сітківки) та профіль токсичності.

У рекомендаціях NCCN щодо лікування пацієнтів із нерезектабельною меланомою III чи IV стадії спектр лікарських засобів, які можна застосовувати у 1-й лінії терапії, значно ширший. Так, можливе призначення імунотерапії пембролізумабом, ніволумабом у монорежимі, комбінацій ніволумабу з іпілімумабом, пембролізумабу з низькодозовим іпілімумабом, а також трьох режимів таргетної терапії: дабрафеніб + траметиніб, вемурафеніб + кобіметиніб, енкорафеніб + бініметиніб. Також у пацієнтів з *BRAF*-мутацією можна застосовувати потрійну терапію: поєднання вемурафенібу, кобіметинібу й атезолізумабу, дабрафенібу, траметинібу та пембролізумабу.

Рекомендації ESMO щодо ведення хворих із IV стадією дещо відрізняються, зокрема, в них зазначено, що перевагу імунотерапії слід надавати при відсутності у пацієнта тяжких аутоімунних захворювань, інших супутніх захворювань чи даних про проведену трансплантацію. У настановах EADO рекомендовано розглядати у пацієнтів з IV стадією меланоми імунотерапію у 1-й лінії, а перевагу таргетній терапії надавати в осіб із високим рівнем лактатдегідрогенази, наявністю множинних метастазів та при швидкому агресивному перебігу захворювання.

У рамках конгресу Американського товариства клінічної онкології (ASCO) у 2019 р. були представлені 5-річні результати досліджень COMBI-d і COMBI-v із вивчення ефективності комбінації дабрафеніб + траметиніб у пацієнтів з меланомою IV стадії та мутацією *BRAF* V600E/K порівняно з дабрафенібом і вемурафенібом у монорежимі. При застосуванні комбінації дабрафеніб + траметиніб частота об'єктивної відповіді (ЧОВ) складала 68%, що свідчить про високий рівень відповіді на терапію у пацієнтів з метастатичною меланомою. Крім того, 5-річна виживаність без прогресування (ВБП) складала 19%, а 5-річна загальна виживаність (ЗВ) – 34% (P.D. Nathan et al., 2019).

Несприятливий прогноз мають пацієнти з метастатичною меланомою та ураженням головного мозку. У дослідженні COMBI-MB, у якому вивчали ефективність комбінації дабрафеніб + траметиніб у пацієнтів з меланомою, метастазами в головному мозку та мутацією *BRAF* V600, було показано, що в учасників, які отримували цю комбінацію, спостерігалася висока частота інтракраніальної відповіді (від 44 до 58% у підгрупах), однак виживаність залишалася низькою. Це свідчить про несприятливий прогноз у пацієнтів з ураженням головного мозку (M.A. Davies et al., 2017).

У сучасних рекомендаціях ESMO та NCCN є певні відмінності щодо переходу хворих на меланому IV стадії з таргетної терапії на імунотерапію. У рекомендаціях ESMO зазначено про відсутність необхідності припинення таргетної терапії при досягненні контролю захворювання, а у настановах NCCN – про те, що варто розглядати перехід з таргетної на імунотерапію у разі досягнення максимального клінічного ефекту. Крім того, у європейських настановах не рекомендується застосовувати комбінацію таргетних препаратів з анти-PD1 терапією, як у настановах NCCN, в яких використання цієї комбінації розглядається.

Щодо профілю безпеки, то при застосуванні комбінації дабрафеніб + траметиніб небажані побічні явища (ПЯ) відмічалися у 99% пацієнтів, ПЯ 3-4 ступеня – у 48%. Найчастіше виникала гіпертермія, рідше – висип, озноб, головний біль, артралгія, кашель. Іншими серйозними ПЯ, які можуть розвиватися при застосуванні зазначених препаратів, є тромбоемболічні ускладнення, відшарування сітківки, центральна серозна ретинопатія й оклюзія ретинальної вени. При виникненні ПЯ слід проводити редукцію дози лікарських засобів.

Головний лікар клініки EuroDerm (м. Київ), кандидат медичних наук Богдан Вікторович Литвиненко висвітлив останні дані щодо лікування метастатичної меланоми, оприлюднені на конгресі ESMO-2021.

– Однією категорій пацієнтів із несприятливим прогнозом є хворі на меланому з метастазами у головному мозку, що розвиваються приблизно у 10-20% пацієнтів з IV стадією захворювання. Факторами підвищеного ризику метастазування у центральну нервову систему (ЦНС) є чоловіча стать, молодий вік, локалізація первинної пухлини у ділянці волосистої частини голови, висока мітотична активність первинної пухлини (мітотичний індекс >9; L.E. Haydu et al., 2020). Донедавна виживаність цієї групи хворих була низькою, що свідчило про потребу у вдосконаленні наявних методів лікування (G. Davies et al., 2011). Проте з появою імунотерапії, таргетних препаратів та з акцентом на мультидисциплінарному веденні таких пацієнтів за участю клінічного онколога, променевого терапевта і нейрохірурга результати лікування дещо покращилися.

G.V. Long та співавт. (2018) показали, що при поєднанні іпілімумабу та ніволумабу у пацієнтів з меланомою та метастазами у головному мозку 5-річна ВБП і ЗВ склали 46 та 51% відповідно.

У дослідженні COMBI-MB застосування таргетної терапії у хворих на меланому з мутацією *BRAF* V600 супроводжувалося високою частотою інтракраніальної відповіді при збереженні низького контролю над перебігом захворювання (медіана ВБП склала 5,6 міс; G. Davies et al., 2017). Проте однією з переваг застосування BRAF- та MEK-інгібіторів є можливість отримання швидкої відповіді на терапію, зокрема й у пацієнтів, які отримують кортикостероїди. На конгресі ASCO-2021 активно обговорювали результати дослідження TRIDeNT, в якому взяли участь пацієнти з мутацією *BRAF* V600 і нерезектабельною меланомою III та IV стадії. Результати цього клінічного дослідження засвідчили, що поєднання таргетної та імунотерапії супроводжувалося високою частотою відповіді на терапію (ЧОВ – 92%) при вищій частоті можливих ПЯ (M.J. Burton et al., 2021).

У рамках форуму ESMO були представлені результати італійського дослідження щодо ефективності поєднання таргетної та імунотерапії у пацієнтів з меланомою IV стадії, яких було рандомізовано у 3 групи. До 1-ї групи включено хворих із нормальним рівнем лактатдегідрогенази та кількістю метастазів менше ніж 3, до 2-ї – пацієнтів із рівнем лактатдегідрогенази вище верхньої межі норми та більше ніж 3 метастазами, а до 2-ї – хворих, які не ввійшли ні в 1-шу, ні в 3-тю групу. Кращий прогноз і хороша відповідь на таргетну терапію спостерігалися у хворих 1-ї групи. На підставі цього дослідники зробили висновок, що у пацієнтів з меланомою та мутацією *BRAF* доцільно розглядати призначення комбінації BRAF- та MEK-інгібіторів у 1-й лінії терапії (R. Marconcini et al., 2021).

На конгресі ESMO були представлені також результати оцінки ПЯ при застосуванні таргетної терапії. Встановлено, що кількість ПЯ у клінічній практиці нижча, ніж у клінічних дослідженнях (J.L. Manzano et al., 2021).

Однак при проведенні імунотерапії відповідь досягається не у всіх пацієнтів. У дослідженні CheckMate 238 було показано, що медіана ВБП у хворих із низькою експресією PD-L1 залишалася малою – 5,3 проти 14,0 міс у групі з високою експресією PD-L1 (J. Weber et al., 2017). За відсутності відповіді на імунотерапію у 1-й лінії слід розглянути варіант переходу або додавання таргетної терапії (комбінації препаратів **Тафінлар®** у дозі 150 мг – 2 капсули по 75 мг – 2 рази на добу та **Мекініст** по 2 мг 1 раз на добу) при наявності мутації *BRAF*.

Таким чином, концепція персоналізованого лікування пацієнтів з неоперабельною чи метастатичною меланомою та мутацією *BRAF* продовжує активно впроваджуватися у клінічну практику. Важливе значення при цьому має використання таргетних препаратів.

Підготувала ***Ірина Неміш***

Більше матеріалів тут:

Лінпарза
олапариб
таблетки 150 мг

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)-полімераз 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, фаллопієвих 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, фаллопієвих 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 пацієнтів 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 їм попередньої 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 фаллопієвих 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, симпозіумах із медичної тематики, а також для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ і лікарів. Якщо у Вас, у Вашого пацієнта, родича було відмічено виникнення побічної реакції чи випадок відсутності ефекту на будь-який з продуктів компанії АстраЗенека, будь ласка, повідомте про це в ТОВ «АстраЗенека Україна» одним із наведених нижче способів. Це можливо за телефоном: +38 044 39152 82 (запросити відповідального за фармаконагляд) або електронною поштою PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com. Також, ви можете повідомити нам дану інформацію за посиланням: https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html (виберіть мову та опцію «повідомити про побічну реакцію»). Запити, що стосуються медичної інформації, направляйте будь ласка за адресою https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html (виберіть опцію «запит медичної інформації»). Також, запит можна відправити електронною поштою: Ukraine-Medinfo@astrazeneca.com. Реєстраційне свідоцтво UA/14747/02/01 та UA/14747/02/02 Наказ МОЗ №2759 від 30.11.2020. Термін дії РП з 30.11.2020 по 30.11.2025.

UA-2558 Approved May 2021

PARP — полі (АДФ-рибоза)-полімерази; BRCA — мутація гену 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 РП 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.

AstraZeneca

Платиночутливий рецидивуючий рак яєчника: нові можливості лікування

Одним із найпоширеніших злоякісних новоутворень жіночої репродуктивної системи, яке посідає перше місце у структурі смертності від онкогінекологічної патології, є рак яєчника (РЯ). Висока смертність жінок унаслідок РЯ зумовлена відсутністю скринінгу та малосимптомним перебігом захворювання, що в результаті призводить до пізньої діагностики та низької ефективності лікування. За ініціативи Національної асоціації онкологів України 4 вересня пройшла національна науково-практична конференція з міжнародною участю «Досягнення в клінічній онкології в 2021 році: прорив в терапії раку яєчників», наукова програма якої була представлена на високому рівні кращими фахівцями онкологічної галузі.

Завідувачка хіміотерапевтичного відділення № 2 КНП «Харківський обласний центр онкології» Наталія Миколаївна Отченаш виступила з доповіддю «Платиночутливий рецидивуючий РЯ з мутаціями в генах *BRCA1/2*: як довго можна контролювати хворобу».

– Відомо, що кожен гістологічний підтип РЯ характеризується різними генетичними особливостями. Серозний РЯ високого ступеня злоякісності розвивається у 70% випадків і характеризується наявністю генетичних мутацій (зокрема, в генах *BRCA1* чи *BRCA2*) та геномних аберацій, які призводять до дефіциту гомологічної рекомбінації ДНК пухлинної клітини (J. Prat et al., 2012; S. Banerjee et al., 2013).

Одним із лікарських засобів, який селективно викликає загибель BRCA-позитивних пухлин, не впливаючи на здорові клітини, є PARP-інгібітор олапариб (**Лінпарза**). Він має важливе значення у підтримуючій терапії рецидивуючого платиночутливого РЯ. Головною метою лікування рецидивуючого РЯ є подовження ремісії у 1-й та 2-й лініях терапії шляхом призначення підтримуючого лікування після початкової хіміотерапії, оскільки з кожною наступною лінією відбувається скорочення періоду ремісії і розвивається резистентність до препаратів (M. Markman et al., 2000; L.C. Hanker et al., 2012). Підтримуюча терапія проводиться з метою запобігання розвитку рецидиву та впливу на мінімальну резидуальну пухлину та пухлинну ДНК, яка не ідентифікується після первинного лікування. Крім того, застосування підтримуючої терапії сприяє сповільненню росту пухлини при поширеному процесі та частковій відповіді (ЧВ) на первинне лікування, що дає змогу відтермінувати прогресування захворювання і збільшити загальну виживаність (ЗВ). Застосування олапарибу як підтримуючої терапії при платиночутливому серозному РЯ після позитивної відповіді на терапію препаратами платини дає змогу подовжити виживаність без прогресування (ВБП) та відстрочити рецидив (L. Mei et al., 2013; M. Markman et al., 2000; J.A. Ledermann et al., 2019).

У рекомендаціях Національної онкологічної мережі США зазначено, що тестуванню на наявність мутацій *BRCA* підлягають пацієнтки з епітеліальним РЯ (в тому числі з раком маткових труб і первинним перитонеальним раком) будь-якого віку. У настановах Європейського товариства медичної онкології (ESMO) вказано, що тестування на наявність мутацій *BRCA1/2* рекомендоване всім пацієнткам з немуцинозним РЯ, а також що PARP-інгібітори є найбільш ефективними у хворих із мутаціями *BRCA1/2* (N. Colombo et al., 2019).

SOLO-2 – перше клінічне дослідження III фази, в якому використано нову лікарську форму олапарибу (таблетки) при рецидивуючому РЯ з мутацією *BRCA (BRCAm)*. У цьому дослідженні брали участь пацієнтки з рецидивуючим серозним чи ендометріоїдним РЯ високого ступеня злоякісності, чутливим до препаратів платини, з підтвердженими гермінальними чи соматичними мутаціями *BRCA1/2*, частковою чи повною відповіддю (ПВ) на останній цикл хіміотерапії на основі препаратів платини (мінімум 4 цикли) та загальним функціональним статусом за ECOG 0-1. Учасниць дослідження було рандомізовано у співвідношенні 2:1 у дві групи: в 1-й (n=196) хворі отримували олапариб, у 2-й (n=99) – плацебо (E. Pujade-Lauraine et al., 2017). Пацієнтки приймали 300 мг олапарибу у формі таблеток (2 таблетки по 150 мг 2 рази на добу), це забезпечувало ідентичну ефективність щодо зменшення розмірів пухлини та прийнятний профіль безпеки порівняно з такими олапарибу у формі капсул у дозі 400 мг 2 рази на добу (J. Mateo et al., 2016). У дослідження були включені хворі, які отримали дві та більше ліній платиновмісної хіміотерапії. У 40% пацієнток безплатиновий інтервал становив від 6 до 12 міс, а ЧВ на терапію препаратами платини отримана у >50% учасниць (E. Pujade-Lauraine et al., 2017).

За оцінкою дослідників медіана ВБП у групі олапарибу склала 19,1 проти 5,5 міс в групі плацебо (відношення ризиків – ВР – 0,30; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,22-0,41; p<0,0001), що свідчить про значне подовження ВБП на тлі підтримуючої терапії олапарибом (рис. 1А). Крім того, ризик прогресування чи смерті в групі олапарибу під час дослідження був знижений на 70%. При аналізі ВБП незалежною групою експертів (BICR) було встановлено, що медіана ВБП у групі олапарибу складала 30,2 проти 5,5 міс у групі плацебо (ВР – 0,25; 95% ДІ 0,18-0,35; p<0,0001; рис. 1Б), а ризик прогресування чи смерті під час дослідження був знижений на 75% у групі олапарибу, що співвідноситься з результатами оцінки цього показника дослідниками (E. Pujade-Lauraine et al., 2017).

Прогресування захворювання через 18 міс не відмічалося у 51% пацієнток, які приймали олапариб, порівняно з 16% учасниць, які отримували плацебо (E. Pujade-Lauraine et al., 2017).

Збільшення ВБП при використанні олапарибу порівняно з плацебо спостерігалося незалежно від відповіді пухлини на платиновмісну терапію. Медіана ВБП у пацієнток із ПВ на момент включення у дослідження не була досягнута у групі олапарибу та складала 5,6 міс у групі плацебо (ВР 0,26; 95% ДІ 0,16-0,42), а у хворих із ЧВ – 13,8 та 5,5 міс відповідно (ВР 0,37; 95% ДІ 0,25-0,54). Тобто спостерігалося кількісне зростання ефективності олапарибу у пацієнток із ПВ на попередню терапію (A.M. Oza et al., 2017).

Використання олапарибу також сприяло збільшенню ВБП у пацієнток із рецидивуючим РЯ, чутливим до препаратів платини, та *BRCAm* незалежно від кількості отриманих попередніх ліній хіміотерапії. Після 2 попередніх ліній хіміотерапії медіана ВБП складала 22,1 міс у групі олапарибу проти 5,7 міс у групі плацебо (ВР 0,38; ВР 0,26; 95% ДІ 0,26-0,57), після 3 – 16,9 проти 5,1 міс (ВР 0,24; 95% ДІ 0,13-0,42), а після 4 – 17,0 проти 5,4 міс відповідно (ВР 0,26; 95% ДІ 0,13-0,51; R. Penson et al., 2017).

Застосування олапарибу у пацієнток із платиночутливими рецидивами РЯ дозволяло пізніше переходити на наступну лінію терапії. Це супроводжувалося подовженням медіани часу до першої подальшої терапії (ЧППТ), яка у групі олапарибу складала 27,4 міс, а в групі плацебо – 7,2 міс (ВР 0,37; 95% ДІ 0,28-0,48; p<0,0001; A. Poveda et al., 2020).

Проміжний аналіз показника ВБП2, який відображає час до прогресування при застосуванні наступної лінії терапії, показав істотну перевагу олапарибу над плацебо: медіана ВБП2 у групі олапарибу не досягнута, у групі плацебо – 18,4 міс (ВР 0,5; 95% ДІ 0,34-0,72; p=0,0002; E. Pujade-Lauraine et al., 2017).

Крім того, незважаючи на відміну олапарибу після першого прогресування, ефект від проведеного лікування поширювався на наступні лінії терапії, що супроводжувалося подовженням часу до другої подальшої лінії терапії (ЧДПТ). Медіана ЧДПТ у групі олапарибу склала 35,8 проти 18,9 міс у групі плацебо (ВР 0,51; 95%ДІ 0,39-0,68; p<0,0001; A. Poveda et al., 2020).

Підтримуюча терапія олапарибом забезпечувала клінічно значуще збільшення ЗВ на 13 міс порівняно з плацебо (медіана ЗВ у групі олапарибу 51,7 міс, плацебо – 38,8 міс; ВР 0,74; 95% ДІ 0,54-1,0; p=0,0537; A. Poveda et al., 2020; S. Aghajanian et al., 2015; J.A. Ledermann et al., 2017).

Після виключення з аналізу даних 38% пацієнток з групи плацебо і 10% з групи олапарибу, які отримували інгібітор PARP як подальшу терапію, відмічалося зростання медіани ЗВ на 16,3 міс при прийомі олапарибу порівняно з плацебо. Медіана ЗВ у пацієнток, які приймали олапариб, становила 51,7 міс, плацебо – 35,4 міс (ВР 0,56; 95% ДІ 0,35-0,97; рис. 2; A. Poveda et al., 2020).

Таким чином, при оцінюванні вторинних кінцевих точок у дослідженні SOLO-2 було продемонстровано подовження ЧППТ, ВБП2, ЧДПТ, ЗВ після прогресування у групі олапарибу порівняно з плацебо (E. Pujade-Lauraine et al., 2017; A. Poveda et al., 2020).

Профіль безпеки олапарибу у дослідженні SOLO-2 відповідав раніше отриманим даним, при цьому більшість побічних явищ (ПЯ) були легкого та середнього ступеня тяжкості. Найбільш частими ПЯ, про які повідомлялося у пацієнток, котрі приймали олапариб, були нудота, втомлюваність і анемія. Тільки 11% пацієнток передчасно припинили терапію через ПЯ, які були пов'язані з лікуванням (E. Pujade-Lauraine et al., 2017).

Клінічний випадок

Пацієнтка, 1958 р.н.

У березні 2015 р. хворій було проведено оперативне втручання (аднексектомія, резекція великого чепця) з приводу РЯ, T3cN0M0. Патогістологічний висновок: серозна низькодиференційована аденокарцинома з метастазами

Продовження на стор. 40.

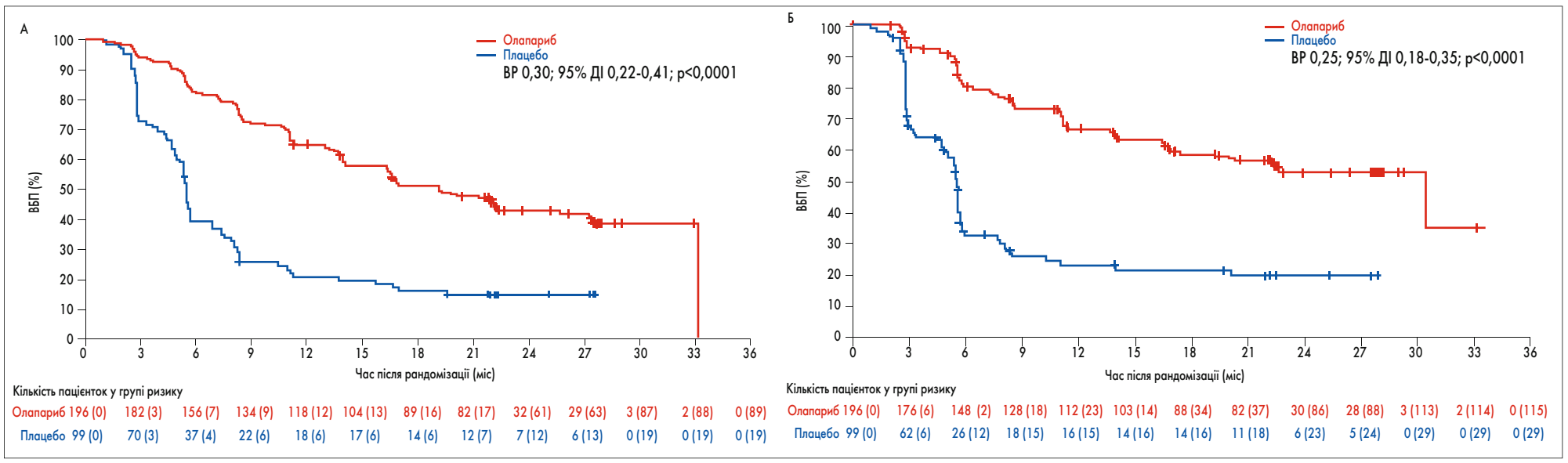


Рис. 1. Медіана ВБП у групах олапарибу та плацебо у дослідженні SOLO-2: А – за оцінкою дослідників; Б – за оцінкою BICR

Платиночутливий рецидивуючий рак яєчника: нові можливості лікування

Продовження. Початок на стор. 39.

у чепці. Хворій було проведено 6 циклів поліхіміотерапії (карбоплатин + паклітаксел + бевацизумаб) з подальшим призначенням у підтримуючому режимі бевацизумабу у дозі 15 мг/кг маси тіла протягом 1-го року та у дозі 10 мг/кг протягом 2-го року до листопада 2017 р. Було отримано ПВ на хіміотерапію з подальшою ремісією, яка тривала 2 роки 11 міс. Після лікування було проведено дослідження з визначення *BRCAm* методом полімеразної ланцюгової реакції (4 мутації), результат негативний.

У жовтні 2018 р. у хворої стався рецидив з метастазуванням у печінку, заочеревинні лімфатичні вузли.

13 листопада 2018 р. пацієнтці було проведено вторинну циторедукцію у вигляді комбінованої ретроперитонеальної пангістеректомії з тазовою перитонектомією, екстирпації культі чепця, видалення метастазів печінки, атипової резекції S4, 5, 7 печінки, холецистектомії, низької передньої резекції прямої кишки, санації та дренування черевної порожнини. Патогістологічно у підслизовому шарі кишечнику і в 7 із 12 лімфатичних вузлів виявлено клітини низькодиференційованого залозистого папілярного раку, а у черевній порожнині – розростання низькодиференційованого залозистого папілярного раку з великими некрозами та 1 метастазом у печінці.

Хворій було проведено 6 циклів 2-ї лінії поліхіміотерапії (карбоплатин + гемцитабін). Після закінчення терапії ознак прогресування захворювання за даними комп'ютерної томографії (КТ) не виявлено, рівень онкомаркера СА-125 був у межах норми. Повторно виконано тестування на *BRCAm* методом полімеразної ланцюгової реакції (8 мутацій) та отримано позитивний результат. 3 травня 2019 р. пацієнтка приймає препарат **Лінпарза** у стандартній дозі у підтримуючому режимі. У хворої не відмічається прогресування захворювання протягом 2 років і 4 міс.

Таким чином, SOLO-2 – дослідження, в якому було продемонстровано клінічно та статистично значущі результати щодо первинних і вторинних кінцевих точок у пацієнток з рецидивуючим платиночутливим BRCA-позитивним РЯ. Дані, отримані в цьому клінічному дослідженні, підтверджують результати дослідження Study-19.

Завідувачка відділення хіміотерапії Центру міжнародних клінічних досліджень (м. Дніпро), кандидат медичних наук Наталія Григорівна Уржумова розповіла про тактику лікування платиночутливого рецидивуючого РЯ.

– Порушення гомологічної рекомбінації та розвиток її дефіциту (HRD) характерний для близько 50% пацієнток із серозними пухлинами яєчників високого ступеня злоякісності. При цьому найвідоміші мутації, які призводять до HRD, – гермінальні та соматичні мутації в генах *BRCA1/2*, що складають близько 30% усіх мутацій при серозному РЯ високого ступеня злоякісності (P.A. Konstantinopoulos et al., 2015). HRD призводить до накопичення додаткових мутацій, нестабільності хромосом, підвищеного ризику злоякісного переродження та зниження здатності пухлинної клітини відновлюватися після пошкодження цитостатичними препаратами (C.J. Lord et al., 2012; A.M. Manrquard et al., 2015; M.J. O'Connor et al., 2015).

При прийомі препаратів платини через наявність HRD відновлення пошкоджень ДНК не відбувається, що супроводжується збільшенням кількості двониткових розривів у клітинах серозної епітеліальної пухлини високого ступеня злоякісності, які діляться. Механізм дії олапарибу полягає у блокаді здатності клітини відновлювати однониткові розриви, тим самим сприяючи збільшенню кількості двониткових розривів, що спричиняє загибель клітини (M.J. O'Connor et al., 2015; H. Farmer et al., 2005; H.E. Bryant et al., 2005).

Виділяють декілька біомаркерів, які дозволяють визначити чутливість до PARP-інгібіторів, а саме: лабораторні (наявність *BRCAm*, HRD) та клінічні (високозлоякісний серозний гістотип, кількість попередніх ліній терапії, тривалість безплатинового періоду, відповідь на терапію препаратами платини; S. Benafif et al., 2015; P.A. Konstantinopoulos et al., 2015; L.C. Hanker et al., 2012). За даними J. Ledermannn та співавт. (2016), чим вищий рівень HRD, тим більша чутливість пухлини до PARP-інгібіторів. Сьогодні активно дискутується питання про доцільність впровадження визначення HRD у клінічну практику, однак клінічні біомаркери при рецидивуючому РЯ поки залишаються основними предикторами для подальшого прийому PARP-інгібіторів.

Ефективність і безпеку PARP-інгібітору олапарибу вивчали у рандомізованому дослідженні Study-19 у пацієнток із платиночутливим рецидивом РЯ після ≥2 попередніх платиновмісних режимів незалежно від статусу *BRCA*. Хворих було рандомізовано у 2 групи: у 1-й призначали олапариб у дозі 400 мг (капсули) 2 р/добу, у 2-й – плацебо. У дослідження включали пацієнток із ПВ чи ЧВ на платиновмісну терапію, при цьому більше 51% учасниць в обох групах отримали 3 і більше попередніх ліній хіміотерапії.

Було встановлено достовірне зростання медіани ВБП, яка у групі олапарибу складала 8,4 міс, а в групі плацебо – 4,8 міс (ВР 0,35; 95% ДІ 0,25-0,49; p<0,0001; J. Ledermannn et al., 2014). Підтримуюча терапія олапарибом подовжувала ВБП незалежно від статусу *BRCAm*, однак найбільша користь від терапії відмічалася у пацієнток з *BRCAm*. Так, медіана ВБП у пацієнток з *BRCAm* у групі олапарибу склала 11,2 проти 4,3 міс у групі плацебо (ВР 0,18; 95% ДІ 0,10-0,31; p<0,0001), а в учасниць без *BRCAm* – 7,4 проти 5,5 міс відповідно (ВР 0,54; 95% ДІ 0,34-0,85; p=0,0075; J. Ledermannn et al., 2016).

Застосування олапарибу у підтримуючому режимі також збільшує ЧППТ та ЧДПТ незалежно від статусу *BRCA*, однак найбільш значущі результати відмічалися у групі хворих з *BRCAm*. Медіана ЧППТ у пацієнток із *BRCAm* у групі олапарибу складала 15,6 міс (95% ДІ 15,6-28,2) проти 6,2 міс (95% ДІ 5,3-9,2) у групі плацебо (ВР 0,32; 95% ДІ 0,22-0,48; p<0,0001). За відсутності *BRCAm* медіана ЧППТ у групі олапарибу становила 12,9 міс (95% ДІ 7,8-15,3) проти 6,9 міс (95% ДІ 5,7-9,3) у групі плацебо (ВР 0,45; 95% ДІ 0,3-0,66; p<0,0001). Медіана ЧДПТ у хворих з *BRCAm*, які приймали олапариб, становила 22,0 міс (95% ДІ 17,7-34,9) проти 15,3 міс (95% ДІ 14,0-18,7) у пацієнток, які приймали плацебо (ВР 0,41; 95% ДІ 0,28-0,62; p<0,0001), а при відсутності *BRCAm* – 17,0 (95% ДІ 15,2-19,8) проти 14,7 міс (95% ДІ 12,8-18,3) відповідно (ВР 0,63; 95% ДІ 0,43-0,94; p=0,023; J. Lederman et al., 2016).

При фінальному аналізі ЗВ з медіаною тривалості спостереження 6,5 року було виявлено також переваги щодо ЗВ у загальній популяції групи олапарибу, незважаючи на кросовер (23% учасниць у групі плацебо згодом отримували PARP-інгібітори). Медіана ЗВ у групі олапарибу склала 29,8 проти 27,8 міс у групі плацебо (ВР 0,73; 95% ДІ 0,55-0,95; p=0,02138; J. Lederman et al., 2016). Отримані результати також показують, що існують пацієнтки, які відповідають на терапію олапарибом протягом 6 років незалежно від статусу *BRCA* (11% хворих мали відповідь на терапію препаратом **Лінпарза** упродовж 6 років і більше порівняно з 1% у групі плацебо). Крім того, аналіз біомаркерних характеристик у 15 пацієнток, які отримували олапариб понад 6 років, показав, що у 9 з них наявні *BRCAm* (C. Gourley et al., 2017).

Таким чином, у дослідженні Study-19 з найдовшим періодом спостереження серед всіх PARP-інгібіторів було показано ефективність олапарибу при платиночутливому високозлоякісному РЯ. При цьому 20% пацієнток отримували терапію 3 роки і довше, а 10% хворих продовжили лікування після 6 років (J. Lederman et al., 2016).

OPINION – непорівняльне відкрите багатоцентрове клінічне дослідження IIIb фази, проведене з метою підтвердження ефективності підтримуючої терапії олапарибом при чутливому до препаратів платини рецидивуючому РЯ з негермінальною мутацією гена *BRCA* за наявності ПВ чи ЧВ на хіміотерапію препаратами платини. У цьому дослідженні хворі отримували олапариб у дозі 300 мг перорально. На початковому етапі дослідження у 65,9% пацієнток відмічалася ЧВ на їх останню терапію препаратами платини, при цьому 40,9% хворих отримували олапариб у підтримуючому режимі у 3-й та подальших лініях терапії. Крім того, 43% учасниць мали позитивний статус HRD, незважаючи на те що пацієнтки з гермінальними *BRCAm* були виключені з дослідження (A. Poveda et al., 2021).

Медіана ВБП склала 9,2 міс (95% ДІ 7,6-10,9) у загальній популяції пацієнток з РЯ, а ознаки прогресування захворювання були відсутні у 65,6% пацієнток через 6 міс та у 37,0% – через 12 міс (рис. 3; A. Poveda et al., 2020).

Активність олапарибу відмічалася незалежно від статусу HRD чи *BRCAm*. Профіль ПЯ у дослідженні OPINION відповідав такому у попередніх дослідженнях. При прийомі олапарибу ПЯ переважно були легкого чи помірного ступеня тяжкості, керувалися шляхом тимчасового припинення лікування чи корекції дози. 7,5% пацієнток припинили терапію через ПЯ, пов'язані з застосуванням олапарибу.

Отже, результати дослідження OPINION підтверджують ефективність підтримуючої терапії олапарибом при чутливому до препаратів платини рецидивуючому РЯ.

Сьогодні показаннями до призначення олапарибу є наявність серозного високозлоякісного рецидивуючого платиночутливого РЯ маткових труб або первинного перитонеального раку, ПВ чи ЧВ (>30% зменшення пухлини) на хіміотерапію препаратами платини незалежно від статусу *BRCA*.

Клінічний онколог, хіміотерапевт онкологічної клініки «Інновація» (м. Київ) Оксана Миколаївна Лаціннікова представила цікавий клінічний випадок.

Клінічний випадок

Пацієнтка, 1969 р.н.

У січні 2017 р. хворій вперше було встановлено діагноз серозна аденокарцинома обох яєчників cT3c, G3. На 17.01.2017 рівень базового онкомаркера СА-125 становив 376 ОД/мл. Пацієнтці було проведено первинне лікування: лапароскопічна тотальна гістеректомія з оментектомією (06.02.2017) з подальшим призначенням одного циклу карбоплатину у поєднанні з паклітакселом та 5 циклів карбоплатину у комбінації з паклітаселом і бевацизумабом. Курс лікування хвора завершила 07.06.2017, після чого їй було проведено КТ

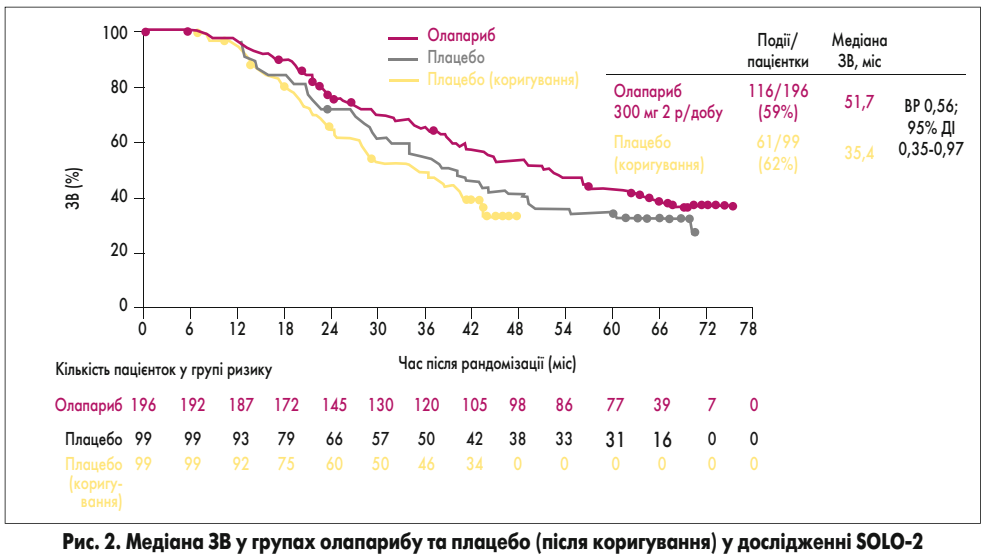


Рис. 2. Медіана ЗВ у групах олапарибу та плацебо (після коригування) у дослідженні SOLO-2

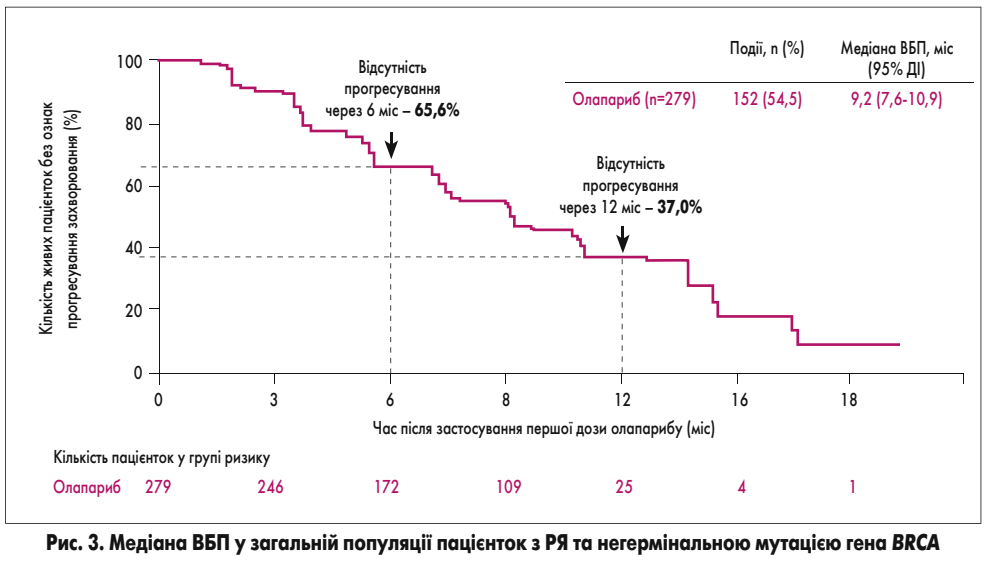


Рис. 3. Медіана ВБП у загальній популяції пацієнток з РЯ та негермінальною мутацією гена *BRCA*

(23.06.17), на якій ознак захворювання не виявлено. Рівень СА-125 складав 3,6 ОД/мл (23.06.2017). Як підтримуючу терапію хворій було призначено 18 циклів бевацизумабу у дозі 15 мг/кг, курс лікування яким хвора завершила 09.03.2018.

Перший рецидив у пацієнтки виявлено у червні 2018 р. Він характеризувався біохімічним і рентгенологічним прогресуванням і зростанням рівня СА-125 до 132 ОД/мл. На КТ (20.06.2018) відмічалися збільшення наддіафрагмальних лімфатичних вузлів до 11 мм та асцит. Крім того, було виявлено гермінальну мутацію гена *BRCA1* (5382insC). Пацієнтці було призначено 6 циклів паклітакселу та карбоплатину, після завершення лікування (10.03.2018) було отримано ПВ. На КТ (жовтень 2018) спостерігалося зменшення розмірів наддіафрагмальних лімфатичних вузлів до 3-5 мм, вільної рідини у черевній порожнині не зафіксовано. Пацієнтці було призначено олапариб у підтримуючому режимі з жовтня 2018 по серпень 2020 р., що дозволило досягти ремісії тривалістю 21 міс.

Другий рецидив у хворої настав 04.09.2020. Він супроводжувався біохімічним і рентгенологічним прогресуванням, підвищенням рівня СА-125 до 97,5 ОД/мл. На КТ відмічалася негативна динаміка з появою ознак карциноматозу очеревини та розвитком асциту. Призначено 3 цикли карбоплатину у поєднанні з паклітакселом, після чого на КТ відмічалися ознаки стабілізації захворювання. Потім пацієнтці було проведено ще 3 цикли карбоплатину у поєднанні з паклітакселом, після чого рівень СА-125 знизився до 23,7 ОД/мл. На КТ відмічалася негативна динаміка у вигляді мінімальних ознак карциноматозу очеревини з ростом раніше виявлених вогнищ від 5 до 11 мм, збільшенням лімфатичних вузлів внутрішньої пахвової групи справа та появи поодиноких збільшених лімфатичних вузлів шлунково-дванадцятипалої зв'язки.

За рішенням консиліуму лікування з приводу третього рецидиву включало 3 цикли ліпосомального доксорубіцину, після чого на КТ у хворої відмічалися ознаки стабілізації, а рівень СА-125 дещо підвищився та складав 67 ОД/мл. Згодом хворій було призначено 2 цикли ліпосомального доксорубіцину у поєднанні з карбоплатином. Однак при проведенні КТ (28.07.2021) зафіксовано прогресування захворювання у вигляді мінімальних ознак карциноматозу очеревини, наявності метастазів у лімфатичних вузлах внутрішньої пахвової групи справа, поодиноких збільшених вузлів гепатодуоденальної зв'язки, появи поодиноких вогнищ у печінці, збільшення в розмірах вогнищ в очеревині та випоту у порожнині малого таза. Рівень СА-125 складав 219 ОД/мл.

Лікування з приводу четвертого рецидиву пацієнтка розпочала у вересні 2021 р. з прийому гемцитабіну та бевацизумабу з можливим подальшим продовженням застосування бевацизумабу у підтримуючому режимі. На початку вересня 2021 р. ЗВ цієї пацієнтки складала 49 міс. Хвора продовжує терапію.

При порівнянні даних дослідження SOLO-1 (призначення олапарибу як підтримуючої терапії після 1-ї лінії хіміотерапії) та SOLO-2 (застосування олапарибу після 2-ї лінії хіміотерапії) ВБП складала 56,0 та 22,1 міс відповідно. Отримані дані свідчать про те, що підтримуюча терапія олапарибом у 1-й лінії дозволяє досягти тривалішого безрецидивного періоду порівняно з іншими лініями терапії (R. Penson et al., 2017; R.A. Burger et al., 2011; S. Banerjee et al., 2020).

Таким чином, послідовність лікування у цьому клінічному випадку відповідала стандартам того часу. Однак якби на момент встановлення діагнозу були доступні результати дослідження SOLO-1, то послідовність прийому препаратів підтримуючої терапії могла б бути іншою, враховуючи ефективність олапарибу після 1-ї лінії хіміотерапії у пацієнток з BRCA-асоційованим РЯ.

Завідувач хіміотерапевтичного відділення КНП ЛОР «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр», кандидат медичних наук Ярослав Васильович Шпарик виступив з доповіддю «Чи змінюють результати Study-19 і OPINION сучасні підходи і практики в діагностиці та лікуванні пацієнток з рецидивуючим РЯ незалежно від *BRCA* мутації?».

– Ефективність бевацизумабу у складі комбінованої хіміотерапії та у підтримуючому режимі у пацієнток із рецидивуючим РЯ вивчали у клінічних дослідженнях OCEANS, GOG-0213 та AURELIA (C. Aghajanian et al., 2012; R.L. Coleman et al., 2017; E. Pujade-Lauraine et al., 2014). У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні III фази OCEANS було показано, що додавання бевацизумабу до хіміотерапії (гемцитабін + карбоплатин) з продовженням прийому бевацизумабу в підтримуючому режимі у пацієнток із платиночутливим рецидивуючим РЯ сприяло статистично значущому зростанню ВБП на 3,7 міс без збільшення ЗВ порівняно з такими у групі хворих, які отримували тільки комбінацію хіміотерапевтичних препаратів (C. Aghajanian et al., 2015).

У іншому клінічному дослідженні GOG-0213 було показано, що додавання бевацизумабу до хіміотерапії (паклітаксел + карбоплатин) із подальшою підтримуючою терапією бевацизумабом у пацієнток із платиночутливим рецидивуючим епітеліальним РЯ сприяло зростанню медіани ВБП на 3,4 міс та номінальному збільшенню медіани ЗВ на 4,9 міс (не була статистично значущою) порівняно з ХТ (R.L. Coleman et al., 2017). У рандомізованому дослідженні III фази AURELIA при поєднанні бевацизумабу з хіміотерапією у пацієнток із рецидивуючим РЯ, резистентним до препаратів платини, подовження ЗВ також не відмічалося (E. Pujade-Lauraine et al., 2014).

Ключовими дослідженнями з вивчення ефективності олапарибу у пацієнток із платиночутливим рецидивом РЯ незалежно від статусу *BRCAm* є Study-19 та OPINION, а у хворих із платиночутливим рецидивом РЯ та *BRCAm* – SOLO-2 (J.A. Ledermann et al., 2014; A. Poveda et al., 2021; E. Pujade-Lauraine et al., 2017).

При розгляді даних ключових досліджень із вивчення олапарибу та бевацизумабу можна зауважити, що 54% пацієнток у дослідженні Study-19 мали гермінальну або соматичну *BRCAm*, а 10% в OPINION – соматичну *BRCAm*, при цьому у дослідженнях OCEANS та GOG-0213 *BRCAm* не визначали. При використанні олапарибу в підтримуючому режимі у дослідженнях Study-19 та OPINION відмічалося подовження ВБП на 8,4 та 9,2 міс відповідно. У дослідженнях OCEANS та GOG-213 медіана ВБП при застосуванні бевацизумабу складала 12,4 та 13,8 міс відповідно. Однак при розгляді наявних даних слід враховувати, що у дослідженнях Study-19 та OPINION підрахунок медіани ВБП проводився від початку підтримуючої терапії, а у дослідженнях OCEANS та GOG-0213 – з моменту рандомізації та початку хіміотерапії, тривалість якої в середньому може складати від 4,2 до 5 міс (J.A. Ledermann et al., 2014; A. Poveda et al., 2021; C. Aghajanian et al., 2012; R.L. Coleman et al., 2017).

Оцінка користі терапії з використанням шкал ASCO-NHB та ESMO-MCBS проводилася J.R. Foote та співавт. (2019). За шкалою ASCO-NHB у дослідженнях OCEANS та GOG-213 кількість балів склала 35 та 26 відповідно при порівнянні з когортою пацієнтів з *BRCAm* у дослідженнях Study-19 та OPINION, у яких кількість балів становила 47 та 62 відповідно. За шкалою ESMO-MCBS у дослідженнях з бевацизумабом було отримано 2 бали при порівнянні з когортою хворих з *BRCAm*, котрі приймали олапариб (Study-19 та OPINION), у якій цей показник складав 4 бали. У пацієнтів без *BRCAm* у дослідженні Study-19 кількість балів за шкалами ASCO-NHB та ESMO-MCBS складала 32 та 2 відповідно.

Згідно з настановами ESMO, вибір лікування при рецидиві РЯ залежить від чутливості до платиновмісної хіміотерапії. При отриманні відповіді на платиновмісну хіміотерапію можна рекомендувати PARP-інгібітори у підтримуючому режимі. За відсутності раннього симптомного рецидиву при використанні попередньої лінії платиновмісної хіміотерапії можна призначати хворим платиновмісну хіміотерапію з додаванням бевацизумабу або підтримуючу терапію PARP-інгібіторами (за наявності показань). Можна рекомендувати застосування PARP-інгібіторів (олапарибу, нірапарибу* і рукапарибу*) в підтримуючому режимі при РЯ після відповіді на 2-гу або наступні лінії лікування на основі препаратів платини, однак найбільшу користь від терапії отримають пацієнтки із *BRCAm*. Тому пацієнткам, у яких немає потреби у терміновому симптоматичному лікуванні або яким бевацизумаб протипоказаний (наприклад, при тромбозі, фістулі), слід призначати PARP-інгібітори за отримання відповіді на лікування препаратами платини незалежно від наявності *BRCAm*. Пацієнткам із сильно вираженими симптомами, у яких немає протипоказань до застосування бевацизумабу, можна призначати комбінацію препаратів платини з бевацизумабом. Хворим із доведеною або прогнозованою/очікуваною платинорезистентністю може бути запропонована послідовна безплатинова хіміотерапія з додаванням бевацизумабу, якщо є показання (N. Colombo et al., 2019).

Таким чином, при платиночутливому рецидиві за відсутності потреби у терміновій сипмтоматичній терапії та наявності відповіді на лікування препаратами платини можна рекомендувати олапариб у підтримуючому режимі незалежно від *BRCA*-статусу.

**В Україні не зареєстровані.*

Головний лікар Лікарні ізраїльської онкології LISOD (м. Київ), доктор медичних наук, професор Алла Борисівна Вінницька представила цікавий клінічний випадок.

Клінічний випадок

Пацієнтка, зріст 165 см, маса тіла 127 кг, індекс маси тіла 46,6 кг/м^2.

Госпіталізована 26.05.2012 у клініку з діагнозом асцит нез'ясованого генезу при радіологічних ознаках карциноматозу чепця і з невідомою знахідкою в ділянці яєчників (рівень СА-125 – 92,8 ОД/мл). Мала супутні захворювання: артеріальна гіпертензія 3 ступеня, кризовий перебіг; ішемічна хвороба серця; серцева недостатність 1 ступеня зі збереженою систолічною функцією.

Пацієнтці було проведено діагностичну лапароскопію з біопсією і виявлено інтраперитонеальний карциноматоз та асцит. При взятті біопсії встановлено наявність серозно-папілярної помірно диференційованої аденокарциноми яєчника/очеревини.

Хворій було розпочато неоад'ювантну хіміотерапію за протоколом паклітаксел + карбоплатин (3 цикли). Оцінка відповіді на терапію була утруднена через відсутність радіологічних знахідок, що можна виміряти, і наявність непереконливого збільшення рівня СА-125. Однак після 4-го циклу вміст СА-125 нормалізувався.

У жовтні 2012 р. у хворої виникло гостре порушення мозкового кровообігу, яке фахівці іншої клініки розцінювали як наявність метастазів у головному мозку. Проте у нашій клініці було підтверджено ішемічний інсульт, при якому хірургічне лікування не було показане. Тому пацієнтці було рекомендовано продовжити курс хіміотерапії до 6 циклів. Після закінчення хіміотерапії хвора перебувала у стабільному стані до лютого 2015 р. (моменту прогресування). Прогресування захворювання почалося через 30 міс після встановлення діагнозу і 25 міс після закінчення хіміотерапії. Було розпочато 8 циклів хіміотерапії за протоколом паклітаксел + карбоплатин + бевацизумаб з редукцією дози паклітакселу на 25% через розвиток полінейропатії. Прийом бевацизумабу у підтримуючому режимі продовжили ще на 4 цикли (до 12 циклів). Хвора закінчила лікування 16.10.2015.

Через 5,5 міс після закінчення останнього циклу хіміотерапії (05.04.2016) на КТ відмічалося незначне збільшення розмірів лімфатичних вузлів лівої надключичної групи і деяких заочеревинних лімфатичних вузлів. Рівень СА-125 складав 27,81 ОД/мл. Хворій було рекомендовано спостереження до появи клінічних проявів.

У січні 2017 р. у хворої відмічалося значне збільшення асциту. Було розпочато курс хіміотерапії паклітаксел (1 раз на тиждень) + карбоплатин (1 раз на 21 день); позитивна динаміка відмічалася після 3, а стабілізація – після 6 циклів. Крім того, у хворої було підтверджено наявність *BRCAm*.

07.01.2018 пацієнтці було призначено олапариб (400 мг 2 р/день перорально) в підтримуючому режимі. Причиною вибору олапарибу є висока платиночутливість у цієї пацієнтки (тривалість безплатинового періоду близько 2 років), хороша відповідь на останню платиновмісну хіміотерапію (наявність рентгенологічної відповіді, зменшення асциту і зникнення симптомів), артеріальна гіпертензія 3 ступеня й тромбоемболія легеневої артерії в анамнезі (протипоказання до прийому бевацизумабу), задовільний профіль безпеки й переносимості препарату та переконливі дані щодо його клінічної ефективності незалежно від статусу *BRCA*.

01.12.2020 хворій було виконано КТ органів грудної клітки й черевної порожнини, за даними якої було зроблено висновок про стабілізацію процесу з тенденцією до прогресування. При біопсії надключичного лімфатичного вузла гістологічно було виявлено метастаз серозної карциноми яєчника G2, ER та PR: 95%. Рівень СА-125 становив 291 ОД/мл. Пацієнтка продовжила прийом олапарибу.

06.06.2021 стан пацієнтки погіршився, з приводу чого було розпочато 3 цикли хіміотерапії паклітаксел + карбоплатин + бевацизумаб, після чого відмічалася позитивна динаміка. Хворій було рекомендовано продовжити хіміотерапію до 6 циклів з подальшим прийомом бевацизумабу.

Отже, слід переглянути ведення пацієнток з РЯ, особливо щодо виконання оперативного втручання у цих хворих, що може позитивно відобразитися на тривалості та якості їх життя.

Таким чином, представлені у рамках науково-практичного заходу результати клінічних досліджень, присвячених олапарибу, та досвід ведення хворих на РЯ сьогодні відкривають нові можливості підвищення ефективності лікування пацієнток із платиночутливим рецидивуючим РЯ незалежно від наявності *BRCAm*.

Підготувала ***Ірина Неміш***

Порівняння бригатинібу та кризотинібу у лікуванні поширеного ALK-позитивного недрібноклітинного раку легені

Фінальні результати дослідження III фази ALTA-1L

Онкогенну мутацію гена кінази анапластичної лімфоми (*ALK*) виявляють у 3-5% хворих на недрібноклітинний рак легені (НДРЛ). Бригатиніб – пероральний інгібітор тирозинкінази (TKI), який проявляє високу активність проти злиття *EML4-ALK*. ALTA-1L – це дослідження III фази, у якому порівнювали ефективність бригатинібу та кризотинібу у лікуванні пацієнтів з поширеним ALK-позитивним (ALK+) НДРЛ, котрі раніше не отримували терапії.
У попередніх номерах ми висвітлювали проміжні результати дослідження ALTA-1L, у яких бригатиніб забезпечував кращу ефективність, переносимість і якість життя пацієнтів з НДРЛ, ніж кризотиніб. У липні 2021 р. опубліковані фінальні результати дослідження III фази ALTA-1L, пропонуємо читачам їх огляд.

Матеріали та методи

Дизайн дослідження та пацієнти. ALTA-1L – відкрите рандомізоване дослідження III фази (NCT02737501). Пацієнти віком від 18 років із місцево-поширеним або метастатичним НДРЛ, які не отримували ALK-таргетну терапію, були рандомізовані (1:1) для перорального прийому бригатинібу у дозі 180 мг 1 раз на день (з 7-денною підготовчою фазою у дозі 90 мг 1 раз на день) або кризотинібу у дозі 250 мг 2 рази на день до прогресування захворювання, розвитку неприйнятної токсичності або іншого критерію припинення. Пацієнти були стратифіковані за наявністю/відсутністю метастазів у мозку та завершенням не менш ніж одного повного циклу хіміотерапії з приводу місцево-поширеного/метастатичного захворювання. Допускалися пацієнти з безсимптомними або стабільними метастазами в центральній нервовій системі. Пацієнти групи кризотинібу могли переходити на прийом бригатинібу після підтвердженого незалежним експертним комітетом у засліпленому режимі (BIRC) прогресування (після 10-денного вимивання кризотинібу).

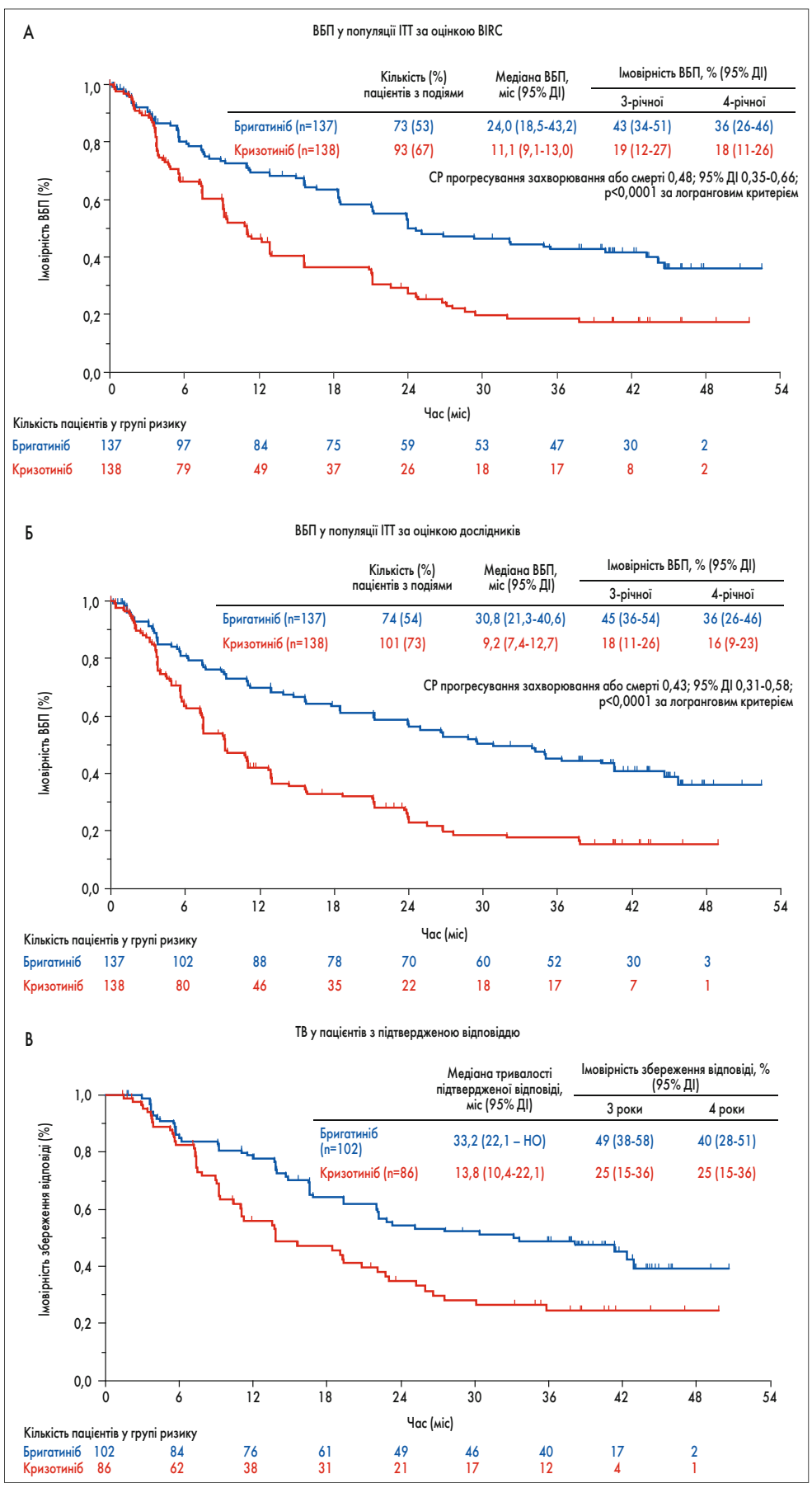
Кінцеві точки. Первинною кінцевою точкою була виживаність без прогресування (ВБП), оцінена BIRC за Критеріями оцінки відповіді при солідних пухлинах (RECIST, версія 1.1). Вторинні кінцеві точки включали оцінені BIRC підтверджену частоту об'єктивної відповіді (ЧОВ), підтверджену внутрішньочерепну ЧОВ, внутрішньочерепну ВБП, загальну виживаність (ЗВ), тривалість відповіді (ТВ), безпеку та зміну загальної оцінки здоров'я (ЗОЗ)/якості життя (ЯЖ) порівняно з початковими (за Опитувальником якості життя – QLQ – Європейської організації з вивчення і лікування онкологічних захворювань, EORTC, C30, версія 3.0).

Результати

Пацієнти. Загалом 275 пацієнтів були рандомізовані для прийому бригатинібу (n=137) та кризотинібу (n=138). На початку дослідження у 96 (38%) з них були внутрішньочерепні метастази за оцінкою BIRC (n=47 у групі бригатинібу; n=49 у групі кризотинібу), а за оцінкою дослідника – у 81 (32%) пацієнта (n=40 у групі бригатинібу; n=41 у групі кризотинібу). На завершення дослідження (останній контакт з останнім пацієнтом – січень 2021 р.), приблизно через 3,5 року після включення останнього пацієнта (серпень 2017 р.), медіана (діапазон) спостереження становила 40,4 (0-52,4) міс у групі бригатинібу та 15,2 (0,1-51,7) міс у групі кризотинібу. Загалом 58 (42%) учасників групи бригатинібу та 16 (12%) групи кризотинібу продовжували приймати досліджуваний препарат до завершення дослідження. Медіана (діапазон) тривалості призначеного лікування становила 34,9 (0,1-52,4) міс у групі бригатинібу та 9,3 (0,1-51,5) міс у групі кризотинібу.

65 пацієнтів із групи кризотинібу перейшли на лікування бригатинібом після прогресування захворювання на тлі прийому кризотинібу; з них 23 (35%) пацієнти продовжували отримувати бригатиніб до кінця дослідження. Перехід відбувся

Продовження на стор. 44.



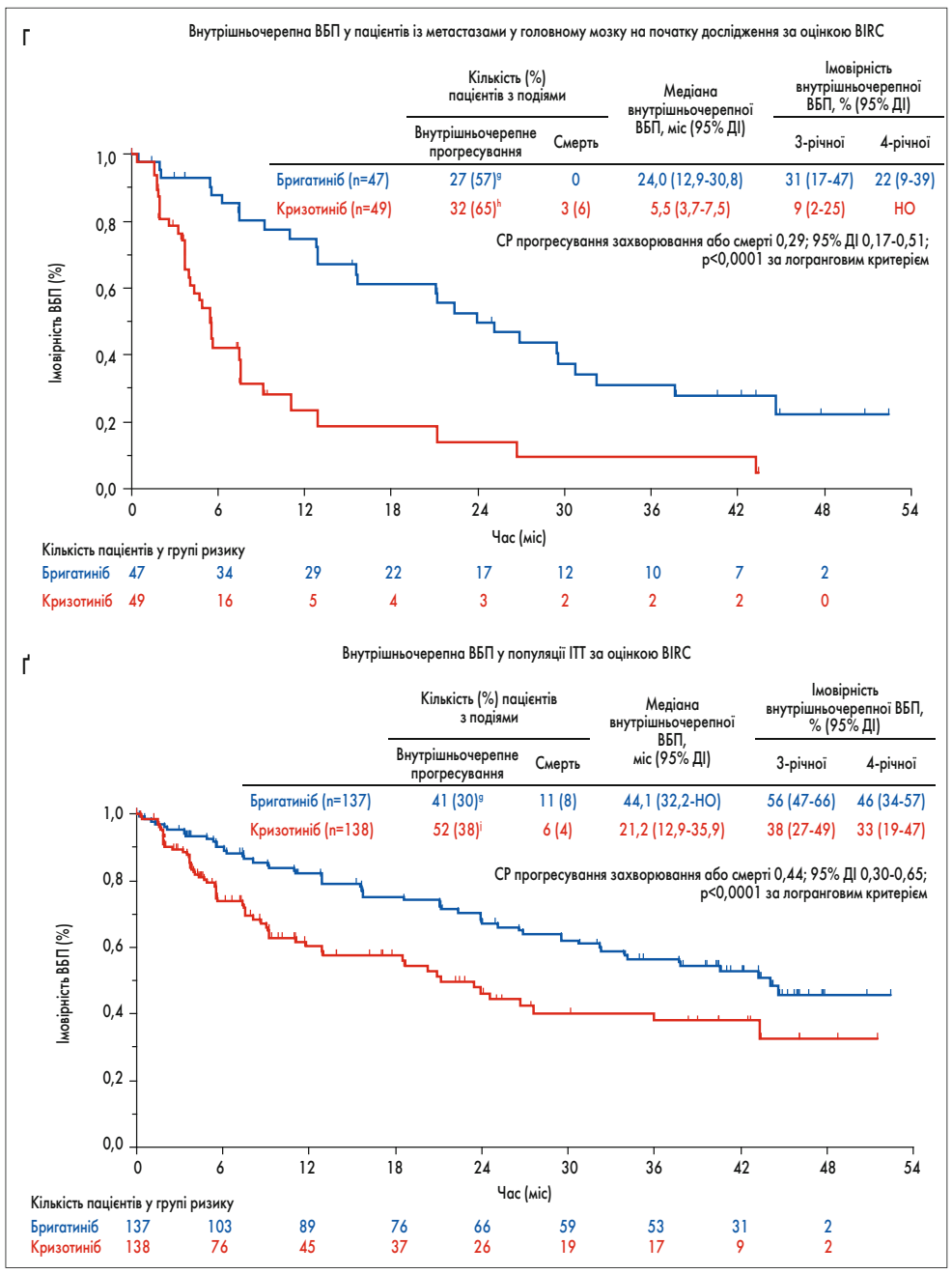


Рис. 1. Ефективність бригатинібу та кризотинібу при не лікованому TKI НДРЛ

Графіки часу до події ілюструють оцінки Каплана – Меєра. Внутрішньочерепні та системні ефекти оцінювали різні незалежні експерти. Розглядалися лише ураження мозку. Пацієнти вважалися такими, що мали подію, якщо відбувалися радіологічне прогресування, променева терапія мозку або смерть.
[g]Включає 1 пацієнта з променевою терапією головного мозку. [h]Включає 3 пацієнтів з променевою терапією головного мозку. [i]Включає 6 пацієнтів з променевою терапією головного мозку.

Порівняння бригатинібу та кризотинібу у лікуванні поширеного ALK-позитивного недрібноклітинного раку легені

Продовження. Початок на стор. 43.

у 46% (19 з 41) пацієнтів із метастазами у мозку на початку дослідження за оцінкою дослідників. Медіана тривалості лікування бригатинібом у 65 пацієнтів, які перейшли з кризотинібу, склала 17,3 (діапазон 0,1-37,5) міс.

Ефективність

Оновлені дані про ВБП. На час остаточного аналізу у 166 пацієнтів були події, пов'язані з ВБП (прогресування захворювання або смерть у групі бригатинібу – у 73 (53%) із 137; кризотинібу – у 93 (67%) із 138). Бригатиніб продовжував забезпечувати вищу ВБП за оцінкою BIRC порівняно з кризотинібом: оцінена за допомогою методу Каплана – Меєра 3-річна ВБП становила 43% (95% довірчий інтервал – ДІ – 34-51) у групі бригатинібу та 19% (95% ДІ 12-27) у групі кризотинібу; медіана ВБП 24,0 міс (95% ДІ 18,4-43,2) проти 11,1 міс (95% ДІ 9,1-13,0); співвідношення ризиків (СР) 0,48; 95% ДІ 0,35-0,66; p<0,0001 (рис. 1А). 4-річна ВБП за оцінкою BIRC становила 36% (95% ДІ 26-46) у групі бригатинібу та 18% (95% ДІ 11-26) у групі кризотинібу, хоча 4-річні дані були обмежені високою частотою цензурування та малим розміром вибірки (по 2 пацієнти у групі ризику в кожній групі; рис. 1А).

Оцінки дослідників узгоджувалися з оцінками BIRC. За оцінкою дослідників, частота 3-річної ВБП становила 45% (95% ДІ 36-54) для бригатинібу та 18% (95% ДІ 11-26) для кризотинібу; медіана ВБП 30,8 міс (95% ДІ 21,3-40,6) проти 9,2 міс (95% ДІ 7,4-12,7); СР 0,43; 95% ДІ 0,31-0,58; p<0,0001; рис. 1Б). Збільшення ВБП за оцінкою BIRC було послідовним в усіх підгрупах .

Частота й тривалість відповіді на лікування. Підтверджена ЧОВ за оцінкою BIRC відповідала такій у попередніх звітах. Середня ТВ у пацієнтів з підтвердженою відповіддю становила 33,2 міс (95% ДІ 22,1 – не досягнуто) для бригатинібу та 13,8 міс (95% ДІ 10,4-22,1) для кризотинібу (рис. 1В).

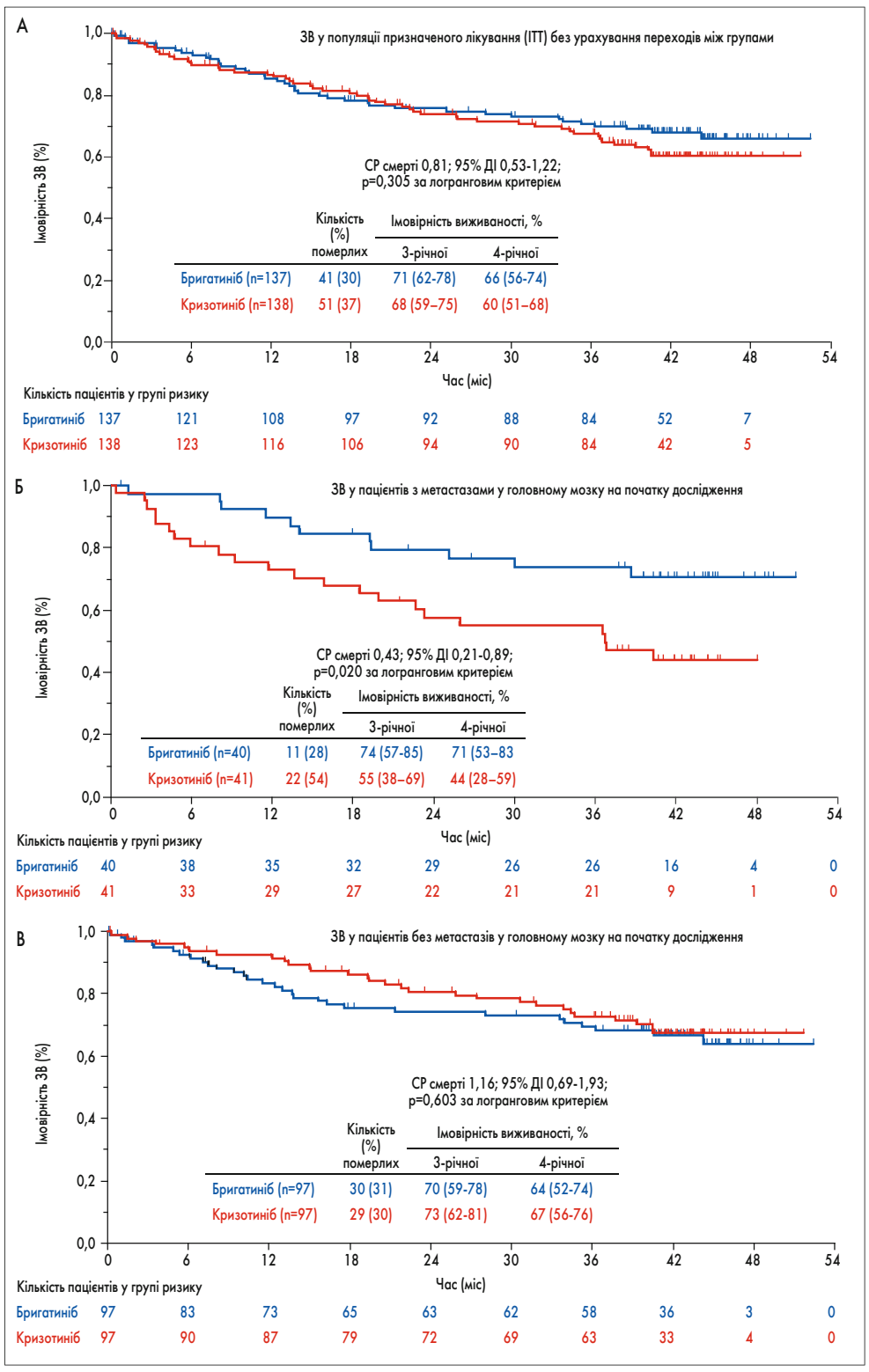
Внутрішньочерепна ефективність. Підтверджена внутрішньочерепна ЧОВ у пацієнтів із вимірюваними метастазами у мозку на початку дослідження відповідала такій у попередніх звітах. Медіана внутрішньочерепної ТВ у пацієнтів із вимірюваними метастазами у мозку на початку дослідження за оцінкою BIRC становила 27,9 міс (95% ДІ 5,7 – не оцінюється – НО) у групі бригатинібу та 9,2 міс (95% ДІ 3,9 – НО) у групі кризотинібу. У пацієнтів із будь-якими метастазами у мозку на початку дослідження за оцінкою BIRC 3-річна внутрішньочерепна ВБП дорівнювала 31% (95% ДІ 17-47) при застосуванні бригатинібу та 9% (95% ДІ 2-25) – кризотинібу (СР 0,29; 95% ДІ 0,17-0,51; p<0,0001), а 4-річна – 22% (95% ДІ 9-39; 2 пацієнти у групі ризику) при використанні бригатинібу та не оцінювалася (нуль пацієнтів у групі ризику) для кризотинібу (рис. 1Г). У всіх учасників (популяція призначеного лікування) 3-річна внутрішньочерепна ВБП становила 57% (95% ДІ 47-66) при застосуванні бригатинібу та 38% (95% ДІ 27-49) – кризотинібу (СР 0,44; 95% ДІ 0,30-0,65), а 4-річна – 46% (95% ДІ 34-57; 2 пацієнти у групі ризику) та 33% (95% ДІ 19-47%; 2 пацієнти у групі ризику) відповідно (рис. 1Ґ).

Ефективність переходу на лікування бригатинібом. У 65 пацієнтів, які перейшли на прийом бригатинібу (47% від усієї групи кризотинібу, 65% пацієнтів після прогресування захворювання на тлі застосування кризотинібу), медіана ВБП за оцінкою BIRC становила 16,8 міс (95% ДІ 10,1-23,9) при медіані спостереження 22,7 міс (діапазон 0,20-37,6 міс). Підтверджена ЧОВ за оцінкою BIRC дорівнювала 57% (95% ДІ 44-69) при медіані ТВ у пацієнтів з підтвердженою відповіддю 19,1 міс (95% ДІ 10,9-23,5).

Нова подальша лінія терапії раку. У групі кризотинібу більша частка пацієнтів отримувала подальшу протипухлинну терапію після припинення прийому досліджуваного препарату, ніж у групі бригатинібу. Із 121 пацієнта, які припинили прийом кризотинібу до закінчення дослідження, 103 (85%) отримували подальшу протипухлинну терапію; 99 (82%) – подальше лікування ALK TKI, найчастіше бригатинібом (80 (66%)) та алектинібом (28 (23%)). Із 78 пацієнтів, які припинили лікування бригатинібом, 46 (59%) отримували подальшу системну протипухлинну терапію, а 42 (54%) – подальше лікування ALK TKI, найчастіше лорлатинібом (22 (28%)) і алектинібом (16 (21%)). Із 27 пацієнтів, які припинили лікування бригатинібом і мали метастази у головному мозку на початку дослідження, 19 (70%) отримували подальше системне лікування, найчастіше лорлатиніб та алектиніб (по 10 (37%)). Серед 39 пацієнтів, які припинили лікування кризотинібом і мали метастази у головному мозку на початку дослідження, 32 (82%) отримували подальше системне лікування, найчастіше бригатиніб (24 (62%)), алектиніб і лорлатиніб (по 9 (23%)).

ЗВ. На час завершення дослідження померли 92 пацієнти (41 (30%) із групи бригатинібу; 51 (37%) із групи кризотинібу). Оцінена за методом Каплана – Меєра 3-річна ЗВ становила 71% (95% ДІ 62-78) у групі бригатинібу та 68% (95% ДІ 59-75) у групі кризотинібу без коригування для пацієнтів, які перейшли з прийому кризотинібу на лікування бригатинібом (СР 0,81; 95% ДІ 0,53-1,22; p=0,331; рис. 2А). Оцінена методом Каплана – Меєра 4-річна ЗВ становила 66% (95% ДІ 56-74; 7 пацієнтів у групі ризику) у групі бригатинібу та 60% (95% ДІ 51-68; 5 пацієнтів у групі ризику) у групі кризотинібу.

Серед пацієнтів з метастазами у головному мозку на початку дослідження за оцінкою дослідника померли 33 особи (11 (28%) із 40 у групі бригатинібу; 22 (54%) з 41 у групі кризотинібу). СР смерті становив 0,43 (95% ДІ 0,21-0,89; логранговий p=0,020; рис. 2Б). Оцінена методом Каплана – Меєра 3-річна ЗВ дорівнювала 74% (95% ДІ 57-85) у групі бригатинібу і 55% (95% ДІ 38-69) – кризотинібу, 4-річна ЗВ – 71% (95% ДІ 53-83; 4 пацієнти в групі ризику) і 44% (95% ДІ 28-59; нуль пацієнтів у групі ризику) відповідно. Перевага бригатинібу щодо виживаності порівняно з кризотинібом у цій підгрупі



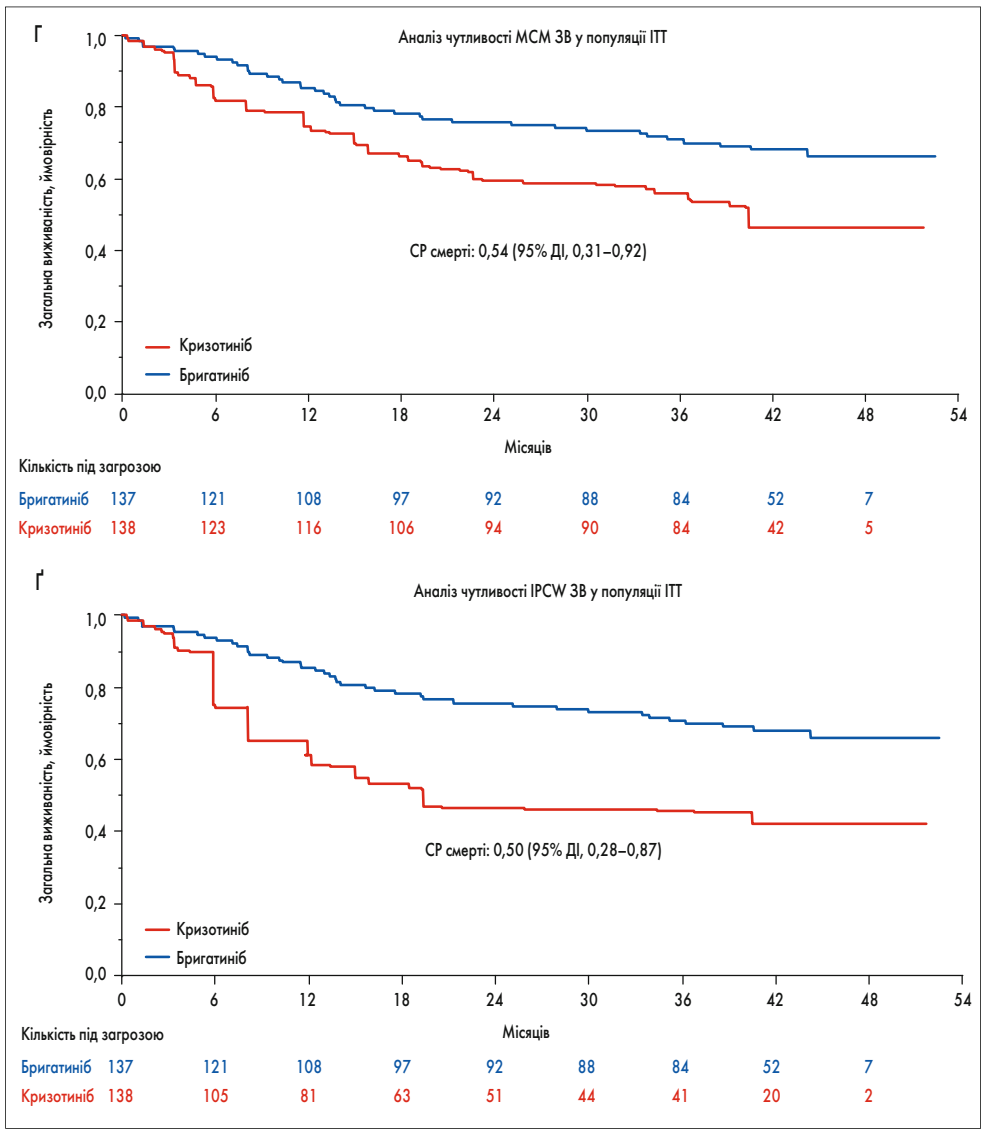


Рис. 2. ЗВ: А – у популяції призначеного лікування (ITT) без урахування переходів між групами; Б, В – в аналізах чутливості, які враховували перехід між групами за допомогою моделей (Б) MCM та (В) IPCW Кокса, та у пацієнтів із метастазами (Г) й без метастазів (Ґ) у головному мозку на початку дослідження. IPCW – вага обернених імовірностей цензурування; MCM – маргінальна структурна модель

Для коригування потенційного часозалежного спотворюючого впливу зміни груп після припинення пацієнтами прийому кризотинібу було створено маргінальну структурну модель і модель Кокса з вагою обернених імовірностей цензурування.

учасників дослідження була більшою у пацієнтів без попередньої променевої терапії головного мозку (СР 0,25; 95% ДІ 0,08-0,75; логранговий p=0,008), ніж в осіб, які раніше отримували променеву терапію головного мозку (СР 0,76; 95% ДІ 0,27-2,12; логранговий p=0,637).

Серед пацієнтів без метастазів у мозку на початку дослідження за оцінкою дослідників (n=97 у групі бригатинібу; n=97 у групі кризотинібу) 59 осіб померли (30 (31%) із групи бригатинібу; 29 (30%) – кризотинібу; СР 1,16; 95% ДІ 0,69-1,93; логранговий p=0,603; рис. 2В). При цьому 3-річна ЗВ оцінювалася в 70% (95% ДІ 59-78) у групі бригатинібу і 73% (95% ДІ 62-81) – кризотинібу, а 4-річна ЗВ – 64% (95% ДІ 52-74; 3 пацієнти в групі ризику) і 67% (95% ДІ 56-76; 4 пацієнти в групі ризику) відповідно.

Безпека

Найпоширенішими (>25% усіх пацієнтів) пов'язаними з лікуванням небажаними явищами (НЯ) будь-якого ступеня тяжкості були шлунково-кишкові розлади, підвищення рівня креатинінфосфокінази в крові, кашель і підвищення рівня амінотрансфераз. НЯ 3-5 ступеня спостерігалися у 78% пацієнтів у групі бригатинібу та у 64% – кризотинібу. Зниження дози внаслідок НЯ мало місце у 44 та 25% пацієнтів груп бригатинібу та кризотинібу відповідно. Лікування було перервано через НЯ у 72 проти 47% і припинено через НЯ у 13 проти 9% пацієнтів, які отримували бригатиніб і кризотиніб відповідно.

Оновлені дані про якість життя, пов'язану зі здоров'ям

Медіана часу до погіршення ЗОЗ/ЯЖ для бригатинібу становила 26,7 міс, а для кризотинібу – 8,3 міс (СР 0,69; 95% ДІ 0,49-0,98; логранговий p=0,047).

Порівняно з кризотинібом використання бригатинібу сприяло значному відтермінуванню погіршення емоційного та соціального функціонування, виникнення втоми, нудоти та блювання, втрати апетиту та запору (логранговий p<0,05). У жодному розділі істотної переваги кризотинібу не спостерігалося.

Обговорення

Фінальні результати дослідження ALTA-1L, присвяченого порівнянню ефективності застосування бригатинібу та кризотинібу у пацієнтів із поширеним ALK+ НДРЛ, які раніше не отримували ALK TKI, узгоджувалися з результатами перших двох проміжних аналізів. Бригатиніб забезпечував вищу порівняно з кризотинібом ВБП за оцінкою BIRC зі зниженням ризику прогресування або смерті на 52% (СР 0,48). Дані про ТВ були доповнені після попереднього аналізу: продемонстрована довша відповідь при застосуванні бригатинібу (медіана 33,2 міс), ніж кризотинібу (13,8 міс). Дані щодо ЗВ все ще доповнювалися під час заключного аналізу (частота подій 30%) і вказували на зіставну ЗВ в обох групах (СР 0,81). На ЗВ може вплинути дисбаланс протипухлинних методів подальшого лікування, включаючи високу частоту переходу на бригатиніб і вищу частоту подальшої протипухлинної терапії після припинення досліджуваного лікування в групі кризотинібу.

Бригатиніб продовжував демонструвати переконливу ефективність щодо впливу на внутрішньочерепні метастази. Ризик внутрішньочерепного прогресування був знижений на 56% у всіх пацієнтів (СР 0,44) і на 71% у хворих із будь-якими метастазами у головному мозку на початку дослідження (СР 0,29) при застосуванні бригатинібу порівняно з кризотинібом. Внутрішньочерепна відповідь була тривалою, з медіаною 27,9 міс в групі бригатинібу та 9,2 міс в групі кризотинібу у пацієнтів із вимірюваними метастазами у мозку на початку дослідження. СР для ЗВ при застосуванні бригатинібу порівняно з кризотинібом у пацієнтів із метастазами у головному мозку на початку дослідження становило 0,43 (логранговий p=0,020), незважаючи на високу частоту переходу з групи кризотинібу. Це свідчить про користь використання бригатинібу у пацієнтів із метастазами у мозку. Отримані дані щодо відповіді внутрішньочерепних метастазів на лікування дають підстави для подальшого вивчення оптимальної послідовності застосування препаратів при ALK+ НДРЛ у майбутніх дослідженнях.

Профіль безпеки бригатинібу у першій лінії терапії відповідав раніше відомому. Підвищення рівня креатинінфосфокінази в крові часто спостерігалося у пацієнтів, які отримували бригатиніб (50%), але не повідомлялося про випадки клінічно діагностованого рабдоміолізу. Відповідно до первинних клінічних результатів, бригатиніб також продовжував демонструвати переваги, пов'язані з ЯЖ (HRQoL), такі як відтермінування погіршення ЗОЗ/ЯЖ та багатьох інших показників HRQoL, порівняно з кризотинібом.

Таким чином, фінальні результати ALTA-1L свідчать про ефективність і безпеку, що узгоджуються з такими у двох проміжних аналізах. Бригатиніб продовжує демонструвати вищу ефективність і переносимість, а також кращу HRQoL, ніж кризотиніб. Вища ефективність бригатинібу порівняно з кризотинібом була послідовною для всіх варіантів злиття *EML4-ALK*, а також у пацієнтів з мутацією *TP53* і без неї. Хоча дані про ЗВ залишилися неповними, припущення про перевагу щодо виживаності у пацієнтів із метастазами у головному мозку, які починають лікування з бригатинібу, дає змогу визначити вектор майбутнього вивчення оптимальної послідовності використання препаратів і обґрунтувати застосування бригатинібу як стандартного варіанта терапії раніше не лікованих пацієнтів з ALK+ НДРЛ.

За матеріалами Camidge D.R. et al. Brigatinib in ALK ITK-naive ALKD NSCLC. Journal of Thoracic Oncology. https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.07.035.

Підготувала ***Ілона Цюпа***

Стаття підготовлена за підтримки компанії «Такеда Україна».

C-APROM/UA/ALUN/0013

АЛУНБРИГ®
БРИГАТИНІБ
180 мг | 90 мг | 30 мг
ТАБЛЕТКИ

ALK: кіназа анапластичної лімфоми; НДКРЛ: недрібноклітинний рак легенів
1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу АЛУНБРИГ®

КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ЩОДО МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ АЛУНБРИГ®.
Діюча речовина: brigatinib; 1 таблетка містить 30 мг або 90 мг, або 180 мг бригатинібу. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні та імуномодулюючі засоби. Протипухлинні засоби. Інші неопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Бригатиніб. Код АТХ L01XE43.

ПОКАЗАННЯ: Алунбриг у вигляді монотерапії призначений для лікування дорослих пацієнтів з поширеним недрібноклітинним раком легень (НДКРЛ), позитивним до кінази анапластичної лімфоми (ALK), які раніше не отримували лікування інгібітором ALK. Алунбриг у вигляді монотерапії призначений для лікування дорослих пацієнтів з прогресуючим НДКРЛ, позитивним до ALK, які раніше отримували кризотиніб.

ПРОТИПОКАЗАННЯ. Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, що входять до складу лікарського засобу Алунбриг®. **Побічні реакції.** Найбільш частими побічними реакціями (≥ 25 %), зареєстрованими у пацієнтів, які отримували Алунбриг® в рекомендованих дозах, були підвищення рівня АСТ, підвищення рівня КФК, гіперглікемія, підвищення рівня ліпази, гіперінсулінемія, діарея, підвищення рівня АЛТ, підвищення рівня амілази, анемія, нудота, втомлюваність, гіпофосфатемія, зменшення кількості лімфоцитів, кашель, підвищення рівня лужної фосфатази, висип, збільшення активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ), міалгія, головний біль, артеріальна гіпертензія, зменшення кількості лейкоцитів, задишка та блювання. Найбільш частими серйозними побічними реакціями (> 2 %), зареєстрованими у пацієнтів, які отримували Алунбриг® у рекомендованих дозах, окрім випадків, пов'язаних із прогресуванням новоутворення, були пневмонія, пневмоніт, задишка та гарячка. Найбільш поширені побічні реакції, зареєстровані у пацієнтів, які отримували Алунбриг® у дозі 180 мг (N = 274): пневмонія, інфекції верхніх дихальних шляхів, анемія, зменшення кількості лімфоцитів, збільшення АЧТЧ, зменшення кількості лейкоцитів, зменшення кількості нейтрофілів, зменшення кількості тромбоцитів, гіперглікемія, гіперінсулінемія, гіпофосфатемія, гіпомагніємія, гіперкаліємія, гіпонатріємія, гіпокаліємія, зниження апетиту, безсоння, головний біль, периферична нейропатія, запаморочення, порушення пам'яті, дисгевзія, зорове порушення, брадикардія, подовження інтервалу QT на електрокардіограмі, тахікардія, прискорене серцебиття, гіпертензія, кашель, задишка, пневмоніт, підвищення рівня ліпази, діарея, підвищення рівня амілази, нудота, блювання, біль у животі, закреп, стоматит, сухість у роті, диспепсія, метеоризм, підвищення рівня АСТ, підвищення рівня АЛТ, підвищення рівня лужної фосфатази, підвищення рівня лактатдегідрогенази в крові, гіпербілірубінемія, висип, свербіж, сухість шкіри, реакція фоточутливості, підвищення рівня КФК в крові, міалгія, артралгія, скелетно-м'язовий біль у грудях, біль у кінцівках, скелетно-м'язова скутість, підвищення рівня креатиніну в крові, втомлюваність, набряки, гарячка, біль у грудях несерцевого походження, дискомфорт у грудях, біль, підвищений рівень холестерину в крові, зменшення маси тіла. **Фармакологічні властивості.** Механізм дії. Алунбриг® є інгібітором тирозинкінази, мішенями якого є кіназа анапластичної лімфоми (ALK), c-ros онкоген 1 (ROS1) та інсуліноподібний рецептор фактору росту 1 (IGF-1R). У дослідженнях in vitro та in vivo бригатиніб інгібував аутофосфорилювання ALK і ALK-опосередковане фосфорилювання низхідного сигнального білка STAT3. В дослідженнях in vitro бригатиніб інгібував проліферацію клітинних ліній, що експресують рекомбінантні білки EML4-ALK і NPM-ALK, і продемонстрував дозозалежне інгібування ксенотрансплантатного росту EML4-ALK-позитивного недрібноклітинного раку легенів (НДКРЛ) у мишей. В дослідженнях in vitro та in vivo бригатиніб інгібував життєздатність клітин, що експресують мутантні форми EML4-ALK, асоційовані з резистентністю до інгібіторів ALK, включаючи G1202R та L1196M. **Умови зберігання.** Не потребує особливих умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці! **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Такеда Австрія ГмбХ, Австрія / Takeda Austria GmbH, Austria. **Р. П. МОЗ України** UA/18553/01/01, UA/18553/01/02, UA/18553/01/03 від 22.02.2021 року. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників для публікації в спеціалізованих виданнях, що призначені для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище, або про скаргу на якість препарату, Ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за телефоном (044) 390 0909.

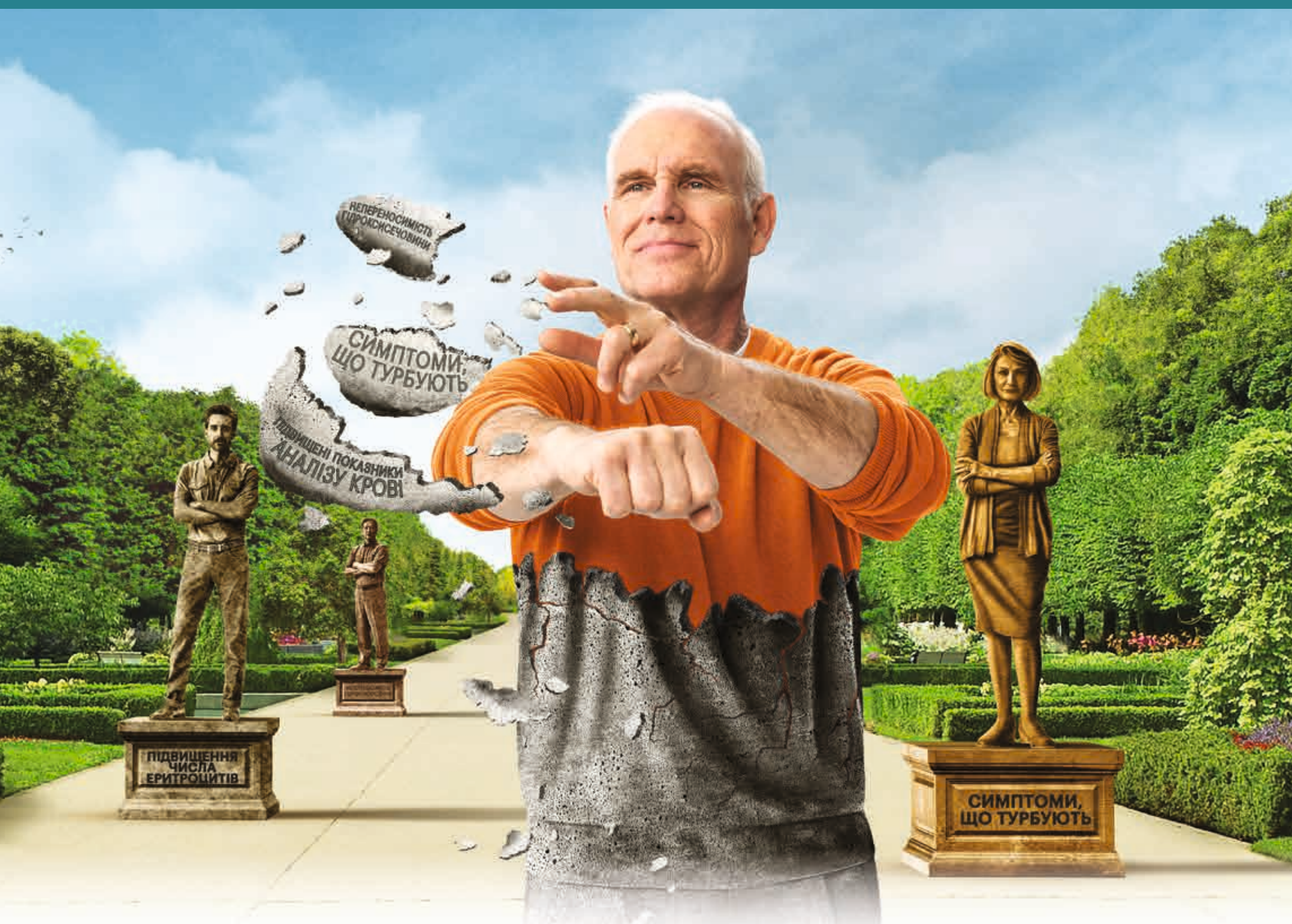
C-APROM/UA/ALUN/0011

Takeda | ONCOLOGY

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

ДЖАКАВІ®

для лікування істинної поліцитемії у дорослих пацієнтів з резистентністю або непереносимістю гідроксисечовини[1]



Комплексний контроль клінічного перебігу істинної поліцитемії[2, 3]

ДЖАКАВІ®
руксолітиніб

ДЖАКАВІ. Важливо. Перед призначенням лікарського засобу слід ознайомитися з інструкцією з медичного застосування лікарського засобу. **Склад.** *Діюча речовина* ruxolitinib; 1 таблетка містить 5, 15 або 20 мг руксолітинібу (у формі фосфату). **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Код АТС L01XE18. **Показання.** *Мієлофіброз.* Лікування захворювань, пов'язаних зі спленомегалією, або симптомів первинного мієлофіброзу (також відомого як хронічний ідіопатичний мієлофіброз) у дорослих пацієнтів, мієлофіброзу внаслідок істинної поліцитемії чи мієлофіброзу внаслідок есенціальної тромбоцитемії. *Істинна поліцитемія.* Лікування істинної поліцитемії у дорослих пацієнтів з резистентністю або непереносимістю гідроксисечовини. **Дозування.** До початку терапії необхідно зробити загальний аналіз крові, включаючи диференційний підрахунок лейкоцитів. Показники загального аналізу крові, включаючи диференційний підрахунок лейкоцитів, необхідно контролювати кожні 2-4 тижні, а потім – за клінічними показаннями до стабілізації показників крові. Рекомендована початкова доза становить 15 мг двічі на добу для пацієнтів з кількістю тромбоцитів у діапазоні між 100 000/мм^3 і 200 000/мм^3 і 20 мг двічі на добу для пацієнтів з кількістю тромбоцитів >200000/мм^3. Немає достатньо інформації про застосування препарату пацієнтам з кількістю тромбоцитів у діапазоні між 50 000/мм^3 і 100 000/мм^3. Максимальна рекомендована початкова доза для таких пацієнтів становить 5 мг двічі на добу; дозування препарату слід підбирати з обережністю. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. **Побічні реакції.** *Дуже часто:* інфекції сечовивідних шляхів; анемія; тромбоцитопенія; нейтрофілія; кровотечі (будь-які, в тому числі внутрішньочерепні крововиливи, кровотечі шлунково-кишкового тракту, синці, носові кровотечі, кровотечі після проведення процедур та ін., гематурія); збільшення маси тіла; гіперхолестеринемія; запаморочення; головний біль; підвищений рівень аланінамінотрансферази; підвищений рівень аспартатамінотрансферази. *Часто:* оперізувальний герпес; внутрішньочерепні крововиливи; кровотечі шлунково-кишкового тракту; метеоризм. *Нечасто:* туберкульоз. **Упаковка.** 14 таблеток у блістері, по 4 блістери в коробці з картону пакувального. 60 таблеток у флаконі. По 1 флакону в коробці з картону пакувального. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Реєстраційне посвідчення** № UA/13456/01/01; UA/13456/01/02; UA/13456/01/03. Наказ № 1820 МОЗ України від 16.08.2019.

Література. 1. Інструкція з медичного застосування препарату. 2. Vannucchi A.M., Kiladjian J.J., Griesshammer M. et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. N Engl J Med. 2015; 372(5):426-435. 3. www.jakavi.com

Ця інформація призначена виключно для фахівців сфери охорони здоров'я. Зміст цих матеріалів, на момент їх підготовки, є достовірним. Дані про конкурентну продукцію засновані на інформації, яка наявна у відкритому доступі. Ця інформація підлягає розповсюдженню в місцях проведення медичних та/або фармацевтичних виставок, семінарів, конференцій та інших схожих заходів, або прямій (безпосередній) передачі професіоналам сфери охорони здоров'я. Розповсюдження інформації будь-якими іншими способами, що надають доступ до неї невизначеному колу осіб (широкій громадськості), заборонено. Матеріал підготовлено у відповідності до вимог локального законодавства, а також внутрішньої політики та процедур груп компаній «Новартіс».
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 «Новартіс Фарма Сервісез АГ» в Україні. Адреса: 04073, м. Київ, пр-т Степана Бандери, 28А (літера Г). Тел.: +38 (044) 389 39 30, факс: +38 (044) 389 39 33.

UA/JAK/09.2021/5/298335

NOVARTIS

Сучасні підходи до лікування мієлопроліферативних неоплазій

Лікування пацієнтів з мієлопроліферативними неоплазіями (МПН) є викликом для гематолога, адже лікарю необхідно постійно балансувати між підтриманням ефективності терапії та усуненням зумовлених нею побічних ефектів. Своєчасне реагування на зміни у кожній конкретній ситуації дозволяє зберегти оптимальний рівень відповіді на лікування при прийнятній токсичності.
У рамках науково-практичного семінару «Практичні аспекти діагностики та лікування хронічних мієлопроліферативних неоплазій» керівник Центру гематології, хіміотерапії гемобластозів та трансплантації кісткового мозку Клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами, завідувач кафедри клінічної лабораторної діагностики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Сергій Вікторович Клименко детально розповів про сучасні підходи до лікування МПН з акцентом на застосуванні інгібіторів янус-кінази (JAK).

С.В. Клименко

– Визначення фази МПН проводиться на основі даних про кількість бластів у периферичній крові та кістковому мозку: <10% свідчить про хронічну фазу МПН, від 10 до 19% – про фазу акселерації, а >20% – про бластну фазу МПН або вторинний гострий мієлоїдний лейкоз (ГМЛ), що розвинувся на фоні МПН – постМПН ГМЛ (O.A. Shahin et al., 2021). У разі використання різних тактик лікування (індукційної хіміотерапії, низькоінтенсивної хіміотерапії чи підтримуючої терапії) виживаність пацієнтів із постМПН ГМЛ залишалася дуже низькою (R.A. Mesa et al., 2005). Однак призначення індукційної хіміотерапії доцільне у разі подальшого проведення алогенної трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК). Але якщо ТГСК не проводиться, на тлі підтримуючої терапії, низькоінтенсивної чи стандартної хіміотерапії виживаність пацієнтів із постМПН ГМЛ не відрізняється і є низькою (C.S. Tam et al., 2008).

Слід зазначити, що для отримання сприятливого результату від алогенної ТГКС процедуру потрібно виконувати після досягнення повної ремісії. У разі проведення ТГСК без повної ремісії виживаність пацієнтів є низькою (H. Achalby et al., 2014). Таким чином, найкращим сценарієм терапії при МПН є досягнення повної ремісії на тлі хіміотерапії з подальшим проведенням алогенної ТГСК у найкоротший час. Однак у клінічній практиці реалізувати такий сценарій дуже складно, що зумовлює потребу пошуку альтернативних підходів.

Французька група з мієлодисплазій (GFM) продемонструвала обнадійливі результати застосування азацитидину у хворих на постМПН ГМЛ (Ph-негативний): рівень загальної відповіді при трансформації МПН склав 52%, у тому числі повної відповіді – 24% (S. Thepot et al., 2010). Однак при порівнянні виживаності хворих на постМПН ГМЛ при використанні інтенсивної хіміотерапії (без ТГСК) та азацитидину загальна виживаність залишалася однаково низькою: 8,3 та 7,9 міс за даними G. Venton та співавт. (2018) і 10,2 та 9,0 міс відповідно – за даними L.M. Mollard та співавт. (2018).

Таким чином, проведення інтенсивної хіміотерапії у пацієнтів з МПН у бластній фазі при неможливості подальшого виконання алогенної ТГСК не доцільне. Однак у більшості випадків бластній фазі МПН передує фаза акселерації, яка є тим часовим ресурсом, коли можна спланувати тактику терапії, зокрема алогенну ТГСК.

У клінічних настановах Національної онкологічної мережі США (NCCN) рекомендації щодо ведення пацієнтів з постМПН ГМЛ у бластній фазі та фазі акселерації не відрізняються. Кандидатам на алогенну ТГСК рекомендована індукція ремісії шляхом призначення гіпометилюючих агентів (ГМА) чи інтенсивної хіміотерапії. В осіб, яким трансплантацію виконати неможливо, перевагу слід віддавати включенню у клінічні дослідження або застосуванню ГМА чи низькоінтенсивної хіміотерапії. Використання інтенсивної хіміотерапії не матиме переваг у цьому випадку через підвищення ризику смерті й істотне зниження якості життя пацієнтів. Однак слід підкреслити, що корисною терапевтичною опцією може бути застосування/продовження прийому руксолітинібу при спленомегалії.

Останніми роками зріс інтерес до вивчення ефективності комбінації руксолітинібу з ГМА. У клінічному дослідженні II фази J.O. Mascarenhas і співавт. (2020) оцінювали ефективність комбінації руксолітинібу з децитабіном у пацієнтів із МПН у фазі акселерації/бластній фазі. При цьому терапія добре переносилася хворими, медіана ЗВ склала 9,5 міс, а медіана редукції розмірів селезінки досягла 70,5%. Хоча терапія не сприяла істотному подовженню виживаності, проте у цій ситуації мало значення покращення якості життя хворих.

Сьогодні доступний широкий спектр препаратів, дія яких спрямована на певні мішені. Генетичні аномалії при ГМЛ *de novo* та при МПН у фазі акселерації/бластній фазі відрізняються. Наприклад, мутація генів *FLT3, NPM1, CEBRA, WT1* рідко спостерігається при МПН у фазі акселерації/бластній фазі порівняно з ГМЛ *de novo*. Натомість при МПН у фазі акселерації/бластній фазі часто виявляють аномалії гена *IDH1/2*.

У невеликому дослідженні за участю 12 пацієнтів було продемонстровано ефективність інгібіторів IDH1/2: повна ремісія була досягнута у 3 пацієнтів, ще у 2 – стабілізація захворювання (H.L. Chifotides et al., 2020). Що стосується інших агентів, зокрема венетоклаксу, незважаючи на його ефективність у лікуванні ГМЛ, при бластній фазі МПН комбінації на основі венетоклаксу не покращують виживаність пацієнтів (L. Masarova et al., 2021).

Варто наголосити на тому, що тактика лікування хворих на ГМЛ, яка має на меті досягнення повної ремісії й подальше проведення алогенної ТГСК, має певні обмеження. У цьому аспекті зручним інструментом для прогнозування ранньої смертності після інтенсивної хіміотерапії є критерії Ferrara. Наявність хоча б одного з наведених критеріїв означає неможливість призначення інтенсивної терапії: вік ≥75 років; застійна серцева недостатність або кардіоміопатія з фракцією викиду ≤50%; захворювання легень із дифузійною здатністю ≤65% або об'ємом форсованого видиху за 1 с ≤65%, або задишка в спокої, або потреба у кисні, або будь-яке новоутворення плеври чи неконтрольоване новоутворення легень; діаліз у хворих віком понад 60 років або неконтрольована карцинома нирки; цироз печінки класу B або C, або захворювання печінки зі значним підвищенням рівня трансаміназ (більш ніж у 3 рази від норми) і вік старше 60 років, або будь-яка карцинома жовчних шляхів, або неконтрольована карцинома печінки, або гострий вірусний гепатит; резистентна до лікування активна інфекція; наявність психічного захворювання, що потребує стаціонарного/інтенсивного амбулаторного лікування, порушення когнітивного статусу із залежністю, що не контролюється опікуном; статус за ECOG ≥3 (не пов'язано з лейкозом); будь-яке інше супутнє захворювання, яке лікар вважає несумісним зі стандартною інтенсивною хіміотерапією (F. Ferrara et al., 2013).

Який досвід лікування мієлофіброзу накопичено до 2022 року? Згідно з рекомендаціями Європейської асоціації з боротьби з лейкозами (European LeukemiaNet) щодо лікування мієлофіброзу, у пацієнтів із симптомами групи проміжного ризику слід розглянути такі терапевтичні опції: гідроксисечовина при спленомегалії; руксолітиніб при вираженій симптоматиці на тлі спленомегалії; алогенна ТГСК у пацієнтів з рефрактерною, трасфузійно-залежною анемією, рівнем бластів у периферичній крові >2%, несприятливими цитогенетичними факторами чи мутаціями високого ризику. Для хворих групи високого проміжного та високого ризику єдиною терапевтичною опцією є алогенна ТГСК у кандидатів на трансплантацію та руксолітиніб – у некандидатів (T. Barbui et al., 2018).

Доцільно розглянути можливість раннього призначення JAK-інгібіторів у хворих із мієлофіброзом. Виявлено, що на ранніх стадіях мієлофіброзу застосування руксолітинібу забезпечує значно кращу відповідь з боку селезінки та інших симптомів порівняно із призначенням засобу у пізні терміни (F. Palandri et al., 2019). Крім того, ранній початок лікування руксолітинібом супроводжується рідшим розвитком анемії і кращою переносимістю вищих доз (найбільш імовірний період розвитку гематологічної токсичності – 12-16-й тиждень лікування).

Результати недавнього дослідження з клінічної практики показують, що доза руксолітинібу визначає ефективність лікування. Так, застосування руксолітинібу в дозі ≥10 мг 2 р/добу супроводжувалося майже в 2 рази вищою відповіддю з боку селезінки, ніж у дозі <10 мг 2 р/добу: 47,3 та 26,6% (відношення ризиків 2,36; 95% довірчий інтервал 1,3-4,3; p=0,005). Титрування дози руксолітинібу у перші 12 тижнів лікування негативно корелювало з відповіддю на терапію щодо контролю симптомів хвороби (F. Palandri et al., 2016).

Значним недоліком є необхідність переривання лікування руксолітинібом. За даними різних досліджень (COMFORT-I, COMFORT-II, INCB18424-251), частота переривання терапії руксолітинібом через 1 рік коливається в межах 21-47%, через 2 роки – 35-47%, через 3 роки – 72-73% (C.N. Harrison et al., 2020). Припинення лікування руксолітинібом зумовлене розвитком гострого цитокінового шторму, який може призвести до загрозливих для життя станів (респіраторний дистрес-синдром, синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові). Однак за останніми даними з клінічної практики (спостереження за 251 пацієнтом) у 85,7% хворих після припинення терапії руксолітинібом ці синдроми не розвивалися, а тяжкі прояви спостерігали у 1,2% хворих. Проте слід враховувати високу частоту симптомного збільшення селезінки (62-70%; F. Palandri et al., 2021).

За результатами спостереження за 218 пацієнтами 20 європейських гематологічних центрів найпоширенішими факторами, асоційованими з перериванням терапії руксолітинібом, були перехід хворих до групи високого проміжного або високого ризику за шкалою DIPSS, розвиток трансфузійно-залежної анемії, тромбоцитопенії, несприятливий каріотип (F. Palandri et al., 2020).

Враховуючи різні клінічні ситуації, які можуть траплятися при лікуванні хворих на мієлофіброз, лікарям необхідно приймати рішення щодо тактики подальшої терапії. З цією метою було проведено опитування 140 гематологів, яким запропоновано 10 різних клінічних сценаріїв прийняття рішень щодо наступних кроків, пов'язаних з анемією, тромбоцитопенією, слабкістю, інфекцією та відсутністю або втратою відповіді на руксолітиніб у пацієнтів з мієлофіброзом. Зокрема, у сценарії втрати відповіді з боку селезінки зі збереженням відповіді щодо контролю симптомів мієлофіброзу при лікуванні руксолітинібом (25 мг 2 р/добу) 56% опитаних надали перевагу продовженню терапії руксолітинібом, 25% – додатковому призначенню гідроксисечовини чи інтерферону, 11% – перериванню лікування (M.H. Ellis et al., 2021).

Дія інгібіторів JAK спрямована на білок JAK1/2, тому розвиток гематологічної токсичності (анемії, тромбоцитопенії) є очікуваним. Результати 3-річного спостереження у рамках дослідження III фази COMFORT-II, у якому порівнювали ефективність і безпеку руксолітинібу з іншою найкращою доступною опцією для лікування мієлофіброзу, показали, що анемія виникала у перші 12 тижнів лікування, однак вона добре піддавалася контролю, з часом зменшувалася і рідко ставала причиною припинення терапії. Водночас інша найкраща терапія згодом (через 96 тижнів) супроводжувалася декомпенсацією з тяжкими проявами анемії та тромбоцитопенії (F. Cervantes et al., 2013).

Для прийняття рішення щодо корекції гематологічної токсичності на тлі застосування інгібіторів JAK насамперед слід звертати увагу на тромбоцитопенію, а не на анемію. Що стосується анемії, то необхідно виключити інші її можливі причини, а найбільш ретельний моніторинг показників крові потрібно проводити у перші 12-16 тижнів. Для корекції анемії можна використовувати альтернативне дозування руксолітинібу, починаючи з 10 мг 2 р/добу протягом 12 тижнів із подальшим титруванням дози за можливості, однак потрібно враховувати імовірний негативний вплив на віддалені результати лікування (F. Cervantes et al., 2021).

Згідно з клінічними настановами NCCN щодо ведення пацієнтів з МПН, у разі розвитку анемії потрібно виключити інші можливі причини патології (при виявлені – лікувати), а також визначити рівень еритропоетину (ЕПО) сироватки крові. При рівні ЕПО <500 мОд/мл слід розглянути можливість призначення еритропоетин-стимулюючого фактора, ≥500 мОд/мл – клінічні дослідження або інші засоби (даназол або леналідомід ± преднізолон чи талідомід ± преднізолон або лауспартецепт). Ефективність цих методів корекції анемії є дещо обмеженою.

Таким чином, лікування МПН потребує ретельного моніторингу гематологічних показників для подальшої корекції терапії. Сьогодні проводяться дослідження деяких нових молекул, застосування яких з руксолітинібом може сприяти позитивній динаміці результатів лікування.

Підготувала ***Ілона Цюпа***

Більше матеріалів тут:

Стратегії лікування пацієнтів із метастатичним колоректальним раком в Україні

Колоректальний рак (КРР) належить до найпоширеніших злоякісних новоутворень у світі. За даними GLOBALCAN (2020), із 19,3 млн нових випадків раку різних локалізацій на КРР припадає 10% (3-тє місце). Що стосується смертності від злоякісних новоутворень, то КРР став причиною 9,4% (2-ге місце після раку легені) випадків смерті від онкологічної патології (H. Sung et al., 2021). За даними Бюлетеня Національного канцер-реєстру № 22, рак ободової кишки посідає 3-тє місце у структурі онкологічної захворюваності (за винятком немеланомних злоякісних новоутворень шкіри). Слід зазначити, що більше 1/4 (26,3%) нових випадків раку ободової кишки реєструють на IV стадії; дещо кращі дані зафіксовані для раку прямої кишки й ануса – 20,9% нововиявлених хворих мали IV стадію (З.П. Федоренко і співавт., 2021). Таким чином, в Україні майже кожен четвертий пацієнт з КРР має метастатичну хворобу, коли можливості терапії обмежені. Однак із появою нових терапевтичних агентів вдалося досягти значного подовження виживаності та підтримання прийнятної якості життя хворих на метастатичний КРР (мКРР).

Основним завданням лікування при мКРР є досягнення балансу між подовженням виживаності та прийнятною якістю життя пацієнта. У клінічних настановах Національної онкологічної мережі США (NCCN) та Європейського товариства медичної онкології (ESMO) для хворих на мКРР рекомендується кілька терапевтичних опцій 1-3-ї лінії.

Велика частина пацієнтів з мКРР доходять до 3-ї лінії терапії, і наявні сьогодні варіанти лікування таких хворих відображені у міжнародних клінічних настановах.

В Україні клінічна практика щодо лікування злоякісних новоутворень нерідко не відповідає міжнародним стандартам. З метою аналізу вітчизняного досвіду лікування хворих на мКРР, факторів, які впливають на вибір терапії (у тому числі 3-ї лінії) та доступності терапевтичних опцій для українських пацієнтів у 3-й та подальших лініях терапії ми поспілкувалися з провідними фахівцями галузі.

Експерт МОЗ України за спеціальністю «Онкологія», завідувач кафедри онкології ДУ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», доктор медичних наук, професор Олексій Олексійович Ковальов.

– Хворі на мКРР є основною категорією пацієнтів у відділеннях хіміотерапії. З власного досвіду, близько 90% осіб із КРР мають IV стадію хвороби. Середній вік пацієнтів з мКРР – 65 років. Завдяки впровадженню нових стратегій лікування КРР середня загальна виживаність хворих на мКРР становить 30 міс. Більшість пацієнтів з мКРР отримують 2-гу-3-тю лінії терапії.

Пацієнти з мККР перед стартом 3-ї лінії терапії часто мають хороший функціональний стан (понад 80% мають статус 0-1 за ECOG), незважаючи на попередні дві лінії терапії, що дає можливість продовжувати лікування. У середньому через 12 міс КРР прогресує, при цьому виникає необхідність розглядати застосування 3-ї лінії терапії з приводу метастатичної хвороби. Що стосується нововиявлених хворих на мКРР, то усі вони доходять до 3-ї лінії терапії.

Мета 1-ї та 3-ї ліній хіміотерапії мКРР відрізняється. Якщо метою 1-ї лінії лікування є максимальна циторедукція пухлини, завдяки якій можливе досягнення її резектабельності, значне подовження безрецидивної виживаності, то завданням 3-ї лінії терапії є збереження прийнятного функціонального стану пацієнта, стабілізація хвороби.

Раніше 3-тя лінія лікування передбачала застосування стратегії rechallange, коли повторно застосовували препарати з 1-ї чи 2-ї лінії.

Сьогодні, відповідно до міжнародних клінічних настанов, у 3-й лінії терапії призначають інгібітор тирозинкінази регорафеніб або комбінований препарат трифлуридин/типірацил (антинеопластичний тимідиновий аналог нуклеозиду трифлуридин + інгібітор тимідинфосфорилази типірацил).

Важливо зазначити, що у пацієнтів з мКРР без центрального венозного катетера, які дійшли до 3-ї лінії терапії, введення препаратів через периферичні вени утруднене, тому лікарські засоби у формі таблеток, одним із яких є трифлуридин/типірацил, мають велику перевагу.

Враховуючи мету 3-ї лінії терапії, при виборі лікарського препарату варто звертати увагу на його переносимість. Так, трифлуридин/типірацил добре переноситься. Серед побічних ефектів найчастіше відзначають нейтропенію, однак це явище очікуване і бажане при проведенні хіміотерапії, оскільки є непрямим маркером ефективності лікування в аспекті виживаності пацієнта з мКРР.

Біологія росту пухлини передбачає, що застосування у 1-й та 2-й лініях комбінованих схем призводить до накопичення великої кількості молекулярних подій, які асоціюються з розвитком резистентності, що складно подолати на 3-4-й лінії терапії. Тому вкрай важливо у 1-2-й лінії застосовувати максимально ефективне лікування. Тактика поступового наростання інтенсивності терапії, щоб згодом «було чим лікувати», є неправильною. Як казав В. Андерсон ще в середині минулого століття, потрібно «бити швидко та сильно», щоб отримати максимальний результат. Потенціал трифлуридину/типірацилу дає підстави очікувати, що препарат може переміститися з 3-ї лінії терапії мКРР у 2-гу чи 1-шу.

Іншу доступну терапевтичну опцію для лікування мКРР у 3-й лінії – регорафеніб – онкологи призначають значно рідше. Незважаючи на зіставну протипухлинну активність регорафенібу та трифлуридину/типірацилу, що було продемонстровано у клінічних дослідженнях, пацієнти частіше віддають перевагу застосуванню трифлуридину/типірацилу, що свідчить про його кращу переносимість. Щодо власного досвіду, то як 3-тю лінію лікування ми однаково часто використовуємо трифлуридин/типірацил або іншу паліативну терапію (регорафеніб не застосовуємо); після прогресування мКРР на тлі 3-ї лінії усім хворим призначаємо паліативну терапію. Незважаючи на те що ми частіше почали використовувати трифлуридин/типірацил у клінічній практиці, все ще існують перешкоди для його застосування: висока для пацієнта ціна та нижча ефективність у 3-й лінії терапії, оскільки препарат має реальний потенціал у більш ранніх лініях.

Варто зазначити, що будь-яке лікування IV стадії раку, коли наявні віддалені метастази, є паліативним. Це може бути паліативне лікування 1-ї, 2 та 3-ї ліній, яке має різну мету. Так, основною метою 3-ї лінії терапії є збереження прийнятної якості життя пацієнта. Важливо, щоб лікування не чинило гіршого впливу на самопочуття пацієнта, ніж сама хвороба.

Паліативне лікування також може включати паліативне хірургічне втручання. У більшості випадків КРР (за винятком нижньоампулярного раку прямої кишки) метастазує в печінку. У разі виявлення пацієнта з олігометастазом у печінці мультидисциплінарна команда разом з онкохірургом розглядає питання можливості проведення метастазектомії. На сьогодні при деяких типах метастазів у печінці можуть виконуватися резекція, радіочастотна термоабляція, мікрохвильова абляція, лазерна абляція та електрохіміотерапія, яка тільки починає зароджуватися в Україні. Саме при мККР паліативне хірургічне втручання може подовжити виживаність хворого. При інших локалізаціях раку видалення метастазів не впливає на виживаність пацієнтів. Паліативна допомога може включати променеву терапію, однак при метастазах у печінці можливе застосування лише прецизійної радіотерапії. Імунотерапія при мКРР призначається обмеженій групі пацієнтів з мікросателітною нестабільністю у пухлині.

Онкологічні пацієнти окрім протипухлинного лікування потребують підтримуючої терапії, яку слід проводити з моменту встановлення діагнозу та до термінальної стадії раку, коли починається терапія end-of-life. Хворі на рак страждають від багатьох симптомів, асоційованих із пухлиною або протипухлинним лікуванням (нудота, блювання, мальнутриція, нервово-психічні розлади тощо). Метою підтримуючої терапії є усунення симптомів і покращення якості життя хворого. Підтримуюча терапія є мистецтвом і потребує особливих навиків лікаря.

Таким чином, протягом останніх років вдалося досягти значних успіхів у лікуванні мКРР. Якщо донедавна середня загальна виживаність хворих на КРР IV стадії становила кілька місяців, то за допомогою сучасних методів терапії вдається не лише подовжити її до кількох років, а й зберегти якість життя.

Завідувач відділення хіміотерапії КНП ЛОР «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр», кандидат медичних наук Ярослав Васильович Шпарик.

– Згідно з власним досвідом, близько 50% пацієнтів з КРР, що лікуються у відділеннях хіміотерапії, мають IV стадію хвороби. У Львівському онкологічному регіональному лікувально-діагностичному центрі частка хворих на мКРР становить близько 25%, що може бути пов'язане з пандемією COVID-19 та запізнілою діагностикою. Середній вік хворих на мКРР – 65 років, а середня тривалість життя – 18-24 міс.

Практика лікування онкологічних хворих у різних приватних і державних установах залежно від регіону може істотно відрізнятися. Стандартними опціями 1-ї та 2-ї ліній терапії мКРР є фторпіримідини + іринотекан/оксаліплатин у різній послідовності. Таке лікування є доступним в Україні. Однак при прогресуванні хвороби на тлі 2-ї лінії терапії слід розглянути можливість застосування 3-ї лінії.

На відміну від раку інших локалізацій (наприклад, раку шлунка), більшість пацієнтів з мКРР після 2-ї лінії терапії мають хороший функціональний стан, що відповідає статусу 1, рідше – 0 за ECOG. Відповідно основним завданням 3-ї лінії терапії при мККР є підтримання загального стану пацієнта, за можливості – його покращення.

Основним фактором при виборі препарату для 3-ї лінії терапії є загальний стан хворого за ECOG, проте також слід звертати увагу на переносимість попередніх ліній терапії (зокрема, фторпіримідинів), локалізацію та кількість метастатичних вогнищ.

Однією з опцій у 3-ї лінії лікування мККР є трифлуридин/типірацил. У клінічній практиці його можна застосовувати у пацієнтів зі статусом 0-2 за ECOG. Оскільки цей лікарський засіб не закуповується на кошти державного бюджету і витрати на лікування лягають на плечі хворого та його родини, необхідно чітко розуміти та роз'яснити пацієнту цілі 3-ї лінії терапії. У хворих різних категорій ми очікуємо отримати різні результати. Так, найкращі результати лікування будуть у пацієнтів із добрим загальним станом, малою кількістю метастатичних вогнищ. У хворих із поганим загальним станом і великою кількістю віддалених метастазів результат лікування буде гіршим.

Іншими лікарськими засобами, які входять до рекомендованих міжнародними клінічними настановами опцій для 3-ї лінії терапії мККР, є регорафеніб і для певної категорії хворих – імунотерапевтичні агенти. Іншою важливою опцією для таких пацієнтів є участь у клінічних дослідженнях, які проводяться і в Україні.

Трифлуридин/типірацил і регорафеніб значно відрізняються за профілем токсичності. Основним побічним ефектом, зумовленим введенням трифлуридину/типірацилу, є нейтропенія, яку пацієнт суб'єктивно не відчуває. Що стосується регорафенібу, то на практиці часто виникає потреба у редукції дози через виражені побічні ефекти, які негативно впливають на загальний стан хворого.

Яка тактика ведення пацієнта після прогресування хвороби, якщо він з економічних причин не може отримати трифлуридин/типірацил або регорафеніб, рекомендовані міжнародними настановами? У розвинутих країнах застосовують дві тактики – reintroduction та rechallenge. У першому випадку повертаються до хіміотерапевтичних агентів, які застосовувалися у 1-й лінії терапії, проте припинили їх введення не через відсутність ефекту, а з інших причин (найчастіше – через токсичність). Стратегія rechallenge передбачає використання у 3-й лінії хіміотерапевтичного препарату, при застосуванні якого раніше хвороба прогресувала. Така стратегія має теоретичне обґрунтування і за певних обставин може застосовуватися у пацієнтів з мККР.

У нашому центрі у більшості (80%) пацієнтів у 3-й лінії терапії мКРР ми використовуємо тактику rechallenge, у 15% – паліативну допомогу (без спеціальної хіміотерапії), у 3% – трифлуридин/типірацил та у 2% – регорафеніб. Як 4-ту лінію терапії 95% хворих отримують паліативну допомогу, 3% – трифлуридин/типірацил та 2% – регорафеніб. У разі прогресування захворювання на тлі 3-ї лінії лікування регорафенібом у 90% випадків далі призначають паліативну допомогу, у 10% – трифлуридин/типірацил. Якщо ж відбувається прогресування на тлі введення трифлуридину/типірацилу у 3-й лінії, то у 4-й лінії 90% хворих призначається паліативна допомога, а 10% – регорафеніб.

Слід зазначити, що в Україні плутають терміни «паліативна допомога» та «симптоматична терапія». Зарубіжні фахівці під паліативною допомогою розуміють те, що у нас називають симптоматичним лікуванням. Ми, звісно, призначаємо симптоматичне лікування залежно від потреб онкологічного хворого.

Отже, сучасне лікування має бути ефективним не лише в аспекті подовження тривалості життя, а і підвищення його якості. Так, сьогодні стало можливим доведення пацієнта до 3-ї лінії терапії при хорошому загальному стані, що дозволяє проводити 3-тю лінії терапії, чого не було ще кілька років тому. Водночас продовжується розроблення способів тривалої підтримки якості життя пацієнтів з мККР.

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

– З власного досвіду, близько 30% хворих при первинному встановленні діагнозу КРР мають IV стадію хвороби, середній вік пацієнтів з мКРР – 45-50 років. Тривалість життя хворих на мКРР коливається в межах 2-25 міс. Більшість (35-40%) пацієнтів з нововиявленим мКРР отримують 3-тю лінію терапії, до 4-ї та 5-ї ліній доходить менша кількість хворих – 15-20 та 3-5% відповідно.

При виборі препарату для 3-ї лінії терапії у хворих на мККР має значення, яке лікування пацієнт отримував у попередніх лініях. Не менш важливим фактором є соматичний стан пацієнта. На підставі цих факторів можна обрати оптимальну тактику 3-ї лінії лікування. Це може бути реіндукція попередніх циклів хіміотерапії або нові препарати для перорального застосування. Ми не ставимо радикальних завдань у 3-й лінії терапії. Першочерговим завданням є зберегти хороший загальний стан пацієнта. Чим кращим є ECOG-статус у пацієнта, тим кращі результати очікуємо отримати.

Згідно з сучасними клінічними настановами, зокрема NCCN, у 3-й лінії терапії при мККР ми можемо застосовувати трифлуридин/типірацил або регорафеніб. У клінічній практиці онкологи частіше віддають перевагу трифлуридину/типірацилу, адже він краще переноситься хворими, а отже – дозволяє досягти основної мети – збереження якості життя. Регорафеніб переноситься гірше.

У нашій практиці у 3-й лінії терапії найчастіше використовуємо реіндукцію попередніх режимів хіміотерапії (FOLFOX ± бевацизумаб, XELOX ± бевацизумаб, FOLFIRI ± бевацизумаб, XELIR ± бевацизумаб, капецитабін ± бевацизумаб, анти-EGFR терапію, 5-фторурацил + лейковорин) – у 60% випадків. Можливе застосування паліативної терапії (20%), а також нових препаратів – трифлуридину/типірацилу (15%) або регорафенібу (5%). У 4-й лінії лікування мКРР ми віддаємо перевагу режиму капецитабін ± бевацизумаб (40%) та паліативній терапії (40%), рідше застосовуємо трифлуридин/типірацил або регорафеніб. При прогресуванні мКРР на тлі прийому трифлуридину/типірацилу у 3-й лінії у наступних лініях ми можемо призначати регорафеніб (40%), паліативну терапію (30%) або схему капецитабін ± бевацизумаб (30%). У разі прогресування мКРР на тлі застосування регорафенібу у 3-й лінії далі можна призначити паліативну терапію (60%) або трифлуридин/типірацил (40%).

Важливим напрямом ведення онкологічних пацієнтів є симптоматична терапія. У клінічній практиці ми використовуємо знеболюючу, спазмолітичну, дезінтоксикаційну терапію, нутритивну підтримку тощо. Завдяки зусиллям співробітників відділення паліативної медицини Київського міського клінічного онкологічного центру вдається забезпечувати високий рівень медичної допомоги пацієнтам з термінальними стадіями раку.

Сьогодні в Україні існує кілька проблем у наданні якісної медичної допомоги пацієнтам з мКРР. Вирішення цих проблем потребує комплексного підходу. Необхідно створювати центри допомоги пацієнтам з мКРР – реальні або (у гіршому випадку) віртуальні з мультидисциплінарними командами, здатними вирішувати питання про можливість, необхідність і послідовність застосування різних методів лікування – медикаментозного, хірургічного, локального – стереотаксичної радіохірургії, радіочастотної абляції, хіміоемболізації тощо. У пацієнтів з мКРР потрібно обговорювати питання про радіоізотопну терапію метастатичного ураження печінки. Слід порушити питання перед Міністерством охорони здоров'я України про виділення додаткових коштів для закупівлі інноваційних препаратів для лікування хворих на мКРР, а для виявлення передпухлинних станів і ранніх стадій КРР відновити проведення державних скринінгових програм.

Висновки

1. Експерти дали різні відповіді стосовно характеристик пацієнтів з КРР із власної клінічної практики. Серед усіх нововиявлених хворих із КРР IV стадію мають від 30 до 90% осіб. Середній вік таких пацієнтів становить 65 років, але може бути і 45-50 років, а середня тривалість життя – близько 2 років.

2. На сьогодні наявні кілька терапевтичних опцій для 3-ї лінії терапії пацієнтів з мКРР. Експерти зійшлися на думці, що 3-тя лінія терапії не має на меті радикального втручання, а спрямована на подовження тривалості та підвищення якості життя. Сучасні лікарські засоби дають таку можливість.

3. Трифлуридин/типірацил – лікарський засіб для перорального застосування, який демонструє високу ефективність і добре переноситься пацієнтами. Однак препарат не закуповується державою, і через високу вартість його широке застосування обмежене. Інша терапевтична опція 3-ї лінії, яка входить до міжнародних стандартів (регорафеніб), застосовується рідше через гіршу переносимість.

4. У клінічній практиці у 3-й та наступних лініях терапії використовують різні терапевтичні опції. У 3-й лінії лікування застосовують reintroduction та rechallenge хіміотерапії, паліативну терапію, рідше – трифлуридин/типірацил чи регорафеніб. Після прогресування мКРР на тлі 3-ї лінії лікування частіше застосовують паліативну допомогу, хоча в деяких ситуаціях можливе використання інших терапевтичних опцій.

Підготувала ***Ілона Цюпа***

НОВИНИ

Що лежить в основі тромбозу коронарних судин у пацієнтів із COVID-19?

Дослідники зі Школи медицини Єльського університету (США) вивчили зразки тканин серця пацієнтів, які померли на початку пандемії COVID-19. Як і очікувалося, тромби було виявлено всередині коронарних судин, але були відсутні зміни в клітинах ендотелію серця, які зазвичай спостерігаються при тромбозі. Натомість дані вказують на те, що ймовірною причиною тромбозу є гіперкоагуляція крові, зумовлена активованими нейтрофілами.

«Наша лабораторія має тривалу історію визначення змін ендотеліальних клітин, які викликають патологію, включаючи тромбоз, і ми очікували на підтвердження поширеного припущення про те, що локальні зміни ендотеліальних клітин відповідальні за тромбоз коронарних судин у пацієнтів із COVID-19, – пояснив провідний дослідник, доктор медицини Джордан С. Побер. – Натомість ми виявили, що коронарні тромби містять нейтрофіли, які визначають зміни, що, як відомо, сприяють коагуляції, у тому числі пов'язані із загибеллю клітин та запаленням».

Доктор Побер та його колеги досліджували тканини серця 7 померлих від COVID-19, отримані на початку пандемії, до застосування антикоагулянтної терапії, та порівняли ці зразки із 12 контрольними від осіб без COVID-19. Усі пацієнти із COVID-19 мали тяжку пневмонію. В 1 пацієнта відбулася раптова зупинка серця за межами лікарні, у 2 розвинувся сепсис, а в 1 хворого був рецидивуючий гострий лейкоз із тромбоцитопенією. Негативний щодо COVID-19 контроль включав 6 пацієнтів із раніше наявними серцевими захворюваннями.

Тромбоз був найчастішою патологічною ознакою у пацієнтів з COVID-19 зі значно підвищеною частотою мікротромбів і загальною кількістю макротромбів порівняно з контролем. Незважаючи на поширені докази тромбозу, у пацієнтів з COVID-19 не виявлено жодних ознак загибелі міоцитів або гострого запалення, зазвичай пов'язаних з інфарктом міокарда.

Судини серця досліджували на наявність ознак пошкодження ендотеліальних клітин, що можуть сприяти тромбозу, але характерних змін ендотелію на ділянках тромбозу дослідникам виявити не вдалося. Натомість вони побачили, що коронарні тромби у 4 із 6 пацієнтів із COVID-19 містили нейтрофіли.

Доктор Побер прокоментував: «Наші дані заперечують думку про те, що зміни у стінці судин серця є основною причиною тромбозу при COVID-19. Поточні методи лікування тяжкої форми COVID-19 включають антикоагулянти, але найкраща стратегія все ще не зрозуміла. У світлі отриманих даних зниження реакції нейтрофілів може бути важливою метою терапевтичного втручання».

https://www.sciencedaily.com/releases/2021/12/211207152557.htm.

Чи може бактерія з моторошною репутацією надати новий спосіб втамувати біль?

Результати нового дослідження під керівництвом вчених із Гарвардської медичної школи (США) свідчать, що смертельний токсин сибірської виразки блокує різні види болю у мишей. Бактерія *Bacillus anthracis* має моторошну репутацію та навіть використовувалась як біологічна зброя. Збудник сибірки викликає серйозні інфекції легенів і руйнівні, хоча й безболісні, ураження шкіри у худоби та людей. За даними дослідження, цей специфічний токсин сибірської виразки впливає на зміну сигналізації в клітинах, що сприймають біль, і при цілеспрямованій доставці в нейрони центральної та периферичної нервової системи може зумовити зменшення його вираженості.

Отримані результати можуть допомогти розробити терапію, яка вибірково спрямована на клітини, що сприймають біль, без широкого системного впливу на кшталт опіоїдів та інших знеболювальних засобів. На думку дослідників, молекулярна платформа з використанням бактеріального токсину для доставки речовин у нейрони та модуляції їхньої функції є новим способом спрямування на нейрони, що опосередковують біль.

«Потреба в розширенні поточного терапевтичного арсеналу для лікування болю залишається гострою. Опіоїди є найефективнішими знеболювальними засобами, але вони спричиняють небезпечні побічні ефекти, зокрема, змінюють систему винагороди мозку, що викликає сильну залежність, а також пригнічують дихання, що може бути фатальним. Отже, існує велика клінічна потреба у розробленні неопіоїдних методів купірування болю, які не викликають звикання, – зазначає перша авторка дослідження Ніколь Янг. – Наші спроби показують, що однією з таких стратегій, принаймні експериментальних, може бути специфічне спрямування на больові нейрони за допомогою бактеріального токсину сибірки».

Водночас дослідники попереджають, що наразі цей підхід залишається суто експериментальним і все ще потребує перевірки та додаткового доопрацювання в інших дослідженнях у тварин і, зрештою, людей.

https://www.sciencedaily.com/releases/2021/12/211220120629.htm.

Більше не означає краще: надмірна кількість вітаміну D не впливає на ризик розвитку раку або серцево-судинних захворювань

Згідно з даними нового рандомізованого контрольованого дослідження, додаткове вживання вітаміну D не вплинуло на захворюваність на рак або серйозні серцево-судинні події у літніх людей, які переважно вже мали його достатній рівень.

Попередні результати дослідження показали, що недостатність вітаміну D пов'язана із вищим ризиком розвитку майже всіх захворювань. Докази про переваги додаткового вживання вітаміну D залишаються обмеженими: у трьох метааналізах, опублікованих у 2019 р., було повідомлено про постійне та значне зниження смертності від раку на 13% в осіб, які додатково отримували вітамін D.

У новому дослідженні вчені з Університету Східної Фінляндії оцінили вплив додаткового вживання вітаміну D_3 на розвиток раку та серцево-судинних захворювань у когорті 2495 здорових учасників віком від 60 років і старших. Дослідники не виявили жодних відмінностей у захворюваності на рак, серцево-судинну патологію та загальній смертності протягом 5 років між групами учасників, випадковим чином розподілених для прийому вітаміну D_3 у дозі 1600 МО/добу (40 мкг/добу), 3200 МО/добу (80 мкг/добу) або плацебо.

Водночас на результати, які було опубліковано в American Journal of Clinical Nutrition, може вплинути той факт, що більшість учасників мали достатній рівень вітаміну D на початковому етапі і, таким чином, під час дослідження отримували дози, вищі за рекомендовані. Автори зауважують, що мала кількість осіб із низькою концентрацією вітаміну D стала для них несподіванкою, але це, ймовірно, відображає досить успішну політику збагачення їжі вітаміном D у Фінляндії. Тож майбутні дослідження мають бути зосереджені на залученні учасників із низьким рівнем вітаміну D.

https://www.medscape.com/viewarticle/966333?src=.

Ще більше новин на спеціалізованому медичному порталі

Health-ua.com
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ

Імунотерапія недрібноклітинного раку легені у монорежимі: нові досягнення

Одним із перспективних напрямів підвищення результативності лікування пацієнтів з онкологічними захворюваннями є застосування імунотерапії, ефективність і профіль безпеки якої продовжують вивчати. З метою ознайомлення онкологів з актуальною інформацією про роль імунотерапії у лікуванні злоякісних новоутворень було створено Школу імуноонкології ImmunoHub. У межах цього проєкту кращі спеціалісти кожні два тижні протягом 6 місяців будуть ділитися власним досвідом, обговорювати сучасні рекомендації з лікування онкологічних захворювань різних локалізацій. Окремий блок проєкту був присвячений раку легені (РЛ), а саме – діагностиці та стадіюванню РЛ і значенню імунотерапії при недрібноклітинному РЛ (НДРЛ).

Завідувач відділення пухлин легень та середостіння Національного інституту раку (м. Київ), кандидат медичних наук Богдан Онуфрійович Борисюк розповів про діагностику та стадіювання РЛ.

– За даними GLOBOCAN (2020), РЛ є провідною причиною смерті від злоякісних новоутворень у чоловіків і посідає друге місце у структурі онкологічної захворюваності у світі незалежно від статі. Згідно з даними Національного канцер-реєстру України, у 2019 р. на РЛ (а також рак трахеї, бронхів) захворіли 12 720 осіб, із яких 10 126 – чоловіки та 2594 – жінки. При цьому на момент звернення за медичною допомогою частка хворих на РЛ III та IV стадії складала 74%.

Найпоширеніша причина РЛ – тривалий вплив тютюнового диму, однак факторами підвищеного ризику розвитку захворювання також є наявність генетичної схильності у поєднанні з впливом шкідливих чинників зовнішнього середовища.

Найчастішими симптомами РЛ є кашель, який погано піддається лікуванню, з відходженням мокротиння червоно-коричневого кольору, біль у грудях, що посилюється при глибокому дихання, кашлі, сміху, наявність хрипів, втрата маси тіла, задишка, постійна втома або слабкість. При поширеному пухлинному процесі у пацієнтів можуть виникати позалегеневі симптоми.

Діагностика РЛ полягає у верифікації діагнозу за допомогою морфологічного методу, визначенні поширеності пухлинного процесу та встановленні стадії раку. Варто також приділяти увагу скринінгу та ранній діагностиці РЛ в осіб віком старше 50 років з 20-річним стажем куріння, які продовжують або кинули курити протягом останніх 15 років, пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень, туберкульозом, осіб, котрі працюють у шкідливих умовах чи мають контакт із радіоактивним випромінюванням. Стандартним методом скринінгу РЛ є низькодозова комп'ютерна томографія (КТ).

Для візуалізації пухлини рекомендовано проводити КТ чи позитронно-емісійну томографію. Магнітно-резонансна томографія (МРТ) є допоміжним методом діагностики, однак виконання МРТ головного мозку обов'язкове при дрібноклітинному раку легені та НДРЛ IIB-IV стадії. Основним методом візуалізації вторинного ураження кісток є остеосцинтиграфія (сканування кісток).

Морфологічна верифікація раку передбачає взяття інформативних зразків матеріалу з первинної пухлини, метастазу або лімфатичного вузла для цитологічного, гістологічного, імуногістологічного, генетичного досліджень. Біопсію необхідно виконувати в найбільш клінічно значущому місці. Морфологічна верифікація обов'язкова для вибору тактики лікування й оцінювання прогнозу для кожного хворого.

Швидким, доступним та інформативним методом діагностики є цитологічне дослідження, що має перевагу за відсутності можливості очікувати гістологічного висновку. Однак, гістологічне дослідження залишається обов'язковим методом вивчення біопсійного й операційного матеріалу, що дозволяє визначити тип пухлини, стан лімфатичних вузлів (ЛВ), ступінь диференціації пухлини, а також оцінити ефективність проведеної в неоад'ювантному режимі поліхіміотерапії.

Одним із найсучасніших методів диференційної діагностики онкологічних захворювань є імуногістохімічне дослідження, яке дає змогу визначити гістогенез пухлини на клітинному рівні, оцінити біологічний потенціал пухлинних клітин, темп росту, прогноз і відповідь на хіміо- та гормональну терапію. За допомогою цього методу можна визначити ступінь експресії ліганду білка програмованої клітинної смерті 1 (PD-L1), що необхідно для призначення імунотерапії.

Використовують також інвазивні методи діагностики РЛ, до яких належать трансторакальна біопсія, трансбронхіальна біопсія й оперативні методи (резекційна біопсія). Трансторакальне дослідження можна проводити шляхом товстоголкової чи тонкоголкової біопсії, діагностична цінність цього методу у виявленні злоякісних пухлин складає 90-95%, а доброякісних – 60-65%. Методами трансбронхіальної біопсії є стандартна бронхоскопія із щипцевою біопсією та ендобронхіальна ультразвукова трансбронхіальна аспіраційна біопсія (EBUS). До методів резекційної біопсії належать медіастиноскопія (для оцінки статусу ЛВ), торакоскопія та торакотомія.

З метою правильного трактування результатів лікування пацієнтів з РЛ із подальшим прогнозуванням перебігу хвороби та виживаності варто проводити стадіювання злоякісної пухлини, що дозволяє оцінити поширеність пухлинного процесу за допомогою доступних діагностичних методів та інтерпретувати отримані дані за системою TNM.

У світі використовується класифікація TNM 8-го перегляду (2018), а в Україні – 6-го перегляду, між цими редакціями наявні певні відмінності. У новій класифікації точки розподілу при стадіюванні за символом T збережені з 7-ї редакції (2, 3, 5 та 7 см) із додаванням нових точок – 1 та 4 см, у результаті чого були створені нові категорії T, а інші – перерозподілені. Крім того, пухлини, які проростають у діафрагму, були класифіковані як T4, а пухлини на відстані менш ніж 2 см від кіля трахеї без її інвазії та без обструктивного пневмоніту, ателектазу легені, – як T2. Категорія M1b була перерозподілена для опису олігометастатичних випадків і випадків наявності численних метастазів у віддалених органах/тканинах, для яких передбачається категорія M1c.

Таким чином, діагностика та стадіювання РЛ є важливими етапами на шляху вибору оптимальної терапії.

Клінічний онколог, хіміотерапевт Лікарні ізраїльської онкології LISOD (м. Київ) Андрій Вікторович Саулов розповів про роль імунотерапії у лікуванні НДРЛ.

– Протягом останніх 10 років, з моменту впровадження імунотерапії у світову онкологічну практику, з'явилася можливість подовжити тривалість ремісії та збільшити загальну виживаність (ЗВ) пацієнтів з РЛ. Профіль безпеки імунних препаратів характеризується кращою переносимістю, відсутністю алопеції порівняно з хіміотерапією. Імунотерапія в окремих пацієнтів забезпечує стійкий ефект, який зберігається протягом багатьох років, проте у деяких хворих відмічається імунорезистентність, що не дозволяє отримати бажану відповідь на лікування.

Серед імунопрепаратів виділяють анти-PD-1 (пембролізумаб, ніволумаб) та анти-PD-L1 препарати (атезолізумаб, дурвалумаб та авелумаб; Chen et al., 2012; Yang et al., 2011).

У контексті розгляду цих груп лікарських засобів особливу увагу приділяють пембролізумабу. Він уперше був схвалений Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США у жовтні 2016 р. для лікування пацієнтів з експресією PD-L1 ≥50% та плоскоклітинною/неплоскоклітинною карциномою легені, а у 2018 р. – хворих на неплоскоклітинну карциному легені, незалежно від експресії PD-L1 (M. Reck et al., 2014; L. Gandhi et al., 2018). Сьогодні пембролізумаб є опціональним стандартом лікування поширеного НДРЛ на підставі результатів актуальних досліджень: KEYNOTE-010, KEYNOTE-024, KEYNOTE-189, KEYNOTE-407 та KEYNOTE-042. Тривають також окремі клінічні дослідження з вивчення ефективності пембролізумабу при ранньому та місцево-поширеному НДРЛ у пацієнтів із резектабельними та нерезектабельними пухлинами. Зокрема, дані J. Remon та співавт. (2017) свідчать про те, що застосування неоад'ювантної або ад'ювантної імунотерапії при резектабельній пухлині дозволяє досягти вищої частоти повної відповіді на лікування порівняно з хіміотерапією. Ці дослідники також показали, що при нерезектабельній пухлині й отриманні хворими поєднаної хіміо- та променевої терапії тільки при застосуванні дурвалумабу порівняно з плацебо відмічалася вища 5-річна безрецидивна виживаність.

Ефективність пембролізумабу і плацебо у пацієнтів з IV стадією НДРЛ та високим рівнем експресії PD-L1 порівнювали у рандомізованому клінічному дослідженні III фази KEYNOTE-024. У ньому взяли участь хворі з раніше не лікованим НДРЛ IV стадії та експресією PD-L1 за шкалою пропорції пухлини (Tumor Proportion Score, TPS) ≥50%, функціональним статусом 0-1 за ECOG, відсутністю *EGFR*-мутацій чи *ALK*-транслокацій, нелікованих метастазів у головному мозку та аутоімунних захворювань, які потребували системного лікування. Пацієнтів (n=305) було рандомізовано у співвідношенні 1:1 у групи пембролізумабу та стандартної хіміотерапії (в якій у разі прогресування захворювання після 4-6 циклів хворим рекомендували перехід на прийом пембролізумабу протягом подальших 2 років).

У результаті встановлено, що медіана ЗВ складала 30,0 міс (95% довірчий інтервал – ДІ – 18,3 – не досягнуто) у групі пембролізумабу та 14,2 міс (95% ДІ 9,8-19,0) у групі хіміотерапії (відношення ризиків 0,63; 95% ДІ 0,47-0,86; p=0,002). 12-місячна ЗВ у групах пембролізумабу та хіміотерапії складала 70,3 та 54,8%, а 24-місячна – 51,5 та 34,5% відповідно. Перевага застосування пембролізумабу порівняно з хіміотерапією щодо ЗВ відмічалася у всіх підгрупах. Ефективність імунотерапії була нижчою у підгрупі кросоверу (переходу зі стандартної хіміотерапії на пембролізумаб при прогресуванні захворювання) – 12-місячна ЗВ склала 40,3%, а в групі пембролізумабу – 70,3%. Крім того, застосування пембролізумабу (препарату **Кітруда®**) у монорежимі характеризувалося вищою виживаністю без прогресування та частотою об'єктивної відповіді (ЧОВ), ніж хіміотерапія.

Результати дослідження свідчать про пріоритетність імунотерапії щодо ЗВ у пацієнтів із метастатичним НДРЛ і високим рівнем експресії PD-L1. За оновленими даними, медіана ЗВ склала 26,3 міс у групі пембролізумабу проти 13,4 міс у групі хіміотерапії, а 5-річна ЗВ – 31,9 та 16,3% відповідно. Підвищення ЗВ спостерігалося, незважаючи на перехід 66% пацієнтів з хіміотерапії на терапію будь-яким з імунопрепаратів (анти-PD-1/PD-L1). Крім того, у 39 пацієнтів, які закінчили 2-річний курс лікування пембролізумабом, 5-річна виживаність склала 81,4%, при цьому майже половина хворих у цій підгрупі були живі та через 5 років від початку лікування препаратом **Кітруда®** не мали ознак прогресування захворювання (M. Reck et al., 2016; 2019).

У другій доповіді **Андрій Вікторович Саулов** розповів про результати клінічних досліджень щодо ефективності пембролізумабу у монорежимі при НДРЛ.

– У відкритому клінічному дослідженні III фази KEYNOTE-042 вивчали ефективність пембролізумабу

та хіміотерапії на основі препаратів платини (комбінацій паклітакселу з карбоплатином або карбоплатину з пеметрекседом) у 1-й лінії терапії поширеного/метастатичного НДРЛ з різним рівнем експресії PD-L1. Критеріями включення в дослідження були наявність раніше не лікованого місцево-поширеного або метастатичного НДРЛ без *EGFR*-мутації або *ALK*-транслокації, функціональний статус за ECOG 0 або 1, наявність експресії PD-L1 (за TPS) ≥1%, відсутність нелікованих метастазів у головному мозку та пневмоніту, лікування якого потребує призначення кортикостероїдів. У результаті було встановлено переваги застосування пембролізумабу порівняно з хіміотерапією в усіх підгрупах; краща відповідь на пембролізумаб відмічалася в пацієнтів з плоскоклітинним раком, курців та учасників з місцево-поширеним НДРЛ (G. Lopes et al., 2018).

Оновлені дані свідчать про те, що 5-річна ЗВ у пацієнтів з НДРЛ й експресією PD-L1 (за TPS) ≥50; ≥20 та ≥1% у групі пембролізумабу складала 21,9; 19,4 та 16,6% проти 9,8; 10,1 та 8,5% у групі хіміотерапії. Вища ЗВ у групі пембролізумабу через 12, 24 та 60 міс відмічалася у пацієнтів із високим ступенем експресії PD-L1 (за TPS) ≥50% (G. de Castro et al., 2021).

Найвища ЧОВ зафіксована у групі пембролізумабу при рівні експресії PD-L1 (за TPS) ≥50% – 39,5%, а у групі хіміотерапії – 32,0%. У пацієнтів групи пембролізумабу з рівнем експресії PD-L1 (за TPS) ≥20 та ≥1% ЧОВ складала 33,4 та 27,3%, а групи хіміотерапії – 28,9 та 26,5% відповідно (G. Lopes et al., 2018).

При оцінюванні профілю токсичності встановлено, що небажані явища (НЯ) 3-5 ступенів виникали у 41,8% хворих, які отримували хіміотерапію, та 18,9% пацієнтів групи пембролізумабу, що свідчить про більш виражену токсичність хіміотерапевтичних препаратів. У групі пембролізумабу найчастіше (у 10,8% пацієнтів) фіксували зниження функції щитоподібної залози. Слід зазначити, що розвиток імунно-опосередкованого пневмоніту, гепатиту, коліту, нефриту може вплинути на переносимість лікування та подальше його припинення (G. de Castro et al., 2021).

Оновлені 5-річні дані щодо ефективності монотерапії препаратом **Кітруда®** свідчать про стійке та тривале збільшення виживаності та стійку відповідь у пацієнтів із поширеним НДРЛ та експресією PD-L1 (за TPS) ≥1%. Величина покращення виживаності відповідала такій у первинному аналізі (вперше представлений на конгресі ASCO-2018). У 102 пацієнтів, які завершили 35 циклів лікування препаратом **Кітруда®**, 4-річна ЗВ склала 61,8%. Оновлені дані свідчать про безпеку тривалого лікування пембролізумабом у пацієнтів з метастатичним НДРЛ, оскільки НЯ 3-5 ступенів відмічалися рідше, ніж у групі хіміотерапії (у 31,2 та у 53,3% випадків відповідно; G. de Casto et al., 2021).

Згідно з рекомендаціями Національної онкологічної мережі США, пріоритетними препаратами у лікуванні НДРЛ з експресією PD-L1 ≥1-49% є поєднання хіміо- й імунотерапії (при аденокарциномі – карбоплатину чи цисплатину з пеметрекседом і пембролізумабом, при плоскоклітинному раку – карбоплатину з паклітакселом чи зв'язаним з альбуміном паклітакселом і пембролізумабом). Монотерапію пембролізумабом можна застосовувати тільки в окремих групах хворих.

Вивчення ефективності поєднання пембролізумабу з хіміопроменевою терапією у пацієнтів з неоперабельним місцево-поширеним НДРЛ III стадії проводилося у клінічному дослідженні II фази KEYNOTE-799. У дослідження були включені раніше не ліковані пацієнти з неоперабельним НДРЛ і патологічно/рентгенологічно підтвердженими стадіями IIIA/IIIB/IIIC, задовільним статусом за ECOG і функцією легень, задокументованою відсутністю імуносупресивного лікування протягом останніх 7 днів. Оцінку захворювання проводили за Критеріями оцінки відповіді при солідних пухлинах (RECIST, версія 1.1). Усіх учасників (n=216) було розподілено у 2 групи: групу A, в якій хворим на плоскоклітинний і неплоскоклітинний НДРЛ призначали комбінацію пембролізумабу з паклітакселом і карбоплатином, та групу B, в якій учасники з неплоскоклітинним НДРЛ отримували пембролізумаб із пеметрекседом і цисплатином у 1-му циклі. У 2-3-му циклах пацієнтам обох груп до попереднього лікування додавали променеву терапію з подальшим переходом на підтримуючу терапію пембролізумабом у 4-17-му циклах.

ЧОВ у групах A та B не відрізнялася і складала 70,5 та 70,6% відповідно. Вища ЧОВ відмічалася при вищому рівні експресії PD-L1. Середня тривалість відповіді не була досягнута, але у 79,7% пацієнтів групи A та 75,6% – групи B отримано відповідь на терапію при спостереженні протягом 1 року та більше. 12-місячна ЗВ у групі A становила 81,2%, у групі B – 88%, тобто була вищою у пацієнтів, які отримували пембролізумаб у поєднанні з пеметрекседом і цисплатином. Пневмоніт 3 ступеня та вище розвинувся у 9 (8,0%) пацієнтів зі 112 групи A та 7 (6,9%) зі 102 – групи B. НЯ 3-5 ступеня, пов'язані з лікуванням, виникали у 72 (64,3%) хворих зі 112 та 51 (50,0%) зі 102 відповідно, тобто вища кількість ускладнень відмічалася у пацієнтів, які отримували пембролізумаб з паклітакселом і карбоплатином (S.K. Jabbour et al., 2021).

Таким чином, у пацієнтів з метастатичним НДРЛ імунотерапія пембролізумабом з хіміотерапією або без неї вірогідно збільшувала виживаність і характеризувалася кращим профілем безпеки у 1-й лінії, ніж лише хіміотерапія.

Завідувачка відділення хіміотерапії Центру міжнародних клінічних досліджень (м. Дніпро), кандидат медичних наук Наталія Григорівна Уржумова представила цікаві клінічні випадки із клінічного дослідження KEYNOTE-042.

Клінічний випадок 1

Пацієнт, 1962 р.н.

Діагноз – периферичний недрібноклітинний рак верхньої частки правої легені, T2N3M1 (ліва легеня), G3, клінічна група 2.

Перші прояви захворювання з'явилися у березні 2016 р. – втома та задишка. Хворому 04.03.2016 було виконано ультразвукове дослідження вен нижніх кінцівок, за даними якого встановлено тромбоз підшкірних вен обох кінцівок. При проведенні КТ органів грудної клітки та черевної порожнини 09.03.2016 виявлено вогнище S2 правої легені 36×30×19 мм, збільшення множинних ЛВ середостіння, група верхніх і нижніх паратрахеальних 11×12; 19×23; 30×44 мм, аорто-пульмональних 16×12; 17×16 мм, парааортальних 17×11; 12×11 мм і конгломерат ЛВ 39×36 мм у ділянці біфуркації легеневої артерії. У лівій легені в S8 субплеврально наявне вогнище 12×11 мм.

Верифікацію діагнозу проводили шляхом виконання торакотомії справа, атипової резекції верхньої частки справа, біопсії ЛВ переднього середостіння з перев'язуванням великих підшкірних вен за Трояновим (24.03.2016). Патогістологічно було підтверджено аденокарциному G2-G3 з полями позаклітинного слизоутворення та метастазами у ЛВ. Хворого було направлено у Центр клінічних досліджень.

У рамках клінічного дослідження пацієнт пройшов тестування, у результаті якого не було виявлено *ALK*-транслокації чи *EGFR*-мутації, проте підтверджено позитивний PD-L1 статус.

За даними КТ від 05.05.2016 вогнища були розподілені за критеріями RECIST 1.1 на маркерні (біфуркаційний лімфатичний вузол 24 мм, паратрахеальний лімфатичний вузол справа 25 мм, ліва легеня S5 13 мм; у сумі 62 мм) та немаркерні вогнища (трахеобронхіальний лімфатичний вузол 21 мм, лімфатичний вузол аорто-пульмонального вікна 18 мм, парааортальний лімфатичний вузол 15 мм, множинні ЛВ середостіння до 10 мм). Під спостереженням залишалася культя легені після атипової резекції верхньої частки 58×46 мм.

Хворому 11.05.2016 було призначено 1-шу лінію спеціального лікування – інфузію пембролізумабу у дозі 200 мг внутрішньовенно краплинно 1 раз на 21 день.

Вже на 9-му тижні терапії часткова відповідь складала 40,3%, у ході лікування вона покращувалася та на 57-му тижні становила 82,3% за рахунок маркерних і немаркерних вогнищ. Повна відповідь на терапію з боку перших трьох немаркерних вогнищ відмічалася з 18-го тижня, з боку четвертого вогнища – з 36-го тижня з подальшим зменшенням розмірів культі під час лікування.

Пацієнт завершив терапію 05.07.2018 та отримав 35 курсів монотерапії пембролізумабом.

Протягом періоду спостереження зі 117-го (06.08.2018) по 285-й тиждень (04.11.2021) зберігалася часткова відповідь з боку маркерних вогнищ, повна – немаркерних. Культя зменшилася до 12 мм.

З НЯ у пацієнта відмічався гіпотиреоз 1 ступеня, який розвинувся на 16-му циклі терапії (вміст тиреотропного гормону (ТТГ) – 6,5 мкМО/мл, T_3 вільного, T_4 вільного – у нормі) без клінічних проявів захворювання. На 17-му циклі виявлено зміни в тиреоїдній панелі (рівень ТТГ – 21 мкМО/мл, T_3 вільного, T_4 вільного – знижені), проте клінічних проявів не спостерігалося. Було рекомендовано утриматися від введення пембролізумабу до нормалізації показників тиреоїдної панелі й отримувати замісну терапію L-тироксином з титруванням дози від 25 до 100 мкг на добу під контролем ТТГ. Перерва у лікуванні становила 7 тижнів. Часткова відповідь за даними КТ зберігалася. З моменту припинення імунотерапії 07.2018 гіпотиреоз у пацієнта утримувався, тому йому було рекомендовано продовжити прийом L-тироксину у дозі 150 мкг з метою замісної терапії (тиреоїдна панель у нормі).

Клінічний випадок 2

Пацієнт, 1965 р.н.

Діагноз – периферичний недрібноклітинний рак верхньої частки правої легені T4N2M1 (легені, плевра, печінка, пахвові ЛВ зліва) G3, клінічна група 2.

Пацієнтів хворів із січня 2016 р., з моменту появи помірної втоми, сухого кашлю і вираженої задишки. При проведенні КТ органів грудної клітки та черевної порожнини у лютому 2016 р. в S2 правої легені виявлено вогнище 25×30 см, ЛВ середостіння не збільшені, відмічалися множинні дрібні вогнища в лівій легені.

Діагноз верифікували шляхом проведення 04.03.2016 торакотомії справа, атипової резекції нижньої частки правої легені. Патогістологічно підтверджено наявність аденокарциноми G2. Хворого було направлено у Центр клінічних досліджень. Пацієнту було виконано тестування, в результаті якого не виявлено *ALK*-транслокації чи *EGFR*-мутації, проте встановлено позитивний PD-L1 статус.

Вогнища на КТ від 31.03.2016 були розподілені за критеріями RECIST 1.1. на маркерні (легеня справа в S2 31 мм, в S10 17 мм, вогнище на плеврі № 1 35 мм, вогнище на плеврі № 2 12 мм, біфуркаційний лімфатичний вузол 18 мм, печінка S7 22 мм; у сумі 135 мм) та немаркерні (множинні вогнища обох легень 3-10 мм, права легеня S10 16 мм, парааортальний лімфатичний вузол 12 мм, пахвовий лімфатичний вузол зліва 12 мм, печінка S8 8 мм).

Першу лінію спеціального лікування – інфузію пембролізумабу у дозі 200 мг внутрішньовенно краплинно було розпочато 05.04.2016. Хворий завершив курс імунотерапії 19.07.2018, пройшовши 35 циклів.

У динаміці лікування з 9-го по 105-й тиждень відмічалося зменшення пухлинного навантаження (часткова відповідь складала від 21,5 до 45,9%). Проте на 129-му тижні (26.09.2018) прийому пембролізумабу у хворого зафіксовано прогресування захворювання, підтверджене через 2 міс (15.11.2018). 13.11.2018 хворий продовжив імунотерапію пембролізумабом через прогресування, що допускалося у цьому дослідженні.

Пацієнту проводили КТ 1 раз на 9 тижнів протягом 36 тижнів, потім – 1 раз на 12 тижнів. На 142-му тижні участі у дослідженні за даними КТ вогнища були без динаміки, настала стабілізація захворювання, яка відмічалася на 151-му та 169-му тижнях. Пацієнт отримав 17 циклів імунотерапії (до 25.10.2019).

При проведенні КТ від 15.11.2019 зафіксовано прогресування захворювання за рахунок маркерних і немаркерних вогнищ. Проте нових скарг і клінічних ознак не виявлено. Функціональний статус за ECOG складав 1. Хворий припинив прийом імунопрепарату та 2-гу лінію терапії не отримував.

З НЯ розвинувся імунно-опосередкований гіпотиреоз 2 ступеня, з приводу чого з жовтня 2019 р. хворий отримував замісну терапію L-тироксином у дозі 100 мкг. Пацієнт помер 27.12.2020 р. Період без лікування склав 14 міс, ЗВ становила 57 міс (4,5 року). Отже, незважаючи на прогресування захворювання, імунотерапія сприяла подовженню виживаності пацієнта.

Таким чином, Школа імуноонкології ImmunoHub є корисним проєктом, що дасть змогу покращити обізнаність лікарів у фахових питаннях і завдяки цьому підвищити якість лікування пацієнтів.

Підготувала ***Ірина Неміш***

KISQALI
ribociclib

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 III 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

КІСКАЛІ (KISQALI)
Склад: *діюча речовина:* рибоциклib; 1 таблетка містить рибоциклібу сукцинат, що еквівалентно рибоциклібу 200 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Код АТХ L01X E42. **Клінічні характеристики.** ***Показання.*** Кіскалі показаний у комбінації з інгібітором ароматази або фулвестрантом для лікування жінок з місцево-поширеним або метастатичним раком молочної залози з позитивним статусом HR (рецепторів гормонів) та негативним статусом HER2 (рецептора епідермального фактора росту людини 2 типу) як початкова ендокринна терапія або для лікування жінок, які попередньо отримували ендокринну терапію. У жінок в пременопаузі або перименопаузі ендокринну терапію слід проводити у комбінації з агоністом лютеїнізуючого гормону рилізинг-гормону (ЛГРГ). ***Протипоказання.*** Підвищена чутливість до діючої речовини або до арахісу, сої чи до будь-якої допоміжної речовини препарату. ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.*** Має потенціал пригнічувати активність препаратів-транспортерів P-gp, BCRP, OATP1B1/1B3, OCT1, OCT2, MATE1 та BSEP. Рекомендується дотримуватися обережності та проводити моніторинг щодо проявів токсичності протягом одночасного лікування чутливими субстратами цих транспортерів, які мають вузький терапевтичний індекс. ***Особливості застосування.*** Нейтропенія. Залежно від ступеня тяжкості нейтропенії лікування препаратом Кіскалі може потребувати тимчасового переривання, зниження дози або припинення. Гепатобіліарна токсичність. Перед початком лікування препаратом Кіскалі слід провести функціональні печінкові проби; контролювати функцію печінки. Подовження інтервалу QT. Не рекомендується застосовувати препарат Кіскалі у комбінації з тамоксифеном. Перед початком лікування слід провести ЕКГ. Тяжкі шкірні реакції. Повідомлялося про токсичний епідермальний некроліз. Рибоцикліб може взаємодіяти з лікарськими засобами, які метаболізуються за участю CYP3A4, що може призвести до підвищення концентрації субстратів CYP3A4 у сироватці крові. Жінкам репродуктивного віку слід рекомендувати використовувати ефективні методи контрацепції протягом лікування препаратом Кіскалі та щонайменше 21 день після отримання останньої дози препарату. Застосування у період вагітності або годування груддю. Препарат Кіскалі не рекомендується застосовувати у період вагітності та жінкам репродуктивного віку, які не використовують засоби контрацепції. Пацієнткам, які отримують препарат Кіскалі, не слід годувати груддю протягом щонайменше 21 дня після отримання останньої дози. Пацієнти літнього віку. 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 рибоциклібу 1 раз на добу протягом 21 дня поспіль із подальшою 7-денною перервою, що складатиме повний цикл 28 днів. Лікування слід продовжувати доти, доки зберігається клінічна ефективність терапії або до появи неприйнятної токсичності. Препарат Кіскалі слід застосовувати у комбінації з летрозолом у дозі 2,5 мг або іншим інгібітором ароматази, або з фулвестрантом у дозі 500 мг. При застосуванні препарату Кіскалі у комбінації з інгібітором ароматази інгібітор ароматази слід застосовувати перорально 1 раз на добу безперервно протягом 28-денного циклу. При застосуванні препарату Кіскалі у комбінації з фулвестрантом фулвестрант вводять внутрішньом'язово у 1-й, 15-й і 29-й дні, а потім – 1 раз на місяць. Лікування жінок у пре- та перименопаузальний період схваленими комбінаціями з препаратом Кіскалі повинно також включати агоністи ЛГРГ відповідно до місцевих стандартів клінічної практики. Препарат Кіскалі можна застосовувати незалежно від прийому їжі. 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 КІСКАЛІ.**
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 D.J. 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 КІСКАЛІ® зазначали покращення якості життя без попередньої ГТ, у групі плацебо — погіршення. Істотних розбіжностей медіани ЧДП загального стану здоров'я / якості життя на >10% не зазначали (ВР = 0,759 (95% ДІ: 0,561-1,028)). Під час прогресування захворювання або завершення лікування загальна якість життя без попередньої ГТ погіршилася в обох групах.

MONALEESA-3: **Перша лінія терапії** (de novo або прогресування > 12 міс після завершення (нео)ад'ювантної ГТ). **Друга лінія терапії** (1 попередня лінія ГТ для лікування мРМЗ) і **застосування в пацієнтів із рецидивом на фоні ад'ювантної терапії** (прогресування <12 міс без ГТ для лікування мРМЗ). Під час лікування якість життя зберігалася від початку лікування та була подібною в обох групах. Істотних розбіжностей медіани ЧДП загального стану здоров'я / якості життя на >10% не зазначали (ВР = 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 (ВР = 0,944 (95% ДІ: 0,720-1,237)). Під час прогресування захворювання або завершення лікування загальна якість життя погіршилася в обох групах.

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

Ця інформація призначена виключно для фахівців сфери охорони здоров'я. Зміст цих матеріалів, на момент їх підготовки, є достовірним. Дані про конкурентну продукцію засновані на інформації, яка наявна у відкритому доступі. Ця інформація підлягає розповсюдженню в місцях проведення медичних та/або фармацевтичних виставок, семінарів, конференцій та інших схожих заходів, або прямій (безпосередній) передачі професіоналам сфери охорони здоров'я. Розповсюдження інформації будь-якими іншими способами, що надають доступ до неї невизначеному колу осіб (широкій громадськості), заборонено. Матеріал підготовлено у відповідності до вимог локального законодавства, а також внутрішньої політики та процедур груп компаній «Новартіс».
Зображення не є зображенням реального пацієнта.

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

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

UA/KIS/09.2021/9/298355

NOVARTIS

Нове в терапії раку грудної залози: підсумки 2021 року в Україні

15 грудня відбулася Всеукраїнська конференція з міжнародною участю «Нове в терапії раку молочної залози: підсумки 2021 року в Україні». Під час заходу розглянуто доступні в Україні варіанти сучасної терапії люмінального, HER2-позитивного (з експресією рецепторів 2 типу людського епідермального фактора росту) та потрійного негативного раку грудної залози (РГЗ), що ґрунтуються на сучасних міжнародних рекомендаціях.

Роль інгібіторів циклінів у терапії естроген-рецепторпозитивного (ER+)/HER/2- метастатичного РГЗ висвітлив **експерт МОЗ України за спеціальністю «Онкологія», завідувач кафедри онкології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», доктор медичних наук, професор Олексій Олексійович Ковальов.**

– 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 становить приблизно 5-10% у хворих із I стадією, 15-20% – з II стадією та 50% – із III стадією раку. У 5-10% повторно діагностованих випадків метастатичного РГЗ має місце захворювання *de novo*.

РГЗ – гетерогенна з молекулярно-генетичної точки зору пухлина, що було продемонстровано Charles M. Perou та співавт., які у 2000 р. запропонували першу молекулярно-генетичну класифікацію РГЗ. Окрім цього, під час прогресування ER+ РГЗ може змінювати свої біологічні характеристики.

Актуальною проблемою залишається розвиток гормонорезистентності у пацієнток з РГЗ. Серед основних причин гормонорезистентності варто виділити порушення регуляції клітинного циклу й активацію сигнального шляху мішені рапаміцину ссавців (mTOR). Генетичні аномалії та активація шляху PI3K-AKT-MPM при люмінальному РГЗ зустрічаються в 30-40% випадків. На сьогодні відомі щонайменше 33 мутації *mTOR*, які відповідають за проліферацію.

Цикліни – внутрішньоклітинні білки, які відіграють ключову роль в управлінні поділом клітини. Цикліни активуються факторами росту й естрогенами, утворюють комплекси з циклінзалежними кіназами (CDK 4 і 6) та активують їх. Активований комплекс циклін D1/CDK 4/6 фосфорилює білок Rb (супресор), що стимулює прогресію клітинного циклу та перехід клітини із фази G1 у фазу S (C. Bai et al., 1994). Після відкриття цикліни стали мішенню для протипухлинної терапії. Так, механізм дії інгібіторів CDK 4/6 (iCDK 4/6) полягає у зупинці клітини у фазі G1, інгібуванні Rb, епітеліально-мезенхімального переходу та проліферації, модуляції імунної системи (за рахунок продукції інтерферону III, зниження проліферації Treg та стимуляції проліферації NK), а також синергічній протипухлинній активності з інгібіторами фосфоінозитид-3-кінази (PI3K; D. Fry, P. Toogood, 2014).

П'ять великих рандомізованих досліджень, а саме PALOMA-2 (R.S. Finn et al., 2016), MONALEESA-2, -3, -7 (G.N. Hortobagyi et al., 2018; D.J. Slamon et al., 2019; D. Tripathy et al., 2018) та MONARCH (Johnston et al., 2019), змінили парадигму лікування хворих з ER+/HER2- РГЗ. Особливістю дослідження PALOMA-2 стало проведення підгрупового аналізу та вивчення ефективності досліджуваних препаратів у 2-й лінії терапії, тоді як відмінністю дослідження MONALEESA-2 було залучення жінок у пременопаузі.

У дослідженні MONALEESA-2, яке включало 668 раніше не лікованих пацієнток у постменопаузі із HR+/HER2- РГЗ, порівнювали 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 цей показник дорівнював 16,0 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.

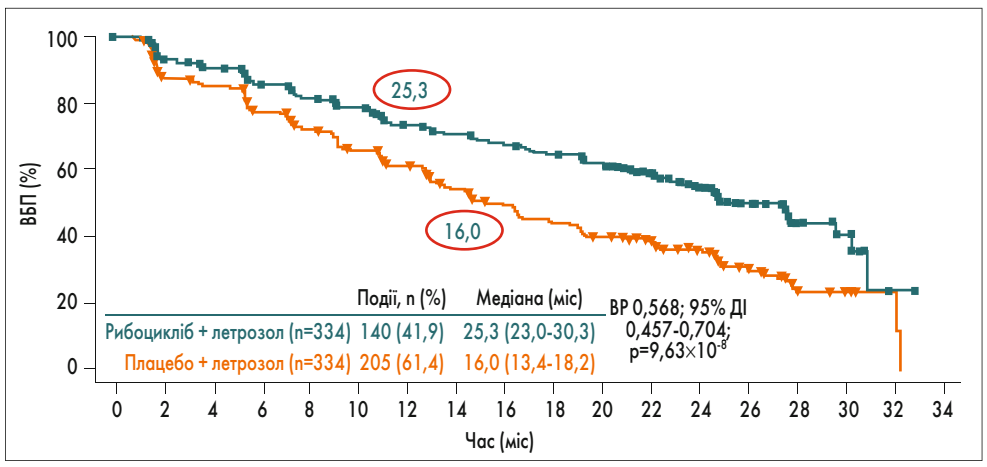


Рис. 1. Розрахунок ВБП за оцінкою дослідника методом Каплана – Маєра у дослідженні MONALEESA-2

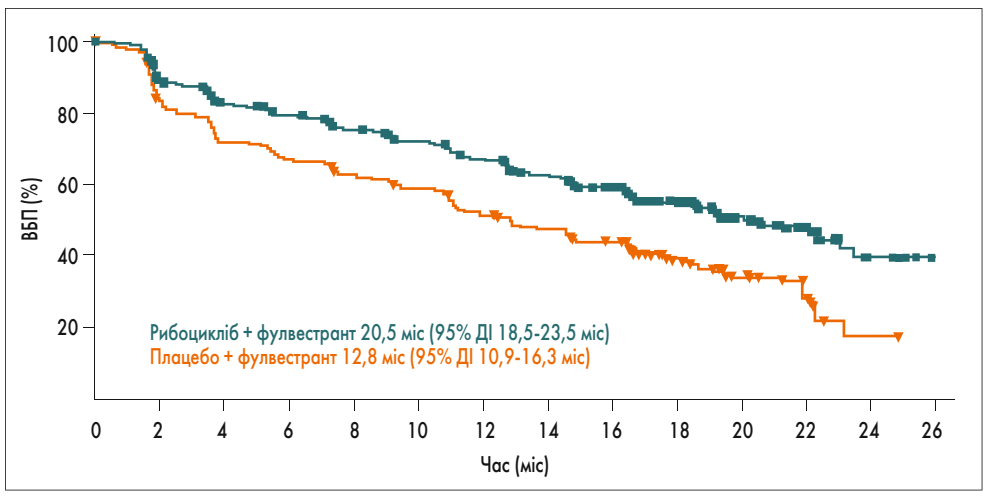


Рис. 2. Розрахунок ВБП за оцінкою дослідника методом Каплана – Маєра у дослідженні MONALEESA-3

Варто зауважити, що ефективність рибоциклібу не залежала від локалізації метастазів і віку хворих (G.S. Sonke et al., 2018).

Наступним стало дослідження III фази MONALEESA-3. У ньому оцінювали ефективність рибоциклібу 600 мг/добу у поєднанні з фулвестрантом 500 мг у жінок у постменопаузі та чоловіків з ER+/HER2- РГЗ, які раніше не отримували або пройшли не більше одного курсу ендокринної терапії (ЕТ). Першу лінію лікування призначали пацієнтам із рецидивом через >12 міс після завершення ад'ювантної ендокринної терапії (АЕТ) або із РГЗ IV стадії без попередньої ЕТ, а 2-гу – особам із рецидивом через >12 міс після завершення АЕТ, або із рецидивом через >12 міс після АЕТ із наступною 1-ю лінією ЕТ з приводу поширеної стадії, або РГЗ IV стадії з прогресуванням після 1-ї лінії ЕТ (антиестрогени/інгібітори ароматази). Загалом було включено та рандомізовано на 2 групи (у співвідношенні 2:1) 726 пацієнтів.

Згідно з отриманими результатами, ВБП значно збільшилась у пацієнтів, які приймали рибоцикліб з фулвестрантом, порівняно з контрольною групою: медіана ВБП склала 20,5 та 12,8 міс відповідно (відносний ризик – ВР – 0,593; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,480-0,732; p <0,001; рис. 2). Аналогічні результати отримані при оцінюванні ефективності терапії у підгрупах. Так, у пацієнтів, яким проводили 1-шу лінію терапії, медіана ВБП становила 33,6 міс (95% ДІ 27,1-41,3) у групі рибоциклібу та 19,2 міс (95% ДІ 14,9-23,6) у групі плацебо. Збільшення ВБП вдалося досягти й у хворих із раннім рецидивом та тих, які отримували 2-гу лінію лікування (D.J. Slamon et al., 2019).

Застосування рибоциклібу з фулвестрантом дозволило збільшити ЗВ пацієнтів, про що свідчило зниження ризику смерті на 28% (ВР 0,72; 95% ДІ 0,57-0,92; p=0,00455) порівняно з контрольною групою. ЗВ через 42 міс становила 57,8% (95% ДІ 52,0-63,2) у групі рибоциклібу та 45,9% (95% ДІ 36,9-54,5) у групі плацебо. ЗВ при застосуванні рибоциклібу у 1-й лінії терапії досягнута не була, у 2-й сягала 40,2 міс, тоді як у групі плацебо медіана ЗВ складала 45,1 та 32,5 міс відповідно.

Клінічне дослідження MONALEESA-7 проводилося за участю 672 жінок у пре- та перименопаузі з прогресуючим HR+/HER2- РГЗ, яким раніше не проводили ЕТ при поширеному РГЗ, та ≤1 лінією попередньої хіміотерапії при поширеному РГЗ. Пацієнтки отримували рибоцикліб 600 мг/добу і гозерелін у дозі 3,6 мг або тамоксифен у дозі 20 мг на день, або нестероїдний інгібітор ароматази летрозол у дозі 2,5 мг на день, або анастрозол 1 мг на день. За результатами дослідження, медіана ВБП у групі плацебо становила 13 міс, тоді як при застосуванні рибоциклібу зростала до 23,8 міс (ВР 0,55; 95% ДІ 0,44-0,69; p<0,001), цей ефект зберігався як у пацієнток, які отримували тамоксифен (11,0 проти 22,1 міс; ВР 0,59; 95% ДІ 0,39-0,88), так і серед тих, хто отримував інгібітори ароматази (13,8 проти 27,5 міс; ВР 0,57; 95% ДІ 0,44-0,74; D. Tripathy et al., 2018). ЗВ не залежала від віку хворих, а медіана ЗВ у групі рибоциклібу склала 58,7 проти 48 міс у групі плацебо + ЕТ (D. Tripathy et al., 2020).

При оцінюванні профілю безпеки найчастішими побічними реакціями 3-4 ступеня у разі застосування рибоциклібу були нейтропенія, подовження інтервалу *Q-T* та гепатотоксичність. На відміну від нейтропенії, яка виникає при прийомі хіміотерапевтичних засобів та є наслідком загибелі клітин у кістковому мозку шляхом апоптозу, мієлосупресія, індукована iCDK 4/6, зумовлена пригніченням клітинного циклу без апоптозу та зазвичай розрішується після відміни iCDK 4/6. Враховуючи можливе подовження інтервалу *Q-T*, пацієнток із кардіологічними подіями в анамнезі не включали у дослідження MONALEESA-2. Варто зауважити, що хоча виражені побічні прояви потребують редукції дози рибоциклібу, ефективність препарату при цьому не знижується (G.N. Hortobagyi et al., 2018; D.J. Slamon et al., 2019; D. Tripathy et al., 2018).

Рибоцикліб (Кіскалі) має зручне дозування, що є надзвичайно важливим фактором у разі необхідності зниження дози. Корекція дози препарату має бути покроковою та відбуватись за рахунок зменшення кількості таблеток. Якщо виникає потреба у зниженні дози до меншої ніж 200 мг, терапію слід припинити.

Згідно з рекомендаціями Національної онкологічної мережі США (2020), комбінації рибоциклібу з інгібіторами ароматази та рибоциклібу з фулвестрантом є пріоритетними режимами 1-ї лінії лікування метастатичного ER+/HER2- РГЗ.

Отже, завдяки збільшенню ЗВ, ВБП і покращенню якості життя хворих, iCDK 4/6 у поєднанні з ЕТ є стандартом лікування пацієнтів з ER+/HER2- РГЗ. Інгібітори CDK 4/6 у комбінації з інгібіторами ароматази/фулвестрантом застосовують при метастатичному РГЗ *de novo* чи рецидиві, первинній чи вторинній резистентності, у жінок у постменопаузі, а також у жінок у пременопаузі та чоловіків у поєднанні з агоністами лютеїнізуючого гормону.

Більшість експертів віддає 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 використовувати лише ЕТ (F. Cardoso et al., 2020).

Загалом застосування iCDK 4/6 в 1-й лінії лікування має переваги у всіх групах пацієнтів з ER+/HER2- РГЗ, крім рибоциклібу, ефективність якого не залежить від локалізації метастазів; дещо гірший прогноз спостерігається у пацієнтів із метастазами в печінці. Прогноз також може бути гіршим у пацієнтів із низькодиференційованою пухлиною (G3), PG-РГЗ та при короткому інтервалі до розвитку рецидиву. За наявності лише метастазів у кістках при високому балі за ECOG та тривалому безрецидивному періоді прогноз сприятливіший.

Коли краще використовувати iCDK 4/6 – в 1-й чи 2-й лінії лікування? Якою є оптимальна комбінація iCDK 4/6? Ці питання наразі залишаються не вирішеними. Також на сьогодні не існує біомаркерів, що дозволили б ідентифікувати пацієнтів, для яких лікування було б найбільш ефективним, адже валідність наявних предиктивних маркерів не доведена. Окрім цього, актуальною залишається проблема резистентності до iCDK 4/6. Щодо застосування iCDK 4/6 у поєднанні з ЕТ як підтримуючого лікування після хіміотерапії, то даних, які підтвердили б ефективність такої комбінації, немає, тому з цією метою рекомендовано проводити лише ЕТ. Можливість використання iCDK 4/6 в (нео)ад'ювантному режимі ще вивчається.

Кіскалі (рибоцикліб) – єдиний iCDK 4/6, прийом якого забезпечує доведене збільшення тривалості життя пацієнток із метастатичним ER+/HER2 РГЗ. Застосування **Кіскалі** (рибоциклібу) значно підвищувало ЗВ у двох дослідженнях III фази, знижуючи ризик смерті приблизно на 30%. Лікування препаратом **Кіскалі** (рибоциклібом) дозволяло відкласти початок хіміотерапії, а також покращити або зберегти якість життя пацієнтів (D.J. Slamon et al., 2019; S.A. Im et al., 2019).

Продовження на стор. 54.

Нове в терапії раку грудної залози: підсумки 2021 року в Україні

Продовження. Початок на стор. 53.

У другій доповіді **О.О. Ковальов** розповів про роль інгібіторів mTOR у 2-й лінії терапії місцево-поширеного і метастатичного ER+/HER2- РГЗ.

– У рандомізованому дослідженні III фази BOLERO-2 застосування еверолімусу забезпечило позитивний вплив на виживаність пацієнток з ER+/HER2- поширеним РГЗ.

Критеріями включення у дослідження були постменопаузальний статус пацієнток, наявність поширеного ER+/HER2- РГЗ, рефрактерність до терапії летрозолом та анастрозолом (рецидив протягом 1-12 міс після закінчення ад'ювантної терапії). Усі пацієнтки (n=724) були розподілені на 2 групи у співвідношенні 2:1. Учасниці основної групи (n=485) отримували еверолімус (10 мг/добу) та екземестан (25 мг/добу), контрольної групи (n=239) – плацебо та екземестан (25 мг/добу).

У дослідженні BOLERO-2 зроблено такі висновки: застосування еверолімусу дозволяє ефективно подолати ендокринорезистентність; визначена оптимальна послідовність ЕТ після прогресування хвороби; еверолімус не є препаратом для «терапії відчаю». Так, раннє призначення еверолімусу уже після першого прогресування хвороби дозволило подовжити ВБП пацієнток до 15,24 міс, тоді як медіана ВБП у групі монотерапії екземестаном склала 4,21 міс. Підгруповий аналіз показав, що комбінація еверолімус + екземестан ефективна у пацієнток з/без вісцеральних метастазів і з метастазами в кістках (J. Baselga et al., 2012; D.A. Yardley et al., 2013; G.N. Hortobagyi et al., 2016).

Згідно з настановами NCCN (2020), застосування комбінації еверолімусу з екземестаном, або фулвестрантом, або тамоксифеном рекомендоване у 2-й лінії терапії пацієнток із метастатичним ER+ РГЗ.

При порівнянні токсичності хіміотерапії та комбінованої терапії (гормональний препарат + хіміотерапія) виявлено, що другий варіант лікування рідше викликає побічні ефекти. Що стосується комбінованої терапії, то у дослідженні BOLERO-2 найчастішим побічним явищем 3-4 ступеня, асоційованим із застосуванням еверолімусу й екземестану, був стоматит (8%; J. Baselga et al., 2012). Однак у метааналізі досліджень, у яких вивчали ефективність і безпеку еверолімусу у пацієнтів із солідними пухлинами різної локалізації (дослідження BOLERO-2 та -3, RECORD-1, RADIANT-2 і -3, EXIST-1 та -2), виявили позитивний кореляційний зв'язок між розвитком токсичності та виживаністю хворих. У пацієнтів, у яких розвинувся стоматит протягом 8 тижнів лікування еверолімусом, медіана ВБП була вищою, ніж у пацієнтів без стоматиту. Зокрема, у дослідженні BOLERO-2 медіана ВБП у пацієнток зі стоматитом та без нього становила 8,5 та 6,9 міс (H.S. Rugo et al., 2016). Рідше можуть виникати такі побічні явища, як пневмоніт, прогресуюча задишка, кашель, гіпоксія, лихоманка та втомлюваність.

Таким чином, комбінація iCDK 4/6 з інгібіторами ароматази є пріоритетним режимом у 1-й лінії лікування метастатичного ER+/HER2- РГЗ. У 2-й лінії терапії пацієнток із метастатичним ER+ РГЗ рекомендоване застосування комбінації еверолімусу з екземестаном, або фулвестрантом, або тамоксифеном (рис. 3). Призначення еверолімусу на фоні прогресування хвороби після 1-ї лінії терапії є найкращим методом ескалації (NCCN, 2020; ASCO, 2019; ESO-ESMO, ABC-3). Пацієнтам із рецидивом на тлі ад'ювантної терапії інгібіторами ароматази або впродовж 12 міс після її припинення варто уникати призначення комбінації летрозол + iCDK 4/6. У цьому випадку найоптимальнішим варіантом вважається комбінація стероїдного інгібітора ароматази екземестану з інгібітором mTOR еверолімусом.

Клінічний досвід застосування рибоциклібу для лікування пацієнтів з HR+/HER2- РГЗ в Грузії представила **завідувачка онкологічного відділення Медичного центру Мардалейшвілі (м. Тбілісі) Ніно Шарікадзе.**

– РГЗ посідає перше місце серед усіх онкозахворювань у Грузії. За 2020 р. у країні було зареєстровано 1942 нових випадки захворювання, що становить 14,7% у структурі онкопатології. Незважаючи на широке впровадження у Грузії програм скринінгу РГЗ, актуальною проблемою залишається встановлення діагнозу РГЗ на пізніх стадіях.

Люмінальний тип А (HR+/HER2-) РГЗ – найбільш частий тип пухлин грудної залози, який характеризується повільнопрогресуючим перебігом і меншою агресивністю порівняно з іншими підтипами. Основу лікування пацієнтів з HR+/HER2- РГЗ становить ЕТ у комбінації із таргетними препаратами. Хіміотерапія може бути призначена лише у разі прогресування на фоні кількох ліній ЕТ або наявності вісцерального кризу, що характеризується тяжкою дисфункцією органів із характерними клінічними ознаками, лабораторними даними та швидким прогресуванням. Перед початком терапії слід оцінити ступінь поширення захворювання, функціональний стан органів, попередньо проведене лікування, тривалість ремісії, ступінь агресивності раку, *BRCA1/2*-статус, наявність супутніх захворювань та якість життя пацієнта.

Згідно з даними великих досліджень MONALEESA-2, -3 та -7, інгібітори CDK 4/6 у комбінації з ЕТ покращували ВБП, ЗВ і якість життя пацієнтів із метастатичним ER+/HER2- РГЗ.

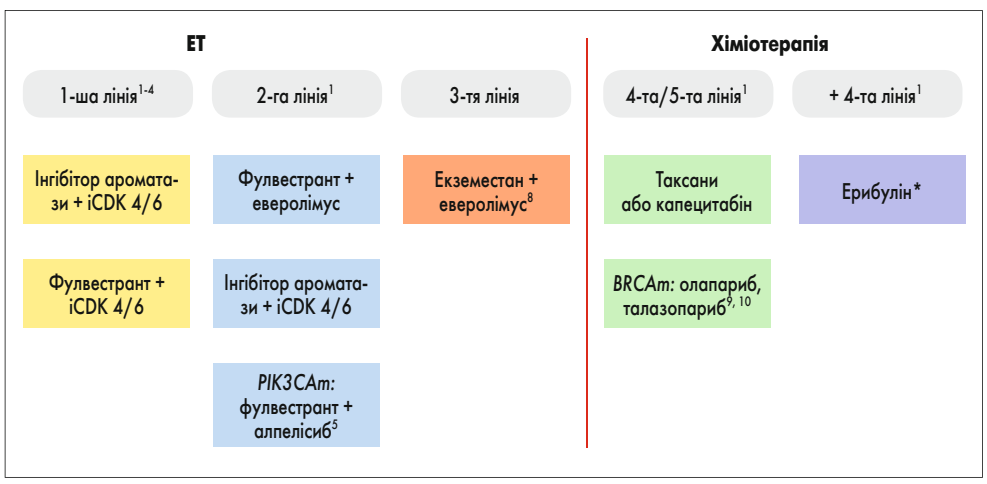


Рис. 3. Алгоритм лікування метастатичного ER+ РГЗ

*[1] F. Cardoso et al. Ann Oncol. 2018; 29: 1634; [2] abemacidib PI; [3] palbociclib PI; [4] ribociclib PI; [5] alpelisib PI; [6] Fribbens. JCO. 2016; 34: 2961; [7] Bardia. SABCS2017. Abstr PD5-08; [8] everolimus PI; [9] olaparib PI; [10] talazoparib PI; [11] Modi. JCO. 2020; 38: 1887; [12] Smyth. Cancer Discov. 2020; 10: 198; [13] Bardia. ASCO 2018. Abstr 1004; PIK3CAam – мутація гена PIK3CA; BRCAm – мутація гена BRCA; *не зареєстрований в Україні.*

Клінічний випадок 1

Пацієнтка А., 48 років.

У 2010 р. встановлено діагноз інвазивна протокова карцинома правої грудної залози G2 pT1cpN0M0. У 2020 р. виявлено метастази у легенях, кістках та медіастинальних лімфатичних вузлах.

У 20 років – дермоїдна кіста, у 2013 р. – правобічна цистектомія яєчника, у 2019 – апендектомія. Гінекологічний анамнез: 2010-2013 рр. – індукована менопауза, з 2013 р. – відновлення нормального менструального циклу. Онкологічний анамнез: у матері – РГЗ, у батька та брата – дрібноклітинний рак легені. Анамнез життя: шкідливі звички та вживання алкогольних напоїв заперечує.

У березні 2010 р. була виконана органозберігаюча операція на правій грудній залозі з лімфодисекцією; патоморфологічний діагноз pT1cG2N0(0/4)M0, ER/PR+; Her2-.

Було проведено ад'ювантну променеву терапію 50 Гр – 25 фракцій. До 2013 р. проходила терапію аналогом гонадотропін-рилізинг-гормону у дозі 3,6 мг через кожні 28 днів. До 2015 р. хвора отримувала гормональну терапію тамоксифеном у дозі 20 мг.

У жовтні 2020 р. під час планової комп'ютерної томографії (КТ) виявлено остеолітичне вогнище у Th1, збільшення лімфатичних вузлів аорто-пульмонального вікна до 10-12 мм та преваскулярних лімфатичних вузлів до 11 мм, утворення у верхній частці лівої легені розміром 23×42 мм, що стискає верхівкові субсегментарні бронхи.

Була проведена трансбронхіальна біопсія, результати якої підтвердили метастазування інвазивної протокової карциноми; ER 50%; PR 60%; HER2-; Ki-67 – 30%.

05.11.2020 виконано позитронно-емісійну КТ (ПЕТ-КТ), зафіксовано утворення у лівій легені, підвищення рівня захоплення фтордезоксиглюкози медіастинальними лімфатичними вузлами, остеолітичне вогнище у Th1.

Під час проведення магнітно-резонансної томографії головного мозку метастазів не виявлено.

Було вирішено розпочати терапію iCDK 4/6 у комбінації із інгібіторами ароматази: рибоциклib (**Кіскалі**) у дозі 600 мг/добу протягом 21 послідовного дня + анастрозол у дозі 1 мг/добу + гозерелін 3,6 мг через кожні 28 днів + деносумаб 120 мг через кожні 28 днів.

Дані ПЕТ-КТ від 06.02.2021 свідчать про досягнення повної ремісії. Лікування триває, загальний стан задовільний (0 за ECOG).

Клінічний випадок 2

Пацієнтка, 44 роки.

Діагноз – інвазивна протокова карцинома лівої грудної залози cT2N1M1, Grade 2; Ki-67 – 11%; стадія IV.

В анамнезі грижа міжхребцевих дисків L4-L5. Анамнез життя: шкідливі звички та вживання алкогольних напоїв заперечує. Онкологічний анамнез: у матері – РГЗ.

На ультрасонографії грудної залози від 04.01.2021 виявлено дифузні фіброзно-кістозні зміни й утворення у лівій грудній залозі.

У січні 2021 р. проведено КТ грудної клітки, яке показало наявність пухлини у лівій грудній залозі, лівобічне збільшення пахвових лімфатичних вузлів, остеолітичні вогнища у Th10, Th11, Th4-Th5.

14.01.2021 проведено мамографію: пухлина у лівій грудній залозі локалізацією на 2-3 год.

Виконано товстоголкову пункційну біопсію та отримано патоморфологічний висновок: інвазивна протокова карцинома; ER+ 95%; PR+ 95%; HER2-; Ki-67 – 11%.

21.01.2021 проведено ПЕТ-КТ, зафіксовано підвищення метаболічної активності у лівій грудній залозі та ділянці пахвових лімфатичних вузлів зліва, множинне метастатичне ураження кісток.

Розпочато терапію за схемою гозерелін у дозі 3,6 мг через кожні 28 днів + тамоксифен у дозі 20 мг щоденно + рибоциклib (**Кіскалі**) у дозі 600 мг/добу протягом 21 послідовного дня + золедронова кислота у дозі 4 мг через кожні 28 днів.

На фоні ЕТ розпочато паліативну променеву терапію (27.01.-09.02.2021).

За період 02.02.-19.04.2021 пацієнтка отримала 3 курси рибоциклібу, а 28.04.2021 під час проведення ПЕТ-КТ зафіксовано повну метаболічну ремісію (рис. 4).

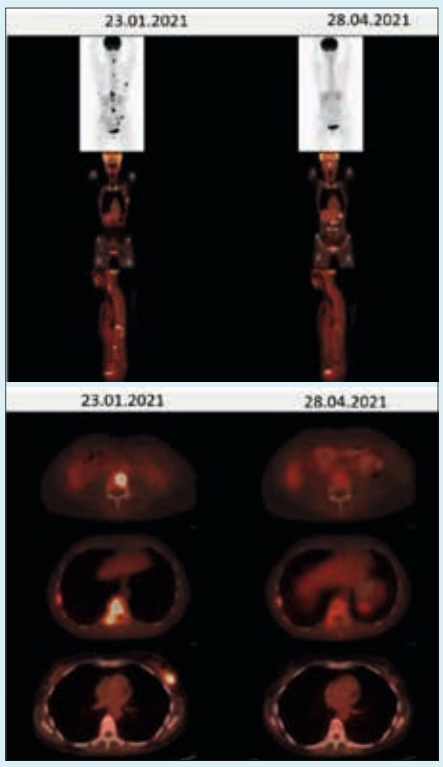


Рис. 4. Динаміка змін на ПЕТ-КТ на фоні лікування рибоциклібом

Пацієнтка продовжує отримувати лікування за призначеною схемою, загальний стан задовільний (0 за ECOG).

Клінічний випадок 3

Пацієнтка, 64 роки.

Діагноз – аденокарцинома лівої грудної залози PT2N2M0R0 LVI1, Grade 2, метастази у кістках.

На КТ органів грудної і черевної порожнин від 03.01.2020 виявлено вузли розміром 23×21 мм у верхньомедіальному квадранті та розміром 24×18 у нижньолатеральному квадранті лівої грудної залози. Виявлено ретракцію ареоли та потовщення шкіри на передній поверхні грудної залози, множинне збільшення лімфатичних вузлів у аксилярній ділянці справа, склеротичні вогнища у Th3.

23.01.2020 була проведена радикальна мастектомія з лімфодисекцією; патоморфологічний діагноз: інвазивна протокова карцинома G3 pT2pN2a (5/25) pLVI1pPNI1; ER/PR+; HER2-; Ki-67 – 35%.

28.02.2021 під час проведення безконтрастного магнітно-резонансного сканування виявлене метастатичне ураження кісток.

Лікування: ЕТ (анастрозол у дозі 1 мг/день + ДЗ 1 раз/день) + золедронова кислота у дозі 4 мг через кожні 28 днів.

12.03.2020 проведено ПЕТ-КТ, зафіксовано множинні гіперметаболічні ураження кісток.

26.03.-13.04.2020 – проведено променеве лікування на ділянку уражених хребців, після завершення якого продовжено ЕТ та розпочато терапію рибоциклібом (**Кіскалі**) у дозі 600 мг/добу протягом 21 послідовного дня.

На ПЕТ-КТ-контролі, проведеному після трьох курсів рибоциклібу (03.09.2020), підтверджено позитивну динаміку.

Пацієнтка продовжує отримувати лікування, проте через розвиток нейтропенії дозу рибоциклібу було знижено до 400 мг. Загальний стан задовільний (0 за ECOG).

Після доповіді відбулася дискусія, під час якої Ніно Шарікадзе звернула увагу на необхідність імунопрофілактики коронавірусної хвороби та враховуючи можливий розвиток нейтропенії при призначенні рибоциклібу, зауважила доцільність тимчасової відміни рибоциклібу у пацієнтів із COVID-19.

Більше матеріалів тут:

Підготувала ***Ольга Нестеровська***

Вплив COVID-19 на осіб з гемобластозами й іншими захворюваннями крові

Пандемія COVID-19 триває, тому на 63-й щорічній конференції Американського товариства гематології (ASH) були представлені результати п'яти досліджень, які пролили світло на постійний тягар COVID-19 для пацієнтів із супутніми захворюваннями крові.

Доктор медицини Лаура Міхаеліс із Медичного коледжу Вісконсіна зазначила: «Ми піклуємося про пацієнтів із найвищим ризиком захворіти на COVID-19 і тих, хто найменше реагує на вакцину; ці та інші дослідження підкреслюють подвійну вразливість наших пацієнтів. Гематологи продовжують відігравати унікальну роль у розвитку науки про COVID-19, особливо в контексті наявного досвіду у сфері проблем згортання крові. ASH продовжує бути провідником у ці мінливі часи, маючи перевірені ресурси та актуальні рекомендації для найкращого ведення пацієнтів в умовах пандемії».

У двох дослідженнях аналізують дані з Реєстру гематології COVID-19 ASH Research Collaborative (ASH RC) – бази даних для клініцистів, які є на передовій у боротьбі з COVID-19, та дослідників з усього світу, що був створений на початку пандемії. У вересні 2021 р. Центри з контролю та профілактики захворювань США виділили фінансові ресурси ASH RC для визначення тягаря захворюваності на COVID-19, впливу нерівності у галузі охорони здоров'я та її наслідків, а також сфер, де майбутні ресурси мають бути зосереджені для лікування осіб з гемобластозами. З поповненням бази даних дослідники вияснили потенційні причини тяжкого перебігу захворювання, госпіталізації та смертності. Дані також свідчать про те, що агресивна підтримуюча терапія може покращити прогноз у багатьох пацієнтів, тому таку тактику слід пропонувати хворим.

Третє дослідження проведене серед пацієнтів із серпоподібно-клітинною анемією (СКА). Отримані дані стали підставою для припущень, що COVID-19 може спричинити оклюзійні явища та призвести до виникнення епізодів болю.

В останніх двох дослідженнях розглядають відповідь антитіл після вакцинації в осіб із різними онкогематологічними захворюваннями і допомагають визначити групи пацієнтів, які все ще мають високий ризик зараження COVID-19 після імунізації.

Ризик госпіталізації та смерті у пацієнтів із захворюваннями крові: дані Реєстру гематології ASH RC COVID-19

Пацієнти із захворюваннями крові мають вищий ризик тяжкого перебігу COVID-19 та смерті. Фактори, які сприяють цьому ризику, включаючи лікування раку, не були чітко окреслені. Реєстр ASH RC COVID-19 – відкритий для громадськості реєстр волонтерів, який повідомляє про результати інфікування COVID-19 пацієнтів із основними захворюваннями крові. Автори повідомляють про багатофакторний аналіз впливу лікування раку й інших ключових змінних на смертність від COVID-19 і госпіталізацію у хворих на гемобластози.

Дані були зібрані з 1 квітня 2020 по 2 липня 2021 р. Включено відомості про 1029 пацієнтів. Середня вікова категорія – особи віком 50-59 років (діапазон від 5 до >90 років). Типи гематологічних захворювань: у 354 (34%) – гострий лейкоз/мієлодиспластичний синдром (МДС), у 255 (25%) – лімфома, у 206 (20%) – хвороби з ураженням плазмоцитів (мієлома/амілоїдоз/POEMS), у 116 (11%) – хронічний лімфоцитарний лейкоз, у 98 (10%) – мієлопроліферативні неоплазії (МПН). Більшість (73%) пацієнтів отримували лікування протягом попереднього року. Смертність від COVID-19 у всій когорті склала 17,0% (ред. – *у загальній популяції США у різний час пандемії – від 1,6 до 6,2%*). За даними аналізу, вік >60 років, чоловіча стать, поганий прогноз щодо онкогематологічної патології (очікувана тривалість життя <6 міс) до захворювання на COVID-19 та вибір тактики відкладання лікування у відділені інтенсивної терапії, коли воно було рекомендоване, асоціювалися з підвищеним ризиком смерті від COVID-19. Не спостерігалося підвищення ризику смерті від COVID-19 у пацієнтів, які отримували лікування з приводу захворювання крові протягом попереднього року, хоча рівень госпіталізації серед них був вищим. Пацієнти з деякими захворюваннями крові (МПН, хвороби з ураженням плазмоцитів) можуть мати менш тяжкий перебіг COVID-19, ніж інші.

L.K. Hicks et al. 3040. Risks for Hospitalization and Death Among Patients with Blood Disorders from the ASH RC COVID-19 Registry for Hematology.

Клінічні предиктори прогнозу при COVID-19 у дорослих із гострими лейкозами та МДС: звіт бази даних ASH RC

Дані щодо предикторів тяжкого перебігу COVID-19 у пацієнтів з гострим мієлоїдним лейкозом (ГМЛ), гострим лімфоцитарним лейкозом (ГЛЛ) і МДС обмежені. Пацієнти з активним захворюванням можуть мати гірші наслідки інфекції через загальний прогноз і цитопенію. Метою цього аналізу було виявити фактори ризику тяжкого перебігу COVID-19 у хворих на ГМЛ, ГЛЛ, МДС на основі даних реєстру ASH RC.

Характеристики пацієнтів, наслідки та предиктори були проаналізовані та стратифіковані за статусом захворювання (активна фаза при початковому діагнозі та рецидив/рефрактерна хвороба проти ремісії) й типом гемобластозу. Змінні характеристики включали вік, супутні захворювання, тип гемобластозу (ГМЛ, ГЛЛ, МДС), кількість нейтрофілів і лімфоцитів на момент встановлення діагнозу COVID-19 та активне лікування на момент встановлення діагнозу COVID-19.

Були проаналізовані дані 257 пацієнтів з ГМЛ (n=135), МДС (n=40) та ГЛЛ (n=82); 46% перебували в стадії ремісії, 44% мали активне захворювання, 10% – невідомо. Загальна смертність від інфекції COVID-19 склала 21%. Пацієнти з активним захворюванням значно частіше мали помірний і тяжкий перебіг COVID-19 порівняно з тими, хто перебував у стадії ремісії (ремісія проти активного захворювання: тяжкий перебіг – 33 та 67% відповідно; помірний перебіг – 45 та 55% відповідно, легкий перебіг – 67 та 33% відповідно; p<0,001). Тяжкість COVID-19 також була пов'язана з наявністю ГМЛ, серйозних супутніх захворювань, нейтропенії та лімфоцитопенії на момент встановлення діагнозу COVID-19. Багатофакторний аналіз показав, що у всіх пацієнтів факторами підвищеного ризику смерті внаслідок COVID-19 є наявність нейтропенії на момент встановлення діагнозу, очікувана тривалість життя <6 міс до захворювання на COVID-19, відмова від надання медичної допомоги у відділенні інтенсивної терапії. Серед стаціонарних хворих підвищений ризик смерті внаслідок COVID-19 був асоційований із поганим прогнозом щодо очікуваної тривалості життя хворого (<6 міс до захворювання на COVID-19) та відмовою від надання медичної допомоги у відділенні інтенсивної терапії. Ні активність захворювання, ні поточне лікування гемобластозу не були пов'язані з підвищенням ризику смерті у госпіталізованих пацієнтів.

Отже, пацієнти з активним захворюванням мають тяжчий перебіг COVID-19, проте активність хвороби не впливає на ризик смерті від інфекції. Хворі з нейтропенією, поганим прогнозом щодо онкогематологічного захворювання мають вищий ризик смерті від інфекції, а також, імовірно, частіше відмовляються від лікування у відділеннях інтенсивної терапії. За бажанням госпіталізованих пацієнтів доцільна агресивна підтримка при COVID-19 незалежно від статусу ремісії.

P. Desai et al. 280. Clinical Predictors of Outcome in Adult Patients with Acute Leukemias and Myelodysplastic Syndrome and COVID-19 Infection: Report from the American Society of Hematology Research Collaborative (ASH RC) Data Hub.

COVID-19 та його наслідки: дані Центру серпоподібних клітин

Центр серпоподібних клітин у Грейді (м. Атланта) є найбільшим центром для дорослих пацієнтів з СКА у США, де відкрито перше відділення невідкладної допомоги 24/7 для лікування вазооклюзійних подій на тлі СКА. У 2019 р. було зафіксовано 3077 амбулаторних візитів і 3695 візитів до відділення невідкладної допомоги. Під час пандемії кількість звернень до центру істотно скоротилася. Цей звіт відстежує усі випадки COVID-19 у дорослих пацієнтів зі СКА в одному центрі протягом 1 року.

Клінічна база центру відстежує усі випадки COVID-19. Із 1343 пацієнтів на COVID-19 захворіло 55 осіб, 47% хворих мали хронічний біль (щоденні епізоди болю більше 4 днів на тиждень протягом останніх 3 міс). Частота госпіталізації пацієнтів (у тому числі у відділення невідкладної допомоги) склала 80%; 49% відвідувань були пов'язані з вазооклюзійними подіями, а 27% – переважно з COVID-19; 20% хворих не потребували ні госпіталізації, ні невідкладної допомоги з приводу COVID-19 чи СКА.

Серед симптомів COVID-19 58% хворих відмітили біль як основний симптом, 40% – кашель і лихоманку, 31% – задишку. За даними рентгенографії органів грудної клітки у 25% пацієнтів була виявлена пневмонія. У 2 пацієнтів розвинувся гострий респіраторний дистрес-синдром, 2 хворих померли.

Загалом опубліковано кілька повідомлень про перебіг COVID-19 у пацієнтів з СКА. Досвід цього центру відрізнявся тим, що з 55 хворих 16 потребували лікування, 2 померли. Слід зазначити, що смертельні випадки сталися на початку пандемії (червень-липень 2020 р.), коли загалом було діагностовано 20 випадків COVID-19 (з березня по вересень 2020 р.). У період, коли були зареєстровані решта 35 випадків, смертей не було (з жовтня 2020 по березень 2021 р.), при цьому частота ускладнень COVID-19 зменшувалася із покращенням терапевтичних можливостей. Для покриття медичних потреб пацієнтів зі СКА центр запровадив віртуальні візити. Цей захід допоміг захистити хворих від інфікування. Незважаючи на другий пік захворюваності на COVID-19 взимку 2021 р., не було зафіксовано жодного смертельного випадку. Це означає, що усвідомлення хворими важливості залишатися вдома в період пандемії стало вирішальним фактором у зниженні захворюваності та смертності від COVID-19. Можливість віртуальних візитів для надання медичної допомоги відіграла ключову роль у цьому, тому таку модель слід застосовувати і надалі у пацієнтів зі СКА.

F. El Rassi et al. 3105. COVID-19 Infection and Outcomes at a Comprehensive Sickle Cell Center.

Продовження на стор. 56.

Вплив COVID-19 на осіб з гемобластозами й іншими захворюваннями крові

Продовження. Початок на стор. 55.

Відповідь антитіл на вакцинацію BNT162b2, мРНК-1273 і ChADOx1 у пацієнтів з мієлоїдними та лімфоїдними неоплазіями

Загалом пацієнти з гематологічними захворюваннями схильні до розвитку інфекцій. Тяжкий перебіг COVID-19, пов'язаний із високою смертністю, є більш імовірним у цій когорті пацієнтів порівняно із загальною популяцією. У онкогематологічних хворих на тлі імунних дефектів, асоційованих з основним захворюванням та/або імуносупресивними режимами лікування, ефективність вакцинації може бути знижена. Поки дані у цьому напрямі обмежені.

У цьому проміжному аналізі обсерваційного одноцентрового дослідження наводяться результати визначення рівня антитіл щонайменше через 2 тижні після вакцинації проти COVID-19. Для кількісної оцінки антитіл (включаючи IgG) проти домену, що зв'язує рецептор (RBD) шипового білка SARS-CoV-2, використовували схвалений FDA/CE електрохемілюмінесцентний аналіз (ECLIA; Elecsys®, Roche, Мангейм, Німеччина). Дані були проаналізовані у пацієнтів без виявленого анти-N (нуклеокапсидного) антитіла SARS-CoV-2 (тобто у тих, які не інфіковані SARS-CoV-2).

З лютого по липень 2021 р. у це дослідження було включено загалом 175 пацієнтів з гематологічними захворюваннями. Середній вік становив 66 років (діапазон 21-90 років). Рівні антитіл вимірювали щонайменше через 14 днів (медіана 58 днів) після введення другої дози вакцини. Пацієнти були щеплені BNT162b2 (BioNTech, n=134), мРНК-1273 (Moderna, n=19), ChADOx1 (AstraZeneca, n=12) або отримали першу дозу вакцини BNT162b2, а другу – ChADOx1 (n=10). Загалом у 145/175 (82,9%) осіб діагностовано злоякісне гематологічне захворювання, а у 30/175 – незлоякісне гематологічне захворювання. 124 (70,1%) пацієнти отримували активну терапію, а 51 (29,1%) хворий лікувався раніше або не лікувався.

Здебільшого відповідь антитіл на вакцинацію була позитивною (≥0,8 ОД/мл) – у 148/175 (84,6%) пацієнтів із середнім рівнем антитіл 208,6 ОД/мл (діапазон 0,8-250,0), негативною (<0,8 ОД/мл) – у 27/175 (15,4%) пацієнтів. Розподіл когорти з негативною відповіддю за підгрупами захворювань був таким: мієлоїдні неоплазії – у 7/27 (25,9%), лімфоїдні неоплазії – у 16/27 (59,3%), незлоякісні гематологічні захворювання – у 4/27 (14,8%). У цій когорті 21/27 (77,8%) пацієнт отримував активну терапію, 6/27 (22,2%) лікувалися раніше або не лікувалися.

Серед пацієнтів з мієлоїдними неоплазіями найвищу негативну відповідь антитіл найчастіше мали хворі на класичні МПН – 4/7 (57,1%), а також особи з МДС – 2/7 (28,6%). Усі пацієнти з хронічним мієлоїдним лейкозом мали вимірювану імунну відповідь.

Серед пацієнтів з лімфоїдними неоплазіями найвищу негативну відповідь антитіл найчастіше мали хворі на неходжкінську лімфому (НХЛ) low-grade (переважно хронічний лімфолейкоз) – 13/16 (81,3%), а також high-grade – 4/8 (50,0%; переважно дифузна великоклітинна В-клітинна лімфома).

При незлоякісних гематологічних захворюваннях негативну відповідь антитіл мали лише пацієнти з аутоімунними захворюваннями.

Отже, у деяких групах пацієнтів із гематологічними захворюваннями виявлено відсутність або низький рівень імунної відповіді після введення другої дози вакцини від COVID-19, особливо в осіб з НХЛ low-grade, МДС та аутоімунним захворюванням. Імовірно, що частка пацієнтів з МПН і низькою відповіддю є меншою. У пацієнтів із хронічним мієлоїдним лейкозом проблем не виявлено.

Потрібні подальші дослідження з акцентом на потенційному ризику інфекції COVID-19, незважаючи на повну вакцинацію: потенціал третьої ревакцинації слід з'ясовувати в рамках клінічних досліджень.

J. Rotterdam et al., 218. Antibody Response to Vaccination with BNT162b2, mRNA-1273, and ChADOx1 in Patients with Myeloid and Lymphoid Neoplasms.

Відповідь на вакцинацію проти COVID-19 у пацієнтів з МДС і ГМЛ

Пацієнти з мієлоїдними злоякісними новоутвореннями, включаючи ГМЛ і МДС, мають високий ризик тяжкого перебігу інфекції SARS-CoV-2. Не відомо, чи у хворих на ГМЛ та МДС, які часто мають кількісний і якісний дефіцит нейтрофілів та/або лімфоцитів, розвинеться імунітет після вакцинації проти COVID-19. Основною метою цього аналізу було описати імунну відповідь і профіль безпеки вакцини мРНК-1273 у пацієнтів з ГМЛ та МДС.

З цією метою до великого обсерваційного дослідження щодо вакцинації мРНК-1273 онкологічних пацієнтів були залучені хворі на ГМЛ та МДС з 12 по 25 січня 2021 р. Для аналізу титрів антитіл зразки крові брали до введення першої та другої доз вакцини (1-й і 29-й дні) та через ~28 днів після введення другої дози вакцини (57-й день). Для оцінки серостатусу проведено двоетапний імуноферментний аналіз із вимірюванням відповідей IgG. Позитивні показники антитіл до SARS-CoV-2 порівнювали за допомогою точного тесту Фішера або тесту Хі-квадрат. Для визначення зв'язку між титрами антитіл до SARS-CoV-2 та характеристиками пацієнта використовували тест Краскала – Волліса. Парний t-тест застосовували для аналізу різниці титрів антитіл SARS-CoV-2 у 1-й день після введення першої та другої доз.

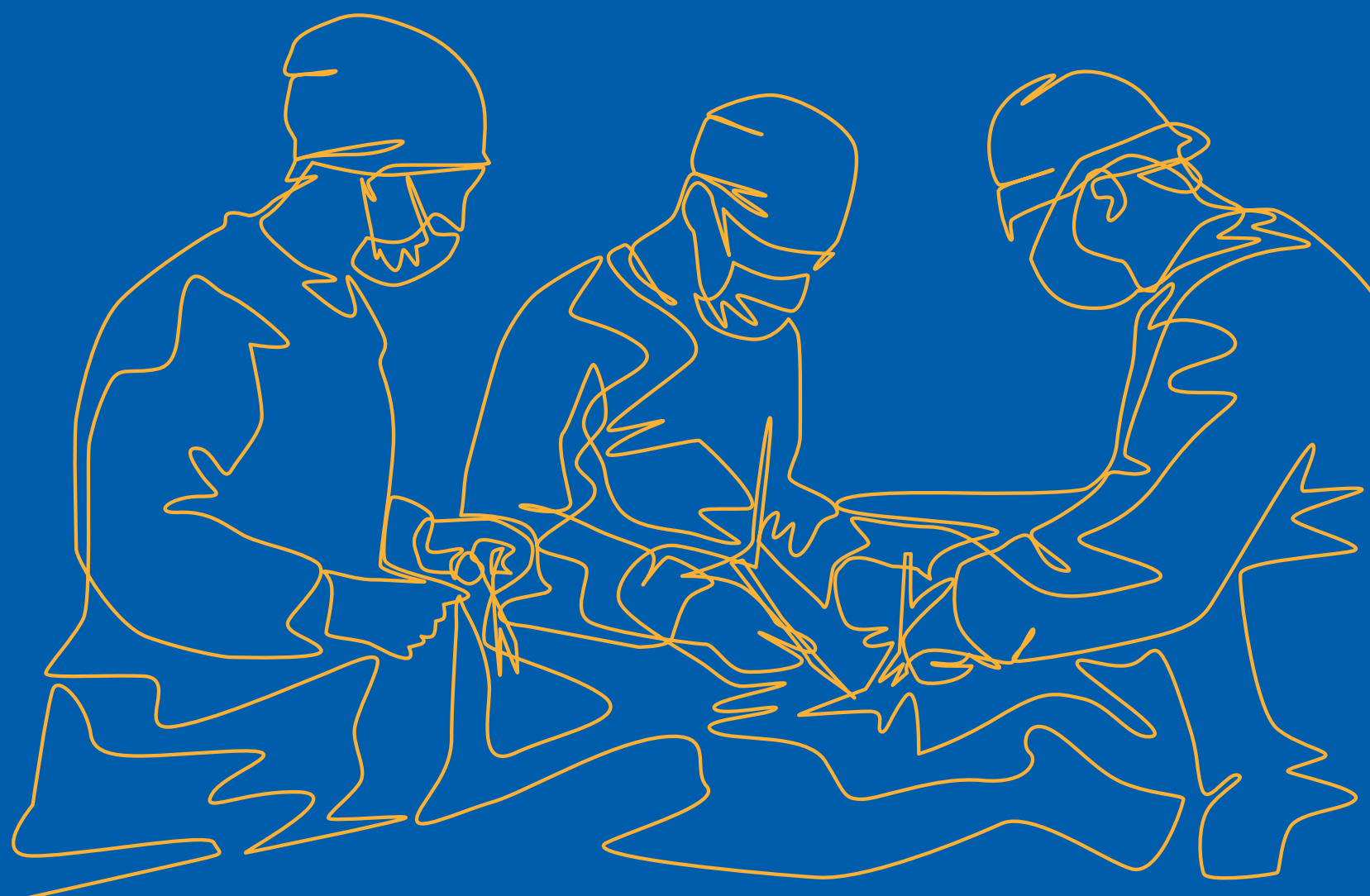
Усього в дослідження було включено 46 пацієнтів (30 з ГМЛ і 16 з МДС). Середній вік – 68 років (діапазон 37-85 років). Середній час від встановлення діагнозу до початку вакцинації становив 24,3 міс (діапазон 4,5-105,0 міс). Третина (32,6%; n=15) пацієнтів під час вакцинації отримувала активне лікування з приводу основного захворювання (у тому числі таргетну терапію), 32 (69,6%) пацієнти перенесли алогенну трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин (ало-ТГСК). Середній час після ало-ТГСК становив 17,0 міс (діапазон 4,9-75,8 міс). Більшість (n=40; 87%) пацієнтів на момент вакцинації перебували в стані ремісії. У 2 пацієнтів з ГМЛ після вакцинації виник рецидив.

Загалом у 69,6% пацієнтів зафіксовано серопозитивний статус на 29-й день (після введення першої дози вакцини), а в 95,7% пацієнтів – на 57-й день (після введення двох доз вакцини). Вік, стать, раса, статус захворювання, час після діагностики захворювання до вакцинації, кількість попередніх ліній терапії, лабораторні параметри, проведена ало-ТГСК, наявність терапії в період вакцинації істотно не вплинули на рівень серопозитивності. Титр антитіл був значно вищим після введення другої дози вакцини, ніж після першої. Найпоширенішими побічними явищами після вакцинації були помірний біль у місці ін'єкції, втома, головний біль і набряк руки.

Отже, дані найбільшого на сьогодні обсерваційного дослідження щодо ефекту вакцинації проти COVID-19 у хворих на ГМЛ та МДС, у яких проводили серію серологічних аналізів, демонструють, що більшість пацієнтів після двох доз вакцини досягали серопозитивного статусу. Хоча загальний розмір вибірки був відносно невеликим, більшість клінічних і лабораторних змінних (включаючи нейтропенію та лімфоцитопенію) не впливали на рівень серопозитивності. Титр антитіл різко зростав після введення другої дози вакцини, що вказує на потенційну користь серійності вакцинації (тобто застосування додаткової дози) у пацієнтів, які погано реагують. Хоча ці висновки мають бути підтверджені на більшій кількості учасників, вакцина мРНК-273 SARS-CoV-2 забезпечує сильну гуморальну відповідь у пацієнтів з ГМЛ і МДС.

A.G. Jain et al. 217. Responses to Sars-Cov-2 Vaccines in Patients with Myelodysplastic Syndrome and Acute Myeloid Leukemia.

Підготувала ***Ілона Цюпа***



Надійний контроль кровотеч до, під час та після операції[1]

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ФЕЙБА (FEIBA) 500 ОД., 1000 ОД., 2500 ОД

Склад: ***діюча речовина:*** Factor VIII Inhibitor Bypassing Activity;1 флакон з порошком містить: білок плазми людини з активністю, шунтуючою інгібітори до фактора коагуляції крові людини VIII. Препарат ФЕЙБА містить також фактори II, IX і X, переважно в неактивованій формі, а також активований фактор VII; коагулянтний антиген фактора VIII (F VIII C:Ag) присутній у концентрації до 0,1 Од. на 1 одиницю препарату ФЕЙБА. Препарат може містити слідові кількості факторів калікреїн-кінінової системи. ***Допоміжні речовини:*** натрію хлорид, натрію цитрат; флакон з розчинником містить воду для ін'єкцій

Лікарська форма. Порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій. Основні фізико-хімічні властивості: порошок або крихка речовина від білого до майже білого або блідо-зеленого кольору.

Фармакотерапевтична група. Фактори згортання крові.
Білки з активністю, шунтуючою інгібітори до фактора VIII.
Код АТХВ02В D03.

Клінічні характеристики. ***Показання.*** Лікування кровотеч у пацієнтів з інгібіторними формами гемофілії А. Лікування кровотеч у пацієнтів з інгібіторними формами гемофілії В за відсутності іншого специфічного лікування. Лікування кровотеч у пацієнтів, не хворих на гемофілію з набутими інгібіторами до фактора VIII. Профілактика кровотеч у пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії А, які пережили значну кровотечу або мають високий ризик значної кровотечі. ***Протипоказання.*** Препарат ФЕЙБА не можна використовувати у таких ситуаціях, якщо існують терапевтичні альтернативи: підвищена чутливість до препарату або будь-яких його компонентів; синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ-синдром); гострий тромбоз або емболія (включаючи інфаркт міокарда).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Адекватні та добре контрольовані дослідження комбінованого або послідовного застосування препарату ФЕЙБА і рекомбінантного фактора VIIa або антифібринолітиків не проводилися. Слід враховувати можливість розвитку тромботичних ускладнень у разі застосування системних антифібринолітиків, таких як транексамінова кислота і амінокапронова кислота, під час лікування препаратом ФЕЙБА. Тому антифібринолітики не слід застосовувати протягом приблизно 6-12 годин після застосування препарату ФЕЙБА. У разі супутнього застосування препарату з рекомбінантним фактором VIIa (rFVIIa) потенційну лікарську взаємодію виключити не можна з огляду на наявні in vitro дані та дані клінічних спостережень.

Спосіб застосування та дози. ***Лікування потрібно розпочинати під контролем лікаря, який має відповідний досвід лікування подібних розладів коагуляції. Дозування.*** Доза та тривалість лікування залежать від тяжкості порушення гемостазу, локалізації і сили кровотечі, а також клінічного стану хворого.

При виборі дози та частоти введення потрібно керуватися клінічною ефективністю у кожному конкретному випадку індивідуально. Загалом рекомендується вводити препарат ФЕЙБА в дозі 50-100 одиниць на 1 кг маси тіла. При цьому не слід перевищувати разову дозу 100 Од./кг маси тіла і максимальну добову дозу 200 Од./кг маси тіла, окрім випадку, коли тяжкість кровотечі виправдовує використання вищих доз (див. розділ «Особливості застосування»). Діти. Звіти про випадки захворювання та обмежені дані клінічних випробувань свідчать, що FEIBA можна застосовувати у дітей віком до 6 років. Такий самий режим дозування, як у дорослих, повинен бути пристосований до клінічного стану дитини.

Побічні реакції. Препарат ФЕЙБА може спричинити появу реакцій підвищеної чутливості алергічного типу, що включають кропив'янку, ангіоневротичний набряк, шлунково-кишкові розлади, бронхоспазм і падіння артеріального тиску; ці реакції можуть бути серйозними і системними (наприклад, анафілаксія з кропив'янкою і ангіоневротичним набряком, бронхоспазм і циркуляторний шок). ***Категорії частоти:*** дуже часті ≥1/10; часті ≥1/100 до < 1/10; Часті побічні реакції. Розлади імунної системи (реакція підвищеної чутливості). Розлади нервової системи (головний біль, запаморочення). Судинні розлади (гіпотонія). Ураження шкіри і підшкірної тканини (висип). Повідомлялося також про інші інфузійні реакції, такі як озноб, лихоманка і артеріальна гіпертензія.

Термін придатності. Препарат – 2 роки. Розчинник (вода для ін'єкцій) – 4 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С. Не заморожувати. Зберігати в оригінальній упаковці з метою захисту від світла. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 1 флакону з порошком (по 500 Од., або 1000 Од., або 2500 Од.) у комплекті з 1 флаконом розчинника (вода для ін'єкцій по 20 мл для дозування 500 Од. та 1000 Од. або 50 мл для дозування 2500 Од.) разом з пристосуванням для розведення БАКСДЖЕКТ II Хай Флоу та набором для введення (1 одноразовий шприц, 1 одноразова голка, 1 голка-метелик) у коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Бакстер АГ/Baxter AG. ***Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.*** Індустріштрассе 67,1221 Відень, Австрія/Industriestrasse 67, 1221 Vienna, Austria.

Інформація надана в скороченому вигляді. Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу (Реєстраційне посвідчення №UA/16954/01/01; UA/16954/01/02; UA/16954/01/03 від 20.09.2018

ТОВ «Такеда Україна»,
вул. Солом'янська, 11
БЦ Eleven, 2-й поверх
03110, Київ, Україна
Тел.: +380 44 390 09 09
Факс: +380 44 390 29 29
E-mail: info.ua@takeda.com
Copyright 1995-2019 Takeda Pharmaceutical Company Limited.
Всі права захищені.
C-APROM/UA/FEI/0002

Посилання: 1. Négrier C et al. SURgical interventions with FEIBA (SURF): international registry of surgery in haemophilia patients with inhibitory antibodies. Haemophilia. 2013 May;19(3):e143-50.

Takeda

Фейба (Антиінгібіторний коагулянтний комплекс)

FEIBA
Anti-Inhibitor Coagulant Complex

Оптимізація андрогендеприваційної терапії при метастатичному раку передміхурової залози

О.Е. Стаховський

У структурі захворюваності на злоякісні новоутворення у чоловіків 2-ге місце в Україні та світі посідає рак передміхурової залози (РПЗ). Провідним принципом лікування РПЗ є підтримання максимально низького рівня тестостерону, що можна досягти шляхом хірургічної чи медикаментозної кастрації. Сьогодні андрогендеприваційна терапія є основним методом лікування таких пацієнтів, одним із її елементів є призначення агоністів гонадотропін-рилізинг-гормону пролонгованої дії.
Оновлені дані щодо ведення хворих та особливості застосування андрогендеприваційної терапії у пацієнтів з РПЗ були розглянуті 25-26 листопада на науково-практичній онлайн-конференції, присвяченій міжнародному проєкту боротьби з РПЗ, – «Мовембер-2021». Про те, як обрати оптимальний варіант антиандрогенної депривації при РПЗ – агоністи чи антагоністи лютеїнізуючого гормону – рилізинг-гормону, постійну чи інтермітуючу, неоад'ювантну чи ад'ювантну, негайну чи відкладену терапію, докладно розповів науковий співробітник відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку (м. Київ), доктор медичних наук Олександр Едуардович Стаховський.

– За даними Бюлетеня Національного канцер-реєстру України № 22 за 2019 р., в Україні було виявлено 8178 нових випадків РПЗ, 36,6% яких діагностовано на ранній стадії, а 30,0% – на IV стадії. Щороку помирають 3223 хворих на РПЗ, при цьому 14,4% не проживають 1 року після встановлення діагнозу (З.П. Федоренко і співавт., 2021).

Уже протягом 80 років ефективним методом лікування РПЗ є хірургічна кастрація. Важливо зазначити, що при веденні пацієнтів з РПЗ призначення гормональної терапії на локалізованій стадії захворювання не доцільне.

Згідно з рекомендаціями Національної онкологічної мережі США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN), гормональна терапія залишається базовою при поширених формах РПЗ, при яких однаково ефективними її варіантами є медикаментозна та хірургічна кастрація. Додаткова максимальна андрогенна блокада (хірургічна чи медикаментозна кастрація у поєднанні з терапією антиандрогенами) у хворих із метастазами не забезпечує вищого антиандрогенного ефекту порівняно з пацієнтами, яким була проведена тільки кастрація. Однак терапію антиандрогенами рекомендовано призначати перед або під час отримання агоніста лютеїнізуючого гормону – рилізинг-гормону (ЛГРГ) протягом щонайменше 7 днів у пацієнтів з метастазами та ризиком розвитку феномену спалаху пухлини на тлі монотерапії агоністом ЛГРГ. Монотерапія антиандрогенами не рекомендована у зв'язку з її нижчою ефективністю порівняно з кастрацією.

За рекомендаціями Європейської асоціації урології (EAU, 2019), у разі призначення гормональної терапії потрібно контролювати рівень простатичного специфічного антигену (ПСА) та тестостерону, який має становити <20 нг/дл, а при білатеральній орхіектомії <15 нг/дл. C.F. Heyns та співавт. (2003) показали переваги застосування трипторелину над лейпрореліном щодо підтримання кастраційного рівня тестостерону в сироватці крові у чоловіків із поширеним РПЗ (у групі лейпрореліну у 3 пацієнтів було зареєстровано підвищення рівня тестостерону >50 нг/дл, що не відмічалося при використанні трипторелину). При цьому дані L. Klotz та співавт. (2015) свідчать про наявність кореляції між рівнем тестостерону та ризиком смерті. Встановлено, що вища виживаність пацієнтів з РПЗ відмічається при нижчому рівні тестостерону. Тому таким хворим доцільно призначати лікарські засоби, які забезпечать підтримку максимально низького рівня тестостерону.

Найчастіше використовують агоністи (Диферелін®) та антагоністи ЛГРГ. Механізм дії агоністів полягає у забезпеченні початкової надмірної стимуляції рецепторів гонадотропін-рилізинг-гормону (ГнРГ), що призводить до збільшення синтезу лютеїнізуючого гормону (ЛГ), фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) та тестостерону.

Тривале застосування агоністів ЛГРГ призводить до пригнічення секреції ЛГ, внаслідок чого настає супресія тестостерону. Щодо антагоністів рецепторів ГнРГ, то механізм їх дії полягає у блокуванні рецепторів ГнРГ, що зумовлює пригнічення секреції ЛГ, ФСГ і тестостерону. Застосування антагоністів ГнРГ супроводжується швидким зниженням концентрації ФСГ і її підтриманням на низькому рівні що, на думку дослідників, пов'язане з кращою виживаністю пацієнтів, які отримують ці препарати (L. Klotz et al., 2008). Дані ретроспективного дослідження D. Hoare та співавт. (2015) дають змогу припустити наявність взаємозв'язку між рівнем сироваткового ФСГ і часом до розвитку кастраційної резистентності у чоловіків із поширеним РПЗ, що отримують андрогендеприваційну терапію. Автори також зазначають про потребу подальшого вивчення клінічного значення ФСГ як маркера прогресування РПЗ.

P.C. Albertsen та співавт. (2014) зазначають, що не встановлено різниці між агоністами та антагоністами ЛГРГ щодо впливу на час до розвитку кардіоваскулярних подій чи смерті у всіх пацієнтів, однак в осіб із серцево-судинними захворюваннями відмічалася перевага антагоністів ЛГРГ у плані зменшення кількості серцево-судинних подій.

Ефективність лікування антагоністами й агоністами ЛГРГ також порівнювали D. Margel та співавт. (2019) у рандомізованому клінічному дослідженні II фази, вторинною кінцевою точкою якого було вивчення кардіоваскулярної токсичності обраних груп лікарських засобів. Було встановлено, що нижчий ризик розвитку серцево-судинних подій відмічався при отриманні антагоністів ЛГРГ порівняно з агоністами через 1 рік від початку андрогендеприваційної терапії. Автори зробили висновок, що у пацієнтів з кардіоваскулярними захворюваннями слід ретельно підходити до вибору гормональної терапії з приводу РПЗ. Однак результати аналізу 5 баз даних з охопленням 48 757 пацієнтів, які отримували агоністи ЛГРГ, та 2144 хворих, яким призначали антагоністи ЛГРГ, свідчать про відсутність різниці щодо ризику розвитку кардіоваскулярних подій у групах порівняння (G. George et al., 2020).

При розгляді режимів гормональної терапії багато дослідників наводять дані про перевагу інтермітуючого режиму над постійним. J.M. Crook та співавт. (2012) показали перевагу інтермітуючого режиму щодо впливу на якість життя пацієнтів після біохімічного рецидиву (зростання рівня ПСА) на тлі променевої терапії.

В основі інтермітуючого режиму лежить ініціальне призначення гормональної терапії протягом 9 місяців із подальшим припиненням лікування при чіткому зниженні рівня ПСА <4 нг/мл для пацієнтів з метастатичним РПЗ або 0,5 нг/мл у хворих із рецидивом.

Лікування необхідно починати повторно при клінічному прогресуванні захворювання або підвищенні рівня ПСА (як правило, >10 нг/мл для пацієнтів без метастазів та 15 нг/мл – із метастазами) і продовжувати 6-9 місяців до зниження рівня ПСА. Контроль рівня ПСА слід здійснювати через кожні 3 місяці. При такому режимі терапії відмічається менша кількість ускладнень з боку серцево-судинної системи, що розвиваються на фоні гормональної терапії.

Щодо початку гормональної терапії, то згідно з Кокранівським аналізом 2019 р. пацієнтам із метастазами її призначають негайно, не очікуючи появи симптомів прогресування захворювання.

Проте коли хворий не бажає отримувати гормональну терапію, її відкладають до виникнення у нього ознак прогресування РПЗ. Результати дослідження ECOG 3886 за участю пацієнтів з метастазами у лімфатичних вузлах після радикальної простатектомії з тазовою лімфодисекцією свідчать про перевагу негайного початку гормональної терапії над відстроченим щодо виживаності пацієнтів (E. Messina et al., 2006).

Застосування неоад'ювантної гормональної терапії при оперативному лікуванні не покращує загальну виживаність і виживаність без прогресування, однак сприяє зниженню імовірності отримання позитивного краю резекції та локалізації процесу.
Проте неоад'ювантний режим терапії є абсолютно доцільним перед подальшою променевою терапією (M.D. Shelley et al., 2009).

Отже, сьогодні гормональна терапія залишається базовою терапією при метастатичному РПЗ та не повинна використовуватися при локалізованому РПЗ. Під час гормональної терапії важливо контролювати рівень тестостерону та ПСА крові й обирати лікарські засоби, застосування яких дозволить забезпечити максимально низький рівень тестостерону у сироватці крові.

Результати фармакоекономічного аналізу застосування нової 6-місячної форми трипторелину в лікуванні хворих на РПЗ в Україні

РПЗ є гормонозалежною пухлиною, тому основою лікування таких пацієнтів є андрогендепривацiйна терапія, зокрема за допомогою аналогів ГнРГ, які широко застосовуються при РПЗ вже понад 15 років. В Україні сьогодні найбільшу частину ринку аналогів ГнРГ для лікування РПЗ займає гозерелін. Альтернативою цьому засобу може бути добре досліджений і широко застосовуваний аналог ГнРГ трипторелін.

Пропонуємо нашим читачам ознайомитися з результатами фармакоекономічного аналізу гормональної терапії РПЗ в українських пацієнтів з використанням трипторелину та гозереліну, клінічна ефективність яких у більшості міжнародних клінічних досліджень практично не відрізнялася [12, 13].

Головною метою дослідження було проведення фармакоекономічного аналізу гормональної терапії РПЗ в українських пацієнтів із використанням лікарських засобів у найвищому доступному дозуванні, а саме трипторелину у дозі 22,5 мг і гозереліну 10,8 мг. Препарат порівняння гозерелін було обрано відповідно до вимог Керівної настанови з державної оцінки медичних технологій як препарат, який займає найбільший частку серед цих препаратів на фармацевтичному ринку України.

В основі дослідження лежав розрахунок вартості лікування одного пацієнта з РПЗ протягом 1 року та проведення фармакоекономічного аналізу методом мінімізації витрат, за яким обчислювали різницю витрат при застосуванні двох порівнюваних препаратів (трипторелину та гозереліну) за формулою: $CD = DC_1 - DC_2$, де CD – показник різниці витрат (cost difference); DC_1 – прямі очікувані витрати (direct costs) від використання гозереліну; DC_2 – прямі очікувані витрати від застосування трипторелину. У дослідженні також враховували, що при введенні гозереліну та трипторелину за даними популяційного аналізу у пацієнтів можуть відмічатися різноманітні серцево-судинні події, зокрема, інфаркт міокарда, частота розвитку якого у 2 рази вища при використанні гозереліну порівняно з трипторелином [16].

З метою оцінювання цих даних було складено кошторис на перелік лікарських засобів, необхідних для усунення можливих побічних явищ, що можуть виникнути під час лікування гозереліном чи трипторелином. Брали максимально допустиме дозування лікарських засобів, а ціни на заявлені препарати були представлені відповідно до реєстру оптово-відпускних цін станом на 10.06.2021 р., а також згідно з Постановою Кабінету Міністрів України від 15 лютого 2021 р. № 133 [17]. Для розрахунку очікуваних прямих витрат при застосуванні гозереліну (DC_1) та трипторелину (DC_2) було використано фармакоекономічну модель дерева альтернатив, за якою витрати обчислюються з урахуванням імовірності виникнення серцево-судинної події. У дослідженні також підраховано кількість пацієнтів на рік, які могли б додатково отримати терапію трипторелином завдяки економії коштів. Для цього використовували формулу: $N_d = CD \times N / DC_2$, де CD – показник різниці витрат; N – чисельність модельної вибірки – 1000 пацієнтів; DC_2 – очікувані витрати на лікування трипторелином.

Результати дослідження свідчать про значно більші очікувані витрати на одного пацієнта на рік для усунення ПЯ у групі гозереліну порівняно з трипторелином (4637,76 проти 3146,88 грн відповідно). При проведенні фармакоекономічного моделювання у модельній когорті з 1000 пацієнтів було встановлено, що загальні витрати у разі лікування трипторелином склали 20 948 609,8 грн, а гозереліном – 23 836 298,11 грн. Таким чином, різниця витрат (економія коштів) становила 2 887 688,31 грн на 1000 хворих, тобто на 1000 пролікованих трипторелином хворих додатково можна пролікувати 137 осіб.

Також провели визначення чутливості отриманих результатів фармакоекономічного моделювання до зміни різних параметрів шляхом використання однофакторного та багатофакторного аналізу чутливості. Встановлено, що різниця витрат і можливість додатково пролікувати певну кількість хворих виявились найбільш чутливими до зміни вартості річного курсу лікування досліджуваними лікарськими засобами. Крім того, зменшення вартості трипторелину на 20% відкривало можливість додатково пролікувати до 370 хворих при розрахунку на кожну 1000 пролікованих цим лікарським засобом пацієнтів.

Було проведено багатофакторний аналіз чутливості різниці витрат і кількості додатково пролікованих пацієнтів при варіації параметрів моделювання в межах від -20% до +20% від вихідних значень, що дозволило відобразити дані у вигляді кривої розподілу економії витрат. Показано, що навіть в умовах значної невизначеності змін вхідних параметрів більш ніж у 50% випадків це значення зберігатиметься додатнім, це свідчить про рентабельність застосування трипторелину. Також було встановлено, що за певних умов (зменшення вартості лікування трипторелином) кількість додатково пролікованих пацієнтів може досягати 900.

На основі загальної кількості зареєстрованих випадків захворювання за даними Національного канцер-реєстру України з 2015 по 2019 р. методом регресійного аналізу було проведено розрахунок прогнозованої цільової популяції для трипторелину, представленого новою лікарською формою препарату **Диферелін®** у дозі 22,5 мг [18]. В аналізі було враховано, що **Диферелін®** пролонгованої дії у дозі 22,5 мг, який вводиться внутрішньом'язово 1 раз на 6 місяців, отримувала категорія пацієнтів, які не мали можливості використовувати підшкірний імплант чи мали обмежений доступ до цієї технології через карантин, труднощі доїзду до лікувально-профілактичного закладу. Додатковим обмеженням були також ПЯ (інфаркт міокарда чи серцева недостатність), що можуть виникнути на тлі лікування, однак їх частота вдвічі менша при застосуванні трипторелину порівняно з гозереліном. Оскільки приблизно 14,4% пацієнтів з числа вперше виявлених не проживають 1 року, то потреба у лікуванні трипторелином у дозі 22,5 мг становитиме (1-0,144)×0,3=0,2565, або 25,68% від прогнозованої кількості нових пацієнтів. У середньому прогнозована кількість хворих, які потребуватимуть лікування трипторелином у дозі 22,5 мг, складатиме 2566.

Для базового аналізу, який не передбачав дисконтування (надання меншої цінності майбутнім грошовим потокам) витрат, рекомендовано застосовувати стратегію поступового переходу на трипторелін протягом 5 років (наприклад, частка охоплення пацієнтів трипторелином у 1-й рік складатиме 20%, у 2-й – 40%, у 3-й – 60%, у 4-й – 80% та у 5-й – 100%) [20]. При цьому економія при закупівлі трипторелину в дозі 22,5 мг за кошти державного та місцевого бюджетів коливатиметься у діапазоні від 1,4 до 8,0 млн грн (у середньому – 4,6 млн грн) в різні роки п'ятирічного горизонту моделювання.

Крім того, найбільш чутливими до зміни вартості місячного курсу гозереліну та трипторелину та до ймовірності розвитку серцево-судинних подій на фоні лікування представленими лікарськими засобами виявились економія витрат і кількість додатково пролікованих пацієнтів. При багатофакторному аналізі чутливості до варіації параметрів моделювання в межах від -20% до +20% від вихідних значень очікуваний вплив на бюджет залишався позитивним, а економія витрат – стійкою, незважаючи на проведення понад 70% різних варіацій вхідних значень.

Таким чином, результати фармакоекономічного аналізу застосування трипторелину при порівнянні з гозереліном у пацієнтів з РПЗ, основою якого є модель дерева рішень, дозволили відобразити економічну вигоду для державного та місцевого бюджету від поступової заміни гозереліну на трипторелін у зазначеної групи хворих.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала ***Ірина Неміш***

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-рилізинг-гормону. Код АТХ L02A E04. **Фармакологічні властивості.** ***Фармакодинаміка.*** Трипторелін – синтетичний декапептид, аналогічний натуральному гонадотропін-рилізинг-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 Диферелін® (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 °C 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.

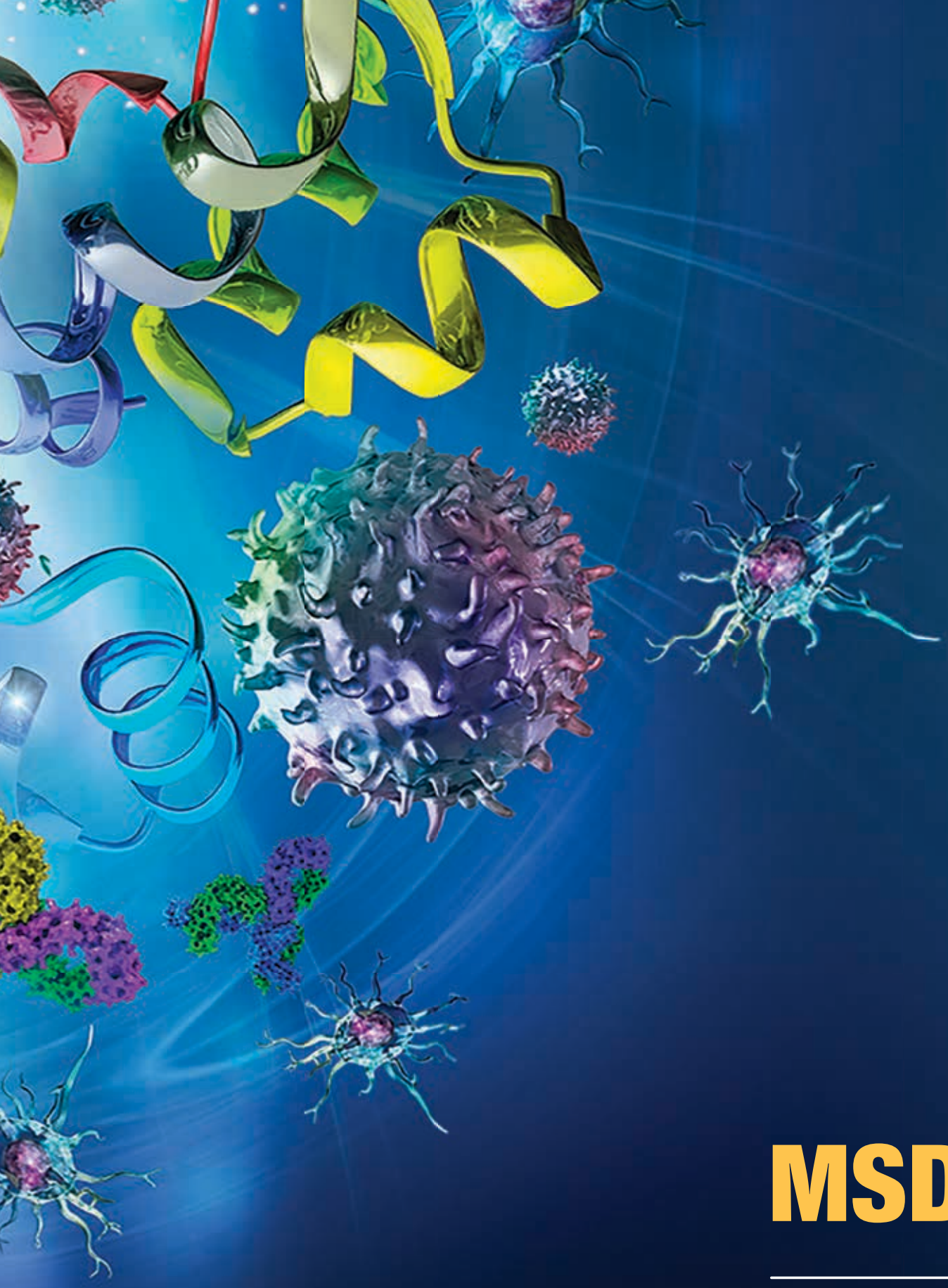
Реєстраційне посвідчення: UA/9454/01/01, зміни внесені наказом МОЗ № 1980 від 28.08.2020.

Інформація про лікарський засіб для застосування у професійний 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.

IPSEN
Innovation for patient care



MSD

ПЕРЕКОНЛИВА НАУКА
ІМУНООНКОЛОГІЯ:
ІДЕЇ, ЩО СТАЛИ РІШЕННЯМИ

MSD Oncology

**безперервний рух
в наукових досягненнях**

Матеріал призначений виключно для фахівців сфери охорони здоров'я. Ця інформація надана за підтримки компанії МСД.
Для розповсюдження/демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів. Для розміщення в спеціалізованих медичних виданнях.
Якщо у Вас виникли питання з медичної інформації про продукцію компанії МСД, напишіть нам на medinfo@merck.com

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

Матеріал затверджений: вересень 2021
Матеріал дійсний до: вересень 2023
UA-KEY-00207