



## Онкологія

## Гематологія

## Хіміотерапія



№ 6 (79) 2022 р.  
10 200 примірників\*  
Передплатний індекс 37634



Академік НАН України

Василь Чехун

Ретро- та проспективний аналіз досягнень і проблем у вивченні взаємовідносин «пухлина – організм»

Читайте на сторінці 8



Гнатишавські читання

Сучасні досягнення у лікуванні раку яєчника

Читайте на сторінці 34



Кандидат медичних наук

Микола Анікусько

Імуноterapia пацієнтів онкогінекологічного профілю – що нового?

Читайте на сторінці 21



Актуально

Help Ukraine Group

Для української перемоги на медичному фронті: волонтерські історії професорок Гарварду і Стенфорду

Читайте на сторінці 14



Директорка Фонду

Анна Узлова

Фонд підтримки дорослих онкопацієнтів  
Inspiration family:  
досвід медичної евакуації українських онкопацієнтів

Читайте на сторінці 36

### КІТРУДА®

(пембролізумаб) інфузія 100 мг, МСД



## КЛЮЧ ДО БІЛЬШИХ МОЖЛИВОСТЕЙ У ЛІКУВАННІ ВАШИХ ПАЦІЄНТІВ:

### КІТРУДА® ПОКАЗАНА ДЛЯ 18 ТИПІВ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН<sup>1</sup>



Посилання: 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Кітруда®, Р.П. № UA/116209/01/01, наказ МОЗ України № 43 від 11.01.2022 р.

Компанія MSD не рекомендує застосування лікарських засобів інакше, ніж це передбачено в діючій інструкції для медичного застосування. Перед застосуванням лікарського засобу, будь ласка, ознайомтесь з чинною інструкцією для медичного застосування.

**КІТРУДА®. Склад:** діюча речовина: pembrolizumab; 1 мл концентрату містить 25 мг пембролізумабу; 1 флакон (4 мл концентрату містить 100 мг пембролізумабу. **Протипоказання.** Тяжка гіперчутливість до діючої речовини (пембролізумабу) або будь-якої допоміжної речовини препарату. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Офіційні дослідження фармакокінетичної взаємодії інших лікарських засобів із пембролізумабом не проводилися. Оскільки пембролізумаб виводиться з системи кровообігу за допомогою катаболізму, метаболічні взаємодії з іншими препаратами не очікуються. **Передозування.** Немає інформації про передозування препарату Кітруда®. **Побічні реакції.** Імуноопосередковані побічні реакції, включаючи серйозні та летальні випадки, спостерігалися у пацієнтів, які отримували препарат Кітруда®. Імуноопосередковані побічні реакції можуть виникати під час або після припинення лікування: імуноопосередкований пневмоніт, імуноопосередкований коліт, імуноопосередкований гепатит, надниркова недостатність, гіпофізит, порушення функції щитовидної залози, цукровий діабет 1 типу, імуноопосередкований нефрит і порушення функції нирок, тяжкі шкірні реакції: бульозний пемфігоїд. **Побічні реакції, пов'язані з проведенням інфузії:** Препарат Кітруда® може бути причиною розвитку тяжких або загрозливих для життя побічних реакцій, пов'язаних з проведенням інфузії, включаючи гіперчутливість і анафілаксію, про що повідомлялося у 0,2% пацієнтів, які отримували цей лікарський засіб. Ембріофетальна токсичність: препарат Кітруда® може негативно впливати на плід при застосуванні вагітним жінкам. Проконсультуйте жінку щодо потенційного ризику для плода. Проконсультуйте жінку репродуктивного віку щодо використання високоєфективних засобів контрацепції у період лікування препаратом Кітруда® і протягом 4 місяців після введення останньої дози застосування у період вагітності або годування груддю. **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.** Діти. Безпеку та ефективність препарату Кітруда® як монотерапії встановлено для дітей з cHL, PMBCL, MCC, пухлиною з MSH-н та раком з TMB-H. Застосування препарату Кітруда® дітям за цими показаннями підтверджено доказами належного рівня і добре контрольованих досліджень застосування препарату Кітруда® дорослим з додатковими даними фармакокінетики та безпеки у дітей. Пембролізумаб може мінімально впливати на здатність керувати транспортним засобом і користуватися іншими механізмами. Після застосування пембролізумабу повідомлялося про втому. **Виробник.** Шерінг-Плау Лабо Н.В., Бельгія/Schering-Plough Labo NV, Belgium. Місце знаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Індустріпарк 30, Хейст-оп-ден-Берг, 2220, Бельгія/Industriepark 30, Heist-op-den-Berg, 2220, Belgium. РП: UA/116209/01/01 Наказ МОЗ №43 від 11.01.2022. Термін дії РП:з 01.08.2017 по 01.08.2022. Матеріал призначений виключно для фахівців сфери охорони здоров'я та пацієнтів, яким лікар призначив препарат компанії MSD Кітруда®. Для розповсюдження/демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів. Для розміщення в спеціалізованих медичних виданнях. Для розповсюдження електронною поштою.

Для повідомлення про небезпечні явища при застосуванні лікарських засобів компанії MSD, зателефонуйте нам +38 044 393 74 80 або напишіть на [pharmacovigilance.ukraine@msd.com](mailto:pharmacovigilance.ukraine@msd.com). Якщо у Вас виникли питання з медичної інформації про продукцію компанії MSD, напишіть нам на [medinfo@msd.com](mailto:medinfo@msd.com). Ця інформація надає компанія MSD в якості професійної підтримки фахівцям сфери охорони здоров'я. Матеріал затверджений: лютий 2022. Матеріал дієвий до: лютий 2024. Авторські права © [2020] TOB «MSD Україна». Всі права захищені. Може розповсюджуватися у необмеженій кількості копій, TOB «MSD Україна». Адреса: вул. Амосова, 12, Бізнес-центр «Горизонт Парк», корп. 1, 3 поверх, м. Київ, Україна, 03038, тел./факс: +38 044 393 74 80. [www.msd.ua](http://www.msd.ua) UA-KEY00261







## МРІЯТИ

**ЛІНПАРЗА**  
в терапії  
розповсюдженого  
раку яєчників<sup>1</sup>

## ПЕРЕОСМИСЛИТИ

**ЛІНПАРЗА**  
в терапії поширеного  
**HER2-негативного**  
раку грудної залози  
з гермінальною  
мутацією гена **BRCA**<sup>1</sup>

## ПРОТИСТОЯТИ

**ЛІНПАРЗА**  
в терапії  
метастатичної  
аденокарциноми  
підшлункової  
залози  
з гермінальною  
мутацією гена **BRCA**<sup>1</sup>

## БОРОТИСЯ

**ЛІНПАРЗА**  
в терапії  
метастатичного  
кастраційно-резистентного  
раку передміхурової залози  
з мутацією гена **BRCA**<sup>1</sup>

# ... І ПОВІРИТИ В СЕБЕ

Ген BRCA (англ. Gen breast cancer) – ген раку молочної залози; HER2 (англ. human epidermal growth factor receptor 2) – рецептор епідермального фактору росту, тип 2.  
1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЛІНПАРЗА (LYNPARZA). Реєстраційне посвідчення UA/14747/02/01 та UA/14747/02/02. Наказ МОЗ №2759 від 30.11.2020. Зміни внесені Наказом МОЗ №1493 від 18.08.2022. Термін дії РП з 30.11.2020 по 30.11.2025.

**Коротка інформація щодо медичного застосування препарату ЛІНПАРЗА (олапариб).** **Склад:** діюча речовина: олапариб; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 100 мг або 150 мг олапарибу. Фармакотерапевтична група: антинеопластичні засоби, інші антинеопластичні засоби. Код АТХ L01X X46. **Фармакологічні властивості.** Олапариб – це потужний інгібітор ферментів полі(АДФ-рибоза)-полімерази людини (PARP-1, PARP-2 і PARP-3), який пригнічує ріст певних клітинних ліній пухлин *in vitro* та ріст пухлин *in vivo* при застосуванні окремо або у комбінації з традиційними лікарськими засобами хіміотерапії. **Показання.** *Рак яєчників.* Лінпарза показана як монотерапія для підтримуючого лікування дорослих пацієнток з поширеним (III і IV стадій за класифікацією Міжнародної федерації акушерства та гінекології [FIGO]) епітеліальним раком яєчників, фаллопійових труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності з мутацією гена BRCA1/2 (гермінальною та/або соматичною), в яких досягнута відповідь (повна або часткова) після завершення першої лінії хіміотерапії із застосуванням препаратів платини; підтримуючого лікування дорослих пацієнток з чутливим до препаратів платини рецидивуючим епітеліальним раком яєчників, фаллопійових труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності, в яких є відповідь (повна або часткова) на хіміотерапію із застосуванням препаратів платини у комбінації з бевацизумабом та/або соматичною), в яких досягнута відповідь (повна або часткова) після завершення першої лінії хіміотерапії із застосуванням препаратів платини у комбінації з бевацизумабом та у яких рак пов'язаний з позитивним статусом дефіциту гомологічної рекомбінації (HRD), що визначається мутацією гена BRCA1/2 та/або геномною нестабільністю. *Рак молочної залози.* Лінпарза показана як монотерапія для лікування дорослих пацієнтів з гермінальними мутаціями гена BRCA1/2, в яких є HER2-негативний місцевопоширений або метастатичний рак молочної залози. Пацієнтам раніше мало провадитися 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. *Аденокарцинома підшлункової залози.* Лінпарза показана як монотерапія для підтримуючого лікування дорослих пацієнтів із гермінальними мутаціями гена BRCA1/2, які мають метастатичну аденокарциному підшлункової залози і у яких хвороба не прогресувала після мінімум 16 тижнів лікування препаратами платини в межах хіміотерапії першої лінії. *Рак передміхурової залози.* Лінпарза показана як монотерапія для лікування дорослих пацієнтів із метастатичним кастраційно-резистентним раком передміхурової залози та мутаціями гена BRCA1/2 (гермінальною та/або соматичною), в яких відбулося прогресування після попереднього застосування нового гормонального препарату. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин. Годування груддю в період лікування та протягом 1 місяця після прийому останньої дози. Дивись повну інструкцію для медичного застосування. **Побічні реакції.** Побічними реакціями, що найчастіше спостерігалися в клінічних дослідженнях у пацієнтів, які отримували монотерапію лікарським засобом Лінпарза (> 10%), були нудота, втома, анемія, блювання, діарея, зниження апетиту, головний біль, кашель, дисгевзія, задишка, нейтропенія, запаморочення, диспепсія, лейкопенія та тромбоцитопенія. Коли Лінпарза застосовується у комбінації з бевацизумабом, профіль безпеки, як правило, узгоджується з профілем безпеки кожного з зазначених препаратів при їх використанні як монотерапії. **Спосіб застосування й дози.** Дивись повну інструкцію для медичного застосування. Рекомендована доза лікарського засобу Лінпарза при монотерапії або у комбінації з бевацизумабом – 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. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Доза, рекомендована для застосування лікарського засобу Лінпарза як засобу монотерапії, не підходить для її застосування в комбінації з мієлосупресивними протипухлинними лікарськими засобами. Дивись повну інструкцію для медичного застосування. Детальна інформація про призначення лікарського засобу викладена в Інструкції для медичного застосування. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Упаковка.** По 8 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, в блістері; по 7 блістерів в картонній коробці. **Реєстраційні посвідчення** UA/14747/02/01 та UA/14747/02/02. Термін дії РП з 30.11.2020 по 30.11.2025. 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 фармакогляд) або електронною поштою PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com. Також, ви можете повідомити нам дану інформацію за посиланням: <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть мову та опцію «повідомити про побічну реакцію»). Запити, що стосуються медичної інформації, направляйте, будь ласка, за адресою <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть опцію «запит медичної інформації»). Також, запит можна відправити електронною поштою: Ukraine-Medinfo@astrazeneca.com. Текст складено згідно з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Лінпарза, затвердженою Наказом МОЗ України №2759 від 30.11.2020 зі змінами згідно Наказу МОЗ України №1493 від 18.08.2022. ЛІНПАРЗА – торговельна марка, власність компанії АстраЗенека. © AstraZeneca 2023.



# Мультидисциплінарний підхід у комбінованому лікуванні раку яєчника

**Сьогодні циторедуктивна хірургія (CRS) та хіміотерапія (ХТ) залишаються невід’ємними складовими лікування пацієнок із раком яєчника (РЯ). Проте нові досягнення в галузі онкології, зокрема впровадження таргетних препаратів, дали змогу персоналізувати терапію раку, що забезпечило покращення виживаності хворих на РЯ. Веденню пацієнок з РЯ була присвячена Науково-практична конференція з міжнародною участю «Гнатишаківські читання 2022: мультидисциплінарний підхід в комбінованому лікуванні раку яєчника». Провідні вітчизняні й іноземні експерти галузі онкології представили огляд сучасних можливостей лікування хворих на РЯ, фокусуючи увагу на питанні первинної циторедуктивної хірургії (PCS), аспектах лікування пацієнток поєднанням хірургічних методів і ХТ, а також варіантах підтримуючої терапії при уперше виявленому та рецидивуючому РЯ.**



Про еволюцію поглядів на канцерогенез РЯ розповіла завідувачка кафедри онкології та медичної радіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, доктор медичних наук, професор Наталя Антонівна Володько.

— Сьогодні виділяють п’ять основних патогенетичних варіантів РЯ: серозна карцинома високого ступеня злоякісності, світлоклітинна карцинома, ендометріодна карцинома, серозна карцинома низького ступеня злоякісності та муциозна карцинома. Всі зазначені підтипи характеризуються різним перебігом захворювання та відповідно мають різний прогноз, що також потребує різних підходів до ведення хворих. Таким чином, морфологічна верифікація гістологічного/патогенетичного варіанта РЯ, бажано з проведенням молекулярного профілювання, є обов’язковою до початку терапії РЯ [1]. І хоча сьогодні оцінка гістопатогенетичного типу РЯ критично важлива для визначення подальшої стратегії ведення хворої, й досі значна кількість хірургів-онкологів скептично ставляться до цього дослідження. Це значно ускладнює ведення пацієнок і може призводити до неадекватної терапії. Як відомо, ключовою метою хірургічного лікування РЯ є виконання оптимальної циторедукції з видаленням усіх макроскопічних пухлинних вогнищ [2]. Тому для забезпечення такого результату необхідне проведення повного обсягу всіх діагностичних процедур.

Наразі відомо, що не при всіх типах РЯ можна досягти повного видалення макроскопічних пухлинних вогнищ. Відповідно до сучасних рекомендацій, при обмеженій резектабельності доречно призначення 3-4 циклів неоад’ювантної хіміотерапії (НАХТ) з подальшою циторедукцією та ад’ювантною ХТ. Наразі наявна значна кількість досліджень, результати яких підтверджують, що медіана загальної виживаності (ЗВ) як після CRS, так і після НАХТ із подальшою CRS є однаковою: виживаність без прогресування (ВБП) дорівнює 14-15 міс, а ЗВ — 41-43 міс [3, 4]. При цьому НАХТ асоціюється зі значно меншою кількістю післяопераційних ускладнень.



Доцент кафедри онкології Національного університету охорони здоров’я України імені П.Л. Шупки, завідувачка відділу малоінвазивної хірургії КНП «Київський міський клінічний онкологічний центр», доктор медичних наук Катерина Володимирівна Харченко у своїй доповіді приділила увагу ключовим аспектам CRS при лікуванні РЯ.

— Історія CRS бере початок із 1975 р., коли С.Т. Griffiths вперше продемонстрував, що ступінь гістологічної диференціації і розмір найбільшого вогнища залишкової пухлини є незалежними предикторами виживаності хворих при II-III стадії РЯ. Відтоді минуло вже 47 років, за цей час ведення хворих на РЯ знало істотних змін. Сьогодні ключовою метою хірургічного лікування РЯ є повна CRS, яка визначається як відсутність будь-яких макроскопічних залишків пухлини [5, 6]. Якщо проаналізувати результати останніх досліджень щодо виживаності хворих при CRS R0, можна констатувати, що загалом повна CRS (первинна або інтервальна) асоціюється з кращою виживаністю хворих [7-9]. Проте це

твердження стосується не всіх груп пацієнок з РЯ. У.А. Lyons та співавт. (2020) проаналізували дані близько 37 тис. хворих на РЯ, яким проведено PCS в обсязі R0, R1 та НАХТ [10]. Результати цього дослідження продемонстрували, що НАХТ із подальшою інтервальною CRS в обсязі R0 забезпечує таку ж саму виживаність, як і PCS в обсязі R1. Тобто сьогодні найкраща опція — це завжди резекція R0.

За сучасними рекомендаціями, у всіх міжнародних настановах, алгоритм ведення хворих із первинно виявленим РЯ першочергово включає тактику, спрямовану на визначення можливості виконання пацієнці PCS в обсязі резекції R0. НАХТ показана лише тим хворим, яким неможливе виконання хірургічного втручання в обсязі первинної повної циторедукції. Так, при неможливості проведення PCS пацієнці з РЯ їй показане призначення НАХТ з подальшою інтервальною CRS [5, 6].



Головний лікар Лікарні ізраїльської онкології Lisod (м. Київ), доктор медичних наук, професор Алла Борисівна Вінницька присвятила доповідь веденню пацієнок із поширеним РЯ, зокрема у фокусі нових можливостей першої лінії терапії РЯ.

— Упродовж багатьох років стандартом першої лінії терапії при РЯ залишається режим карбоплатин + паклітаксел 1 раз через кожні 3 тижні [11, 12]. Останні роки ознаменувалися пошуком більш ефективних стратегій лікування РЯ, оскільки сучасні дані свідчать про недостатню ефективність стандартного режиму терапії [13-16]. За клінічними даними, на фоні застосування режиму карбоплатин + паклітаксел 1 раз через кожні 3 тижні ВБП складає 12-18 міс, 5-річна ЗВ <35%. Перебіг РЯ характеризується розвитком рецидивів і зменшенням тривалості безрецидивних періодів після кожного наступного рецидиву [17]. Рецидив, який розвинувся протягом 6 міс після завершення терапії на основі препаратів платини, визначається як платинорезистентний. Якщо рецидив виник через ≥6 міс, його класифікують як платиночутливий. Цей варіант рецидиву характеризується кращим прогнозом для пацієнтки і дає можливість повторити курс лікування препаратами платини. Метааналіз даних пацієнок з РЯ ІІВ-ІV стадії за FIGO у рамках досліджень AGO (AGO Ovar 3, 5, 7), яким було проведено ХТ першої лінії, продемонстрував, що 17,2% пацієнок з РЯ мали платинорезистентний рецидив, 56,2% — платиночутливий, а у 22,6% рецидиву не спостерігалося протягом 5 років [17]. На ефективність наступних ліній ХТ при РЯ впливає тривалість так званого безплатинового періоду. Так, що коротший інтервал між попередньою та наступною лініями терапії, то нижчий рівень загальної відповіді, ВБП і ЗВ [17].

Враховуючи недостатню ефективність сучасних стандартів лікування РЯ, пошук нових терапевтичних можливостей є актуальним питанням сучасної онкогінекології. Проведення повної CRS стало першим кроком в еволюції лікування РЯ, що сьогодні дозволяє істотно підвищувати рівень виживаності пацієнок з РЯ. У 2009 р. А. du Bois та співавт. презентували результати дослідження, згідно з якими проведення повної CRS без макроскопічних ознак пухлини дозволяє збільшити медіану ЗВ на 60,3 міс при ІІВ-ІІІВ стадії за FIGO, на 46,9 міс — при ІІС стадії та на 30,0 міс — при ІV стадії. З огляду на отримані результати, можна констатувати, що відсутність макроскопічних ознак пухлини має бути основною метою CRS.

Наступним етапом еволюції лікування РЯ стало впровадження підтримуючої терапії, яка

наразі включає застосування гормональних і таргетних препаратів [18-20]. Підтримуюча терапія застосовується у разі серозного РЯ високого ступеня злоякісності (HGSOС) у першій лінії та при рецидиві (бевацизумаб, олапариб), а при РЯ низького ступеня злоякісності (LGSOС) — додатково до першої лінії терапії (ендокринна терапія інгібіторами ароматази, тамоксифеном). Сьогодні в арсеналі клініцистів наявні два препарати для підтримуючої терапії у разі HGSOС: бевацизумаб та олапариб. Бевацизумаб — моноклональне антитіло, отримане за допомогою ДНК-технології. Бевацизумаб зв’язується з фактором росту ендотелію судин (VEGF), ключовим фактором васкулогенезу й ангіогенезу, пригнічуючи таким чином зв’язування VEGF з його рецепторами Flt-1 (VEGFR-1) та KDR (VEGFR-2) на поверхні ендотеліальних клітин [21]. Олапариб — потужний інгібітор полі(АДФ-рибози)-полімерази людини (PARP1, PARP2 і PARP3), який пригнічує ріст деяких пухлинних клітин *in vitro* та ріст пухлин *in vivo* у разі застосування окремо або в комбінації із традиційними лікарськими засобами ХТ. PARP-ферменти необхідні для ефективної репарації одноланцюгових розривів ДНК [22].

Наразі зібрана значна доказова база щодо ефективності застосування цих двох препаратів при РЯ. У 2018 р. були представлені результати рандомізованого дослідження GOG0218, в якому оцінювався вплив бевацизумабу у дозі 15 мг/кг маси тіла на тривалість виживаності пацієнок з РЯ ІІІ-ІV стадії. Згідно з отриманими результатами, додавання до ХТ бевацизумабу без продовження його прийому у підтримуючому режимі не забезпечує статистично значущого впливу на медіану ВБП. Схема ХТ + бевацизумаб з продовженням його застосування в підтримуючому режимі покращує медіану ВБП на 3,8 міс порівняно з ХТ. Що стосується ЗВ, результати не продемонстрували статистично значущої різниці в пацієнок, які отримували бевацизумаб і лише ХТ, окрім підгрупи жінок з РЯ ІV стадії (відношення ризиків — ВР — 0,75; 95% довірчий інтервал — ДІ — 0,59-0,95) та осіб з асцитом (ВР 0,82; 95% ДІ 0,7-0,96; p=0,014) [23].

У 2015 р. оприлюднені результати багаточетного рандомізованого дослідження ІІІ фази ICON7, які засвідчили, що додавання бевацизумабу (7,5 мг/кг) до ХТ та продовження його прийому в підтримуючому режимі не має статистично значущого впливу на медіану ВБП і ЗВ у загальній групі пацієнок порівняно лише з ХТ. Додавання бевацизумабу статистично значуще покращує медіану ВБП на 5,5 міс, а медіану ЗВ — на 9,4 міс порівняно лише з ХТ у пацієнок із високим ризиком (ІІІ стадія з неоптимальною циторедукцією, ІV стадія або неоперабельно пацієнтки) [24].

Таким чином, до сьогодні стандартом першої лінії терапії РЯ була комбінація карбоплатин + паклітаксел. За останні 20 років ЗВ пацієнок з РЯ майже не змінилася, а підтримуюча терапія бевацизумабом дозволила незначно підвищити медіану ВБП, тоді як ЗВ у загальній популяції пацієнток залишилася без змін.

За сучасними міжнародними рекомендаціями (NCCN, SGO, ASCO, ESMO), визначення BRCA-статусу рекомендуємо всім жінкам із немутуованим РЯ під час встановлення діагнозу, незалежно від сімейного анамнезу. Визначення мутації BRCA має значення перед обранням стратегії лікування пацієнтки, зокрема забезпечує оцінку ризику РЯ, вибір тактики лікування, а також є важливою прогностичною ознакою. BRCA-тестування пацієнок із РЯ допомагає виявити жінок із підвищеним ризиком розвитку другого раку (раку молочної залози) і дозволяє оцінити ступінь ризику розвитку злоякісних пухлин у їхніх родичів для ранньої діагностики та своєчасного лікування [25]. У 2018 р. було представлено дані дослідження

В. Norquist та співавт. (2018), згідно з якими додавання бевацизумабу у схему терапії пацієнок з мутаціями BRCA не мало статистично достовірного впливу на ВБП, натомість у хворих без мутації BRCA бевацизумаб статистично значуще покращив ВБП.

У 2018 р. оприлюднені перші результати міжнародного відкритого рандомізованого дослідження ІІІ фази SOLO-1, що дозволили змінити підходи до лікування пацієнок з РЯ та розширити арсенал засобів підтримуючої терапії. У ньому оцінювали ефективність підтримуючої терапії олапарибом у пацієнок з уперше встановленим діагнозом серозний чи ендометриодний РЯ високого ступеня злоякісності ІІІ-ІV стадії за FIGO, рак маткових труб або первинний перитонеальний рак із мутаціями BRCA1, BRCA2 чи обох генів (BRCA1/2), у яких отримано повну або часткову відповідь на платиновмісну ХТ. Загалом до дослідження було включено 391 пацієнтку, яких рандомізували на дві групи у співвідношенні 2:1: перша група отримувала олапариб (n=260), друга група — плацебо (n=131). Лікування проводили до прогресування хвороби, у разі відсутності ознак хвороби терапію припиняли через 2 роки. Пацієнтки із частковою відповіддю могли отримувати лікування довше ніж 2 роки. Результати дослідження продемонстрували, що за медіани тривалості терапії 2 роки у пацієнок з уперше виявленим поширеним РЯ з мутаціями BRCA олапариб (Лінпарза) забезпечував безпрецедентне збільшення медіани ВБП до 56 міс порівняно із 13,8 міс у пацієнок з контрольної групи. Через 5 років спостереження ефективність 2-річної підтримуючої терапії олапарибом щодо ВБП зберігалася навіть після її закінчення зі зниженням ризику прогресування чи смерті на 67% (рис. 1). Через 5 років від початку дослідження 48% пацієнок у групі олапарибу не мали прогресування захворювання порівняно з 21% пацієнок у групі плацебо [26, 28].

Що стосується впливу виду циторедукції, то за отриманими даними, первинна циторедукція забезпечувала вищу ВБП в обох групах порівняно з інтервальною. Однак у пацієнок з інтервальною циторедукцією в групі олапарибу ВБП була вищою, ніж у пацієнок із первинною циторедукцією в групі плацебо (рис. 2). Застосування олапарибу також асоціювалося з кращими показниками виживаності, незалежно від результатів операції: у пацієнок з групи олапарибу із залишковою резидуальною пухлиною після циторедукції ВБП була більшою, ніж у групі плацебо без залишкової резидуальної пухлини. Пацієнтки з частковою відповіддю після ХТ при застосуванні олапарибу досягали повної відповіді в 2,3 раза частіше, ніж при використанні плацебо [27]. ВБП у пацієнок з повною клінічною відповіддю після ХТ у групі олапарибу склала 52 проти 22% у групі плацебо через 5 років спостереження [28].

У 2022 р., через 7 років від початку дослідження SOLO-1, в рамках конгресу ASCO були представлені результати ЗВ пацієнток груп олапарибу та плацебо. 67% пацієнток із групи олапарибу та 46,5% пацієнток із групи плацебо були живі (рис. 3). Ці результати є додатковим підтвердженням того, що користь від підтримуючої терапії олапарибом (Лінпарза) виходить за межі медіани 2-річного прийому препарату. Перевага олапарибу щодо ЗВ спостерігається незважаючи на те, що понад 40% пацієнток з групи плацебо отримували подальшу терапію інгібітором PARP [29].

Таким чином, дані сучасних досліджень підтверджують ефективність використання олапарибу (Лінпарза) в першій лінії підтримуючої терапії пацієнок з BRCA-асоційованим РЯ. Через 7 років від початку дослідження SOLO-1 продемонстровано клінічно значущу перевагу щодо ЗВ у пацієнок, які отримували олапариб.

У процесі гомологічної рекомбінації крім генів BRCA беруть участь і інші гени, мутації яких можуть призвести до дефіциту гомологічної рекомбінації (HRD). Нещодавно оприлюднені результати рандомізованого дослідження PAOLA-1, в якому оцінювалася ефективність підтримуючої терапії олапарибом у комбінації з бевацизумабом у пацієнок

Продовження на стор. 4.



# Мультидисциплінарний підхід у комбінованому лікуванні раку яєчника

Продовження. Початок на стор. 3.

з уперше діагностованим поширеним РЯ. У дослідження були включені пацієнтки з РЯ (серозним або ендометриїдним) з високим ризиком і III-IV стадією за FIGO, у яких досягнута відповідь на першу лінію платино-вмісної ХТ з бевацизумабом. Попередньо учасницями дослідження визначили BRCA- та HRD-статус: 48% жінок мали HRD-позитивний статус, у 29% була виявлена мутація BRCA. Загалом до дослідження було включено 806 пацієнток, яких рандомізували на дві групи у співвідношенні 2:1: перша група отримувала олапариб у дозі 300 мг 2 р/добу протягом 24 міс, друга контрольна група – плацебо. Усі пацієнтки приймали бевацизумаб у дозі 15 мг/кг через кожні 3 тижні впродовж 15 міс. Результати дослідження продемонстрували, що олапариб у комбінації з бевацизумабом значуще підвищує ВБП порівняно з плацебо + бевацизумаб (22,1 проти 16,6 міс; ВР 0,59; 95% ДІ 0,49-0,72;  $p < 0,0001$ ) у загальній популяції пацієнток. Підгруповий аналіз показав значущу перевагу комбінації олапариб + бевацизумаб у пацієнток з HRD-позитивним статусом (включаючи мутації BRCA) порівняно з плацебо + бевацизумаб: медіана ВБП становила 37,2 та 17,7 міс відповідно (ВР 0,33; 95% ДІ 0,25-0,43) [30]. Підгруповий аналіз ефективності застосування олапарибу з бевацизумабом у пацієнток з HRD-позитивним статусом без tBRCA продемонстрував, що медіана ВБП на фоні застосування олапарибу склала 28,1 порівняно з 16,6 міс у групі плацебо (ВР 0,43; 95% ДІ 0,28-0,66) [30].

У багатьох лікарів виникає практичне питання: чи можна використовувати PARP-інгібітори повторно? У дослідженні OReO оцінювалася ефективність призначення повторного курсу олапарибу у пацієнток з рецидивуючим РЯ після закінчення підтримуючої терапії PARP-інгібітором і відповіддю на подальшу платиновмісну ХТ. Результати дослідження продемонстрували, що подовження ВБП спостерігалось при повторному лікуванні олапарибом, незалежно від BRCA-статусу [31].

Таким чином, дані сучасних досліджень свідчать на користь підтримуючої монотерапії олапарибом у пацієнток з уперше виявленим поширеним РЯ за наявності мутацій у генах BRCA або його використання в комбінації з бевацизумабом у підтримуючому режимі у пацієнток з уперше виявленим поширеним РЯ й підтвердженням BRCA- та/або HRD-позитивним статусом.

оцінити ефективність CRS у пацієнток із рецидивним РЯ, чутливим до препаратів платини. Результати дослідження продемонстрували, що вторинна CRS може мати високу клінічну ефективність у хворих із платиночутливим серозним рецидивуючим РЯ, у яких прогнозується висока ймовірність повної резекції. Порівняно з неповною повна CRS сприяла збільшенню медіани ЗВ на 33,1 міс та зниженню ризику смерті на 60% [34].

Ключовим висновком дослідження стало те, що вторинна CRS може мати значну клінічну користь у пацієнток із платиночутливим серозним рецидивним РЯ, у яких прогнозується висока ймовірність повної резекції. Враховуючи отримані дані, сьогодні пацієнткам із платиночутливим серозним рецидивним РЯ рекомендовано проходити скринінг відповідності критеріям CRS та консультування з приводу можливих варіантів подальшого ведення [35]. Проте, враховуючи вищевказані дані, постає питання: чи повнота CRS є єдиним визначальним фактором прогнозу комбінованого лікування рецидивного РЯ? За сучасними відомостями, при досягненні частоти повної CRS (CC-0/1) 87% медіана безрецидивної виживаності складає лише 14,2 міс, а 3-річна безрецидивна виживаність досягає лише 17% [36].

Таким чином, сьогодні стає зрозумілим, що врахування лише клініко-хірургічних критеріїв прогнозу не дає можливості досягнути стабільної ремісії у потенційно сприятливій групі хворих з повною CRS імплантів з очередини. Це диктує необхідність пошуку нових стратегій персоналізованого підходу.



Про сучасний алгоритм лікування BRCA-асоційованого поширеного РЯ розповів завідувач відділення хіміотерапії КНП ЛОР «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр», кандидат медичних наук Ярослав Васильович Шпарик.

– У більшості пацієнток з РЯ неможливо досягти повного одужання за допомогою оперативного лікування з подальшою ад'ювантною ХТ. У 70% хворих цієї групи розвивається рецидив. Це вимагає призначення їм повторних курсів ХТ, що, звичайно, асоціюється з накопиченням токсичності, а також обмежує для них варіанти лікування в майбутньому [37]. Відомо, що після кожного наступного циклу терапії рецидивуючого РЯ скорочується період ремісії та розвивається резистентність до препаратів платини. І якщо в першій лінії терапії можна досягнути ВБП 1,5 року, то кожна наступна лінія супроводжується зменшенням цього показника. Враховуючи ці дані, ключовою метою лікування рецидивуючого РЯ є збільшення тривалості ремісії у ранніх лініях терапії [37].

Однією із стратегій подовження ремісії є концепція підтримуючої терапії. Вона полягає у лікуванні пухлини за допомогою препаратів, що застосовуються зазвичай після початкового етапу ХТ. Підтримуюча терапія рекомендується з метою запобігання рецидиву захворювання, а також для уповільнення росту пухлини при її частковій відповіді після первинного лікування, подовження часу до прогресування і ЗВ. Із цією метою, за рекомендаціями Національної онкологічної мережі США (NCCN, 2022), одним із варіантів, який можна використовувати, є PARP-інгібітори [38]. Одним із представників цієї групи, який зареєстрований в Україні, є олапариб (Лінпарза).

Ефективність використання PARP-інгібіторів (Лінпарза) при РЯ сьогодні підтверджена результатами численних досліджень. Одним із перших досліджень олапарибу в лікарській формі таблеток є дослідження III фази SOLO-2 [39]. Загалом до дослідження було включено 295 пацієнток із рецидивуючим серозним або ендометриїдним РЯ високого ступеня злоякісності, чутливим до препаратів платини, із підтвердженими гермінальними або соматичними мутаціями BRCA 1/2 та із клінічною повною або частковою відповіддю після завершення останнього курсу ХТ на основі препаратів платини (мінімум 4 цикли), статусом

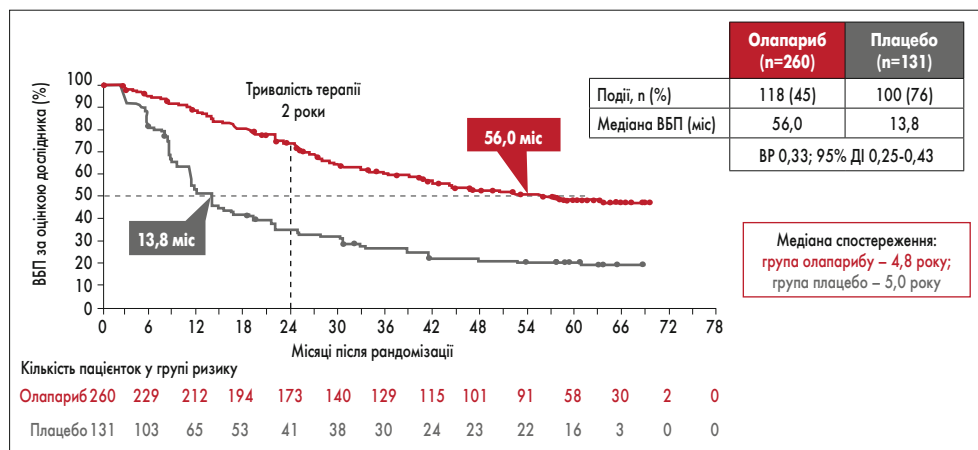


Рис. 1. ВБП у дослідженні SOLO-1

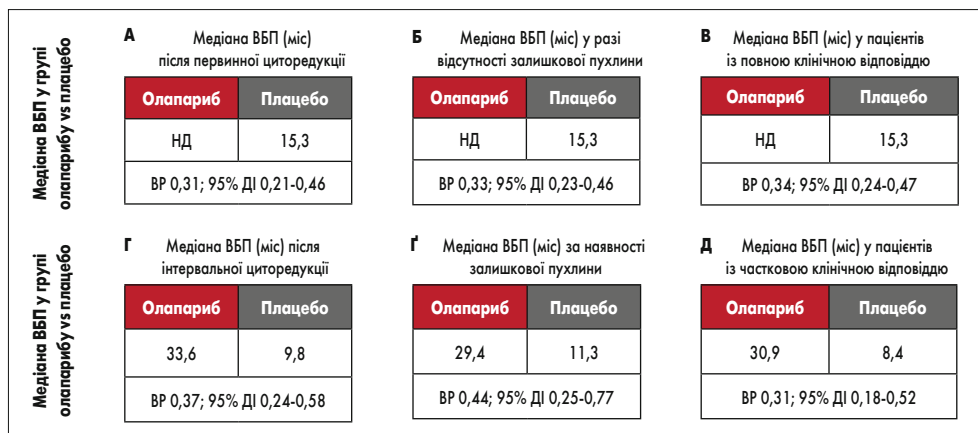


Рис. 2. Підгруповий аналіз ВБП дослідження SOLO-1: залежно від виду циторедукції (А та Г), від результату операції (Б та Д), від клінічної відповіді на платиновмісну ХТ (В та Е)

НД – не досягнута.

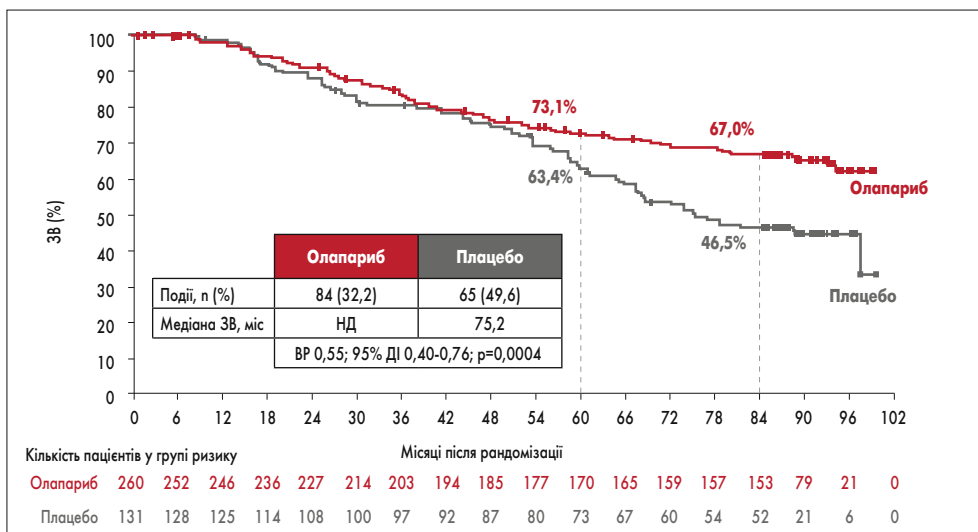


Рис. 3. ЗВ через 7 років від початку дослідження SOLO-1

за ECOG 0-1. Учасники рандомізували на дві групи у співвідношенні 2:1: перша група (n=196) отримувала 300 мг олапарибу (2 таблетки по 150 мг), друга група (n=99) – плацебо двічі на добу. Згідно з результатами дослідження, підтримуюча терапія олапарибом значно подовжила ВБП порівняно з плацебо. Так, медіана ВБП у групі олапарибу склала 19,1 міс, у групі плацебо – 5,5 міс (відносний ризик 0,30; 95% довірчий інтервал 0,22-0,41;  $p < 0,0001$ ). Підтримуюча терапія олапарибом також сприяла клінічно значущому збільшенню ЗВ порівняно з плацебо [40, 41].

Наявність статусу HRD виявляють приблизно в половині випадків серозних пухлин яєчників високого ступеня злоякісності. Наявна пряма залежність між порушеннями гомологічної рекомбінації та чутливістю до препаратів платини й олапарибу: що вищий рівень HRD, то більшою є чутливість до впливу цих засобів. У пацієнток із рецидивуючим РЯ чутливість до препаратів платини може використовуватись як сурогатний маркер для визначення HRD. Тому при підтримуючій терапії відповідь на ХТ препаратами платини залишається прогностичним маркером користі від застосування інгібіторів PARP. За наявними даними, клінічний портрет пацієнтки із потенційною чутливістю до PARP-інгібіторів включає переважно серозний епітеліальний РЯ високого ступеня злоякісності, тривалий період ремісії після першої лінії лікування або рецидиву та високу частоту відповіді на препарати платини у першій або наступних лініях терапії [42, 43].

У червні 2022 р. в рамках конгресу Американського товариства клінічної онкології були презентовані результати проспективного відкритого багатоцентрового дослідження IV фази ORZORA із реальної клінічної практики. У ньому брали участь пацієнтки із платиночутливим рецидивуючим РЯ та мутацією

BRCA, а також з мутаціями в генах HRR за умови відсутності мутацій у генах BRCA [44]. Пацієнткою було рандомізовано у три групи: із соматичними мутаціями в генах BRCA, спадковими мутаціями в генах BRCA та дослідницьку когорту з мутаціями в генах HRR. Всі три групи отримували підтримуючу терапію олапарибом у лікарській формі капсул у дозі 400 мг двічі на добу. Згідно з результатами дослідження, підтримуюча терапія олапарибом продемонструвала клінічну ефективність у пацієнток із платиночутливим рецидивуючим РЯ незалежно від виду (соматичним або гермінальним) наявної мутації BRCA або з мутаціями в генах HRR і відсутністю BRCAm. За отриманими даними, медіана ЗВ досягла 3,5 року у всіх трьох групах пацієнток із рецидивуючим РЯ в умовах клінічної практики [44].

У рандомізованому дослідженні STUDY19 оцінювали ефективність застосування олапарибу у лікарській формі капсул у дозі 400 мг двічі на добу при платиночутливих рецидивах РЯ незалежно від статусу BRCA. Згідно з отриманими результатами, застосування олапарибу асоціювалося зі значущим підвищенням ВБП порівняно з плацебо (ВР 0,35; 95% ДІ 0,25-0,49;  $p < 0,001$ ): медіана ВБП склала 8,4 міс у групі олапарибу та 4,3 міс у групі плацебо. Після проведення підгрупового аналізу залежно від наявності мутації BRCA найбільшу користь спостерігали у хворих із позитивним BRCA-статусом, у яких медіана ВБП склала 11,2 порівняно з 4,3 міс у групі плацебо (ВР 0,18; 95% ДІ 0,10-0,31;  $p < 0,0001$ ). Але й у пацієнток без мутації BRCA спостерігалось значуще покращення ВБП. Медіана ВБП дорівнювала 7,4 проти 5,5 міс (ВР 0,54; 95% ДІ 0,34-0,85;  $p = 0,0075$ ) [42, 43].

Список літератури знаходиться в редакції.  
Підготувала Анна Хиць



Доцент кафедри онкології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, кандидат медичних наук Роман Романович Ярема представив доповідь «Вторинна циторедукція та HIPEC в комбінованому лікуванні рецидивного РЯ», в якій

детально зупинився на персоналізованому лікуванні хворих на РЯ.

– Важливим прогностичним чинником та об'єктивним критерієм стадіювання перитонеального канцероматозу є перитонеальний раковий індекс (peritoneal cancer index – PCI), що використовується як непрямий показник можливості досягнення повної CRS. Чим ефективніше буде проведена CRS, тим кращий прогноз будуть мати хворі цієї групи. PCI, окрім прогностичного значення, також дає можливість селекції пацієнток, які є кандидатами на агресивне лікування. При цьому ступінь перитонеального канцероматозу за допомогою PCI можна оцінювати не лише інтраопераційно, а й радіологічно, за допомогою мультиспіральної комп'ютерної томографії [32, 33]. Дані літератури свідчать, що навіть у групі хворих із сприятливим прогнозом, яким була проведена повна CRS, іноді реєструють інтраперитонеальні рецидиви, що в деяких випадках є ранніми, а отже питання персоналізованого підходу до цієї групи пацієнток залишається актуальним.

У 2017 р. оприлюднені перші результати рандомізованого дослідження AGO-OVAR DESKTOP III, ключовою метою якого було



# Назавжди в наших серцях

18 січня не стало Ігоря Дмитровича Іванченка, засновника, натхненника, очільника великої родини – Видавничого дому «Здоров'я України». Нам важко осягнути, що його більше немає. Нам складно змиритися з тим, що людина, яка рухала наш поступ незмінно вперед, пішла з життя так рано.

Ігор Дмитрович завжди й в усьому бачив можливості і мав ідеї, як цими можливостями скористатися. Історія бренду «Здоров'я України» є втіленням його безкінечного оптимізму в бізнесі. Численні кризи, які наш колектив долав під його керівництвом, щоразу підносили нас на наступний рівень у професійному середовищі, додавали віри у свої сили, робили міцнішими та згуртованішими.

Нині ми хочемо, щоб ви разом із нами згадали Ігоря Дмитровича таким, яким ми завжди його пам'ятатимемо, – усміхненим, енергійним, сповненим сил і планів на майбутнє. Вимогливим і справедливим. Турботливим і відповідальним. Сміливим і розсудливим. Щирим і вдячним. Лідером, чоловіком, батьком, дідусем. Яскравим, неповторним, незабутнім...

Світла пам'ять...

Здоров'я<sup>®</sup> України<sup>®</sup>  
МЕДИЧНА ГАЗЕТА





# PREVYMIS®

Letermovir

**R+** означає —  
**У ГРУПІ РИЗИКУ**  
реактивації **ЦМВ** інфекції<sup>1</sup>

**Єдиний\* інгібітор ЦМВ  
ДНК-термінази для  
профілактики реактивації  
цитомегаловірусної інфекції  
та захворювання  
ЦМВ у дорослих  
ЦМВ-серопозитивних  
реципієнтів [R+]  
алогенного ТГСК<sup>2</sup>**

**Настанови ECIL 2017 р.:**  
рекомендації (рівень доказовості 1A)  
щодо профілактики ЦМВ  
у реципієнтів [R+] алогенного ТГСК<sup>3</sup>



ECIL — Європейська конференція з питань інфекцій при лейкозах, ТГСК — трансплантат гематопоетичних стовбурових клітин, ЦМВ — цитомегаловірус  
Література:

\* За даними Державного реєстру лікарських засобів України на 11.11.2022.

1. Takenaka K, Nishida T, Asano-Mori Y, et al. Cytomegalovirus reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is associated with a reduced risk of relapse in patients with acute myeloid leukemia who survived to day 100 after transplantation: the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation Transplant-related Complication Working Group. Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21(11):2008-2016. doi:10.1016/j.bbmt.2015.07.019 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Превіміс. РП UA/19168/01/01, UA/19269/01/01 3. Ljungman P, De La Camara R, Robin C et al. Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). Lancet Infect Dis 2019; 19(8):e260-e272.

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](http://www.msd.ua)

**Ключова інформація про безпеку препарату ПРЕВІМІС, летермовір, РП UA/19168/01/01, UA/19269/01/01.** Letermovir Selected Safety Information

**Показання.** Лікарський засіб Превіміс призначений для профілактики реактивації цитомегаловірусної (ЦМВ) інфекції та захворювання ЦМВ у дорослих ЦМВ-серопозитивних реципієнтів [R+] алогенного трансплантата гематопоетичних стовбурових клітин (ТГСК). **Протипоказання:** Гіперчутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин, перелічених у розділі «Склад»; одночасне застосування з пімізидом; одночасне застосування з алкалоїдами ріжків; одночасне застосування з препаратами звіробію (Нурегісум регофартум); коли летермовір застосовується у комбінації з циклоспорином: одночасне застосування дабігатрану, аторвастатину, симвастатину, розувастатину або пітавастатину протипоказане. **Особливості застосування.** Мониторинг ДНК ЦМВ. Безпека та ефективність застосування летермовіру встановлена для пацієнтів із негативним результатом тесту на ДНК ЦМВ до початку профілактики. ДНК ЦМВ контролювали щотижня до 14-го тижня після трансплантації, а потім два рази на тиждень до 24-го тижня. У випадках клінічно значущої ДНК-емії ЦМВ або захворювання на ЦМВ профілактику летермовіром припиняли і проводили стандартну превентивну терапію (РЕТ) або розпочинали лікування. У пацієнтів, у яких була розпочата профілактика летермовіром, а згодом визнано позитивним тест ДНК ЦМВ, профілактику можна продовжувати, якщо не було відповідності критеріям РЕТ. Ризик виникнення побічних реакцій або зменшення терапевтичного ефекту внаслідок взаємодії з іншими лікарськими засобами. Одночасне застосування препарату Превіміс та певних лікарських засобів може призвести до відомих або потенційно значущих взаємодій, а деякі з них можуть призвести до: клінічно значущих побічних реакцій внаслідок збільшення експозиції супутніх лікарських засобів або летермовіру; значного зниження концентрації супутнього лікарського засобу у плазмі крові; що може призвести до зменшення терапевтичного ефекту супутнього лікарського засобу. **Взаємодія з лікарськими засобами.** Препарат Превіміс слід обережно застосовувати з лікарськими засобами, які є субстратами СYP3A з вузьким терапевтичним діапазоном (наприклад, альфентаніл, фентаніл та хінідин), оскільки одночасне застосування може призвести до збільшення концентрації субстратів СYP3A у плазмі крові. Рекомендується ретельний моніторинг та/або корекція дози субстратів СYP3A, що застосовуються одночасно. Як правило, рекомендується посилений моніторинг рівнів циклоспоринолу, такролімусу, сиролімусу у перші 2 тижні після початку та закінчення застосування летермовіру, а також після зміни способу застосування летермовіру. Летермовір є помірним індуктором ферментів та транспортерів. Індукція може спричинити зниження плазмових концентрацій деяких метаболізованих та транспортваних лікарських засобів. Тому для вориконазолу рекомендується проводити терапевтичний лікарський моніторинг. Слід уникати одночасного застосування дабігатрану через ризик зниження його ефективності. Летермовір може підвищувати плазмові концентрації лікарських засобів, що транспортуються OATP1B1/3, таких як статини. Для препарату Превіміс, концентрат для розчину для інфузії: Введення через стерильний вбудований поліетерсульфоновий (ПЕС)-фільтр з діаметром пор 0,2 мкм або 0,22 мкм. Превіміс, концентрат для розчину для інфузії, може містити невелику кількість дрібних напівпрозорих або білих частинок препарату. Введення розведеного розчину Превіміс завжди вимагає використання стерильного вбудованого ПЕС-фільтра з діаметром пор 0,2 мкм або 0,22 мкм, незалежно від того, чи видно ці частинки препарату у концентраті чи у розведеному розчині. **Допоміжні речовини.** Препарат Превіміс, концентрат для розчину для інфузії, 240 мг, містить 23 мг (або 1,0 ммоль) натрію на флакон. Це слід враховувати пацієнтам, які застосовують дієту з контрольованим вмістом натрію. Для препарату Превіміс, у формі таблетки, вкриті плівковою оболонкою: Допоміжні речовини. Препарат Превіміс містить лактози моногідрат. Пацієнти з рідкісними спадковими станами непереносимості галактози, загальною недостатністю лактази або мальабсорбцією глюкози-галактози не повинні приймати цей препарат. Кожна таблетка, вкриті плівковою оболонкою, по 240 мг містить 4 мг лактози (у вигляді моногідрату). Це слід враховувати при застосуванні лікарського засобу хворим на цукровий діабет. Лікарський засіб містить менше ніж 1 ммоль натрію (23 мг) на дозу, тобто практично вільний від натрію. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Вагітність. Немає даних про застосування летермовіру вагітним жінкам. Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність. Препарат Превіміс не рекомендується застосовувати вагітним та жінкам репродуктивного віку, які не використовують засоби контрацепції. Годування груддю. Невідомо, чи виводиться летермовір з грудним молоком. Наявні фармакодинамічні/токсикологічні дані щодо тварин показують, що летермовір проникає у грудне молоко. Не можна виключити ризик для новонароджених/немовлят. Потрібно прийняти рішення про припинення грудного вигодовування або припинення/утримання від терапії препаратом Превіміс, беручи до уваги користь грудного вигодовування для дитини та користь терапії для жінки. **Фертильність.** Вплив на фертильність самок щурів не спостерігався. Необоротна тестикулярна токсичність та погіршення фертильності спостерігалися у самців щурів, але не спостерігалися у самців мишей та мавп. **Діти.** Безпека та ефективність застосування препарату Превіміс пацієнтам віком до 18 років не встановлені. **Побічні реакції.** Побічні реакції, про які найчастіше повідомлялось та які виникали принаймні у 1 % пацієнтів групи препарату Превіміс і з більшою частотою, ніж при застосуванні плацебо: нудота (7,2 %), діарея (2,4 %) та блювання (1,9 %). Найчастіше повідомлялося про такі побічні реакції, що призвели до припинення застосування препарату Превіміс: нудота (1,6 %), блювання (0,8 %) та біль у животі (0,5 %). Побічні реакції, що спостерігалися у пацієнтів, які отримували препарат Превіміс у клінічних дослідженнях. Нечасто: гіперчутливість, зниження апетиту, дисгевзія, головний біль, вертиго, підвищення рівня АЛТ, підвищення рівня АСТ, спазми у м'язах, підвищення рівня креатиніну крові, втома, периферичний набряк, абдомінальний біль. Часто: нудота, діарея, блювання.

**Перед призначенням лікарського засобу, будь ласка, ознайомтесь з чинною інструкцією для медичного застосування. Компанія МСД не рекомендує застосування лікарських засобів інакше, ніж це передбачено в чинній інструкції для медичного застосування.**

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](mailto:pharmacovigilance.ukraine@cis@merck.com). Якщо у Вас виникли питання з медичної інформації про продукцію компанії МСД, напишіть нам на [froc.ukraine.cis@merck.com](mailto:froc.ukraine.cis@merck.com). Матеріал призначений виключно для фахівців сфери охорони здоров'я. Для розповсюдження/демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів та для розміщення в спеціалізованих медичних виданнях.

UA-CYT-00006 Матеріал затверджений: 11.2022 Матеріал дієсний до: 11.2023







В.Ф. Чехун, д. мед. н., професор, академік НАН України, радник при дирекції Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.С. Кавецького НАН України, м. Київ

# Ретро- та проспективний аналіз досягнень і проблем у вивченні взаємовідносин «пухлина – організм»

**Сьогодні в дослідженнях, присвячених виникненню та розвитку злоякісного процесу, проблеми взаємовідносин пухлини та організму надається домінуюче значення. Особливістю такої уваги до зазначеної проблеми стали мінорні результати оптимізації методів діагностики та терапії. Виявилось, що, незважаючи на різнобічні досягнення фундаментальних і клінічних досліджень, подолання 50% бар'єра ефективного лікування залишається мрією оптимістів. Окрім того, критичного значення для охорони здоров'я набула проблема резистентності до медикаментозної терапії. Непокоять темпи зростання захворюваності на рак у людей молодого віку. Сьогодні, як і раніше, залишаються нез'ясованими причини та механізми метастазування, здатності пухлинних клітин уникати імунного розпізнавання.**

У рамках сучасних досліджень значно зростає інтерес щодо механізмів «порозуміння» пухлинних клітин зі стромальним мікрооточенням, а також безліччю продукованих ними цитокінів та факторів росту, які регулюють процеси канцерогенезу. Важливо зрозуміти, як злоякісні клітини завдяки порушенням у системі про- та антиоксидантного стресу і мережі метаболічних процесів підпорядковують інші регуляторні й захисні системи та спрямовують їх на прогресування пухлинної хвороби. Нещодавно висунута D. Hanahan та L.M. Coussens концепція, яка передбачає, що ракові клітини не сприяють проявам хвороби самі по собі, а скоріше мобілізують і порушують функції організму і залучають нормальні клітини на бік спільності нових аномальних клітин, сягає рівня аксіому. Нещодавні масштабні дослідження геному й екзону хворих на рак дозволяють стверджувати, що розуміння кооперативної взаємодії геному та епігеному відкриває нові можливості для діагностики і терапії. Саме такий формат досліджень дозволив виявити нові фундаментальні молекулярно-генетичні та епігенетичні процеси, залучені до порушень мережі сигнальних каскадів, що сприяє появі нових ознак біології пухлинної клітини. Настав момент, важливий з позиції нашого бурхливого сьогодення, озирнутися навколо і через призму двох десятиліть переглянути сторінки 1-го збірника праць науковців ІЕПОР ім. Р.С. Кавецького «Шляхи та перспективи розвитку експериментальної онкології в Україні», оглянути минуле й зазирнути в майбутнє однієї з актуальних медико-біологічних проблем людства. У структурі збірника видання 2001 р. акцент було зроблено на таких базових напрямках досліджень:

- молекулярні та клітинні основи онкогенезу;
- розробка методів ранньої діагностики та стратегії протипухлинної терапії;
- протипухлинна резистентність та створення засобів реабілітації захисних систем організму;
- екологія раку;
- фізико-хімічні методи корекції в онкології.

У збірці статей у рамках пріоритетних напрямів досліджень того часу були всебічно проаналізовані механізми злоякісної трансформації клітин, виявлені нові маркери та потенційні мішені для таргетної терапії, з'ясовані певні порушення в мережі сигнальних каскадів злоякісних клітин та запропоновані біотехнологічні підходи до їх ідентифікації та фармакокорекції. Розроблена стратегія захисту та реабілітації захисних систем організму шляхом підвищення вибірковості дії цитостатиків і сорбційної дезінтоксикації залишає надію на підвищення ефективності терапії та збереження якості життя онкологічних хворих.

Однак попри значні успіхи в поглибленні фундаментальних знань, появу новітніх технологій діагностики, оцінки прогнозу перебігу хвороби та засобів терапії, проблему злоякісних новоутворень ще зарано знімати з порядку денного. Результати сучасних досліджень стрімко змінюють «канонічне» уявлення про причини, механізми та особливості перебігу злоякісного процесу. Виявлені зміни молекулярно-генетичного, епігенетичного та метаболічного різноманіття з урахуванням численних мутацій у злоякісній клітині сприяють швидкому формуванню власного мікрооточення та появі індивідуального фенотипу компонентів пухлинного вогнища. Порушення балансу ростових і супресорних факторів, залучених до формування мережі сигнальних каскадів, генерує появу клітинного різноманіття – гетерогенності, яка внаслідок численної варіабельності забезпечує систему виживання пухлинних клітин, їх дисемінацію та утворення метастазів. Стрімкий розвиток фундаментальної науки дозволяє

розкрити глибинні механізми внутрішньоклітинної передачі регуляторних сигналів, регуляції клітинного циклу, проліферативного потенціалу й росту пухлин, а також виявити інтенсивність цих процесів на різних етапах прогресування пухлинного процесу.

Важливою складовою, що зумовлює прогресування пухлинної хвороби, є порушення метаболічних процесів. Відомо, що у ключових компонентах жирової тканини – адипоцитах – відбувається синтез прозапального гормону лептину та протизапального адипонектину. Лептин за допомогою нейропептидів регулює різні фізіологічні функції, зокрема імунну відповідь. Порушення експресії лептину або його рецептора може індукувати синтез антиапоптогічних та інших білків, таких як VEGF, HIF-1 $\alpha$ , TNF $\alpha$ , IL-6.

Кожний етап прогресування пухлини характеризується комплексними змінами експресії онкогенів або супресії антионкогенів, порушеннями різноманітних сигнальних шляхів, що призводять до змін генетичного та епігенетичного ландшафтів, білкового складу клітин, а також порушенням їх функцій, які синхронізуються з мікрооточенням пухлинного вогнища та загальним станом організму.

На шляху пошуку онкосинергетичних процесів, які залучені до формування механізмів взаємовідносин з пухлиною, ми визначили ряд пріоритетних завдань.

1. Дослідити порушення експресії ключових компонентів сигнальних каскадів та редоксзалежні процеси в клітинах, мікрооточенні та віддалених сайтах дисемінації пухлин.
2. Оцінити роль елементів запалення і сигнальних молекул ЕМП у прогресуванні патогенезу раку.
3. Визначити асоціативні зв'язки показників метаболічного синдрому з агресивністю пухлинного процесу.
4. Виявити нові маркери злоякісної трансформації клітин, з'ясувати роль у цьому процесі мікроРНК та інших молекулярно-біологічних маркерів.
5. Визначити асоціації морфологічних та імуноцитохімічних змін у клітинах крові при лімфопроліферативних захворюваннях.
6. Оцінити молекулярні, цитогенетичні та метаболічні зміни в лімфоцитах крові хворих із неопластичними процесами для моніторингу чутливості в умовах терапевтичних впливів.
7. Дослідити функціональну активність фагоцитів крові та проаналізувати їх зв'язок з ефективністю дії терапевтичних засобів.

У рамках визначених пріоритетів у процесі наукових досліджень співробітники інституту одержали низку важливих результатів. Так, у хворих із передпухлинною патологією молочної залози виявлені значні порушення окисного метаболізму, пов'язані з одночасним збільшенням рівня вільних радикалів та розбалансуванням активності ферментів антиоксидантного захисту. Активізація вільнорадикальних процесів (збільшення концентрації супероксидного аніон-радикала в лімфоцитах, прооксидантно-антиоксидантного співвідношення в крові) при одночасному зменшенні активності каталази та збільшенні активності супероксиддисмутази супроводжується підвищенням рівня раннього маркера – окисної модифікації білків, що вказує на розвиток оксидативного стресу. Унаслідок розбалансування вільнорадикального гомеостазу відбувається стійке зміщення прооксидантно-антиоксидантного співвідношення в напрямку прооксидантних процесів, посилення пероксидного окислення ліпідів та тривале підвищення рівня спонтанної й металкаталізованої окисної модифікації білків. Порушення вільнорадикального гомеостазу в організмі за поєднаної дії



В.Ф. Чехун

екзогенних оксидів азоту та іонізуючого випромінювання призводить до накопичення одно- і двониткових пошкоджень ДНК та інгібування системи репарації в лімфоцитах периферичної крові, що свідчить про нестабілізацію ДНК і підвищення канцерогенного ризику (В.М. Михайленко, Е.А. Дьоміна, М.О. Дружина, О.А. Главін, Л.І. Маковецька).

Встановлено, що саме експресія білка p53 «дикого» типу та інгібіторів циклінзалежних кіназ p21WAF1/CIP1, p16INK4a має суттєве значення для набуття певного морфологічного фенотипу клітин аденокарциноми ендометрія, у рамках якого формуються пухлини з різним профілем експресії молекулярних маркерів, що визначає проліферативний потенціал та ступінь анаплазії пухлин. На основі скринінгу панелі молекулярних маркерів (P53, FOXR3, p21WAF1/CIP1, E2F1, циклінів E та D1, HER2, MYC, E-кадгерин,  $\beta$ -катенін, віментин, антигени CD44, CD24) у пухлинних клітинах ендометрія формується високовалідний за специфічністю та чутливістю (95%) молекулярний фенотип ендометріодної карциноми P53highFOX3lowMYChigh, який дозволяє ідентифікувати найбільш злоякісний серозоподібний підтип цієї форми раку та забезпечує предиктивну оцінку персоналізованого прогнозу перебігу захворювання. Встановлено, що 15,8% ендометріодних карцином ендометрія мають анеуплоїдний ДНК-профіль і характеризуються низьким ступенем диференціювання, глибокою інвазією пухлини у міометрій та високим проліферативним потенціалом. Визначені клініко-морфологічні особливості корелюють із меншою кількістю клітин, які експресують такі маркери епітеліально-мезенхімального переходу (ЕМП), як E-кадгерин,  $\beta$ -катенін, віментин та високий рівень білка MYC у порівнянні з цими показниками у диплоїдних пухлинах ендометрія. Отримані дані свідчать про морфогенетичну гетерогенність карцином ендометрія, що є підґрунтям для визначення більш агресивних молекулярних підтипів цієї форми раку. На основі клініко-морфологічних та генетичних показників карцином ендометрія (висока проліферативна активність, анеуплоїдія, низький ступінь диференціювання та високий інвазивний потенціал) визначено, що більш злоякісні варіанти пухлин характеризуються відсутністю експресії віментину, високим рівнем експресії онкогенів MYC, HER-2 та фактора транскрипції E2F1 (Л.Г. Бучинська, І.П. Несіна, Н.Ю. Юрченко). Встановлена здатність екзогенного бета-дефенсину-2 проникати в цитоплазму клітин та накопичуватися в ядрі, що призводить до дефосфорильованого онкосупресорного білка pRB, блокування клітинного циклу у фазі G1/S та зниження експресії циклінів E та D1, CDK4, протонкогена BRAF. Отримані дані дозволили встановити одну з функцій бета-дефенсину-2 як потенційного транскрипційного фактора. Показано, що hBD-2 може регулювати рівновагу між процесами ЕМП та мезенхімально-епітеліального переходу (МЕП) і зрушувати її в той чи інший бік залежно від типу клітинної лінії шляхом впливу на експресію маркерів ЕМП віментину та E-кадгерину. Але при цьому характер впливу бета-дефенсину-2 на рівновагу ЕМП/МЕП може залежати від спектра експресії інших індукційних бета-дефенсинів людини в культивованих пухлинних клітинах. Отримані дані свідчать про залучення hBD-2 до механізмів регуляції диференціювання пухлинних клітин (П.В. Погрібний, М.О. Солдаткіна).

Уперше доведена потенційна роль hBD-2 у регуляції експресії мРНК ключових транскрипційних факторів (IRF4, VIMP-1), необхідних для диференціювання злоякісно трансформованих клітин В-лімфоцитарного походження (лінії VJAB, Raji, T5-1), а також можливість регуляції експресії hBD-2 через поверхневі рецептори клітин зазначених ліній (чл.-кор. НАН України С.П. Сидоренко, П.В. Погрібний).



Уперше ідентифіковано білок S18-2 – представник родини мітохондріальних білків, залучений до механізмів регуляції, проліферації злоякісно трансформованих клітин. Отримані дані дозволяють розглядати його як один із потенційних онкогенів, що відкриває перспективи для з'ясування його ролі в механізмах взаємовідношення пухлини та організму. Аналіз кінетики протеасомної деградації трьох протеїнів родини MRPS18 показав найвищу стабільність MRPS18-2. Особлива роль цього протеїну належить підтримці моноубіквітування гістона H2B, який забезпечує конфігурацію еухроматину та опосередковано впливає на експресію ряду генів, що контролюють проліферацію клітин (О.В. Кашуба, Л.М. Ковалевська).

Доведено, що клітинні лінії пухлин ендометрія (HTB-112 і CRL-1671), трансфіковані злитим білком GFP-S18-2, характеризуються підвищенням міграційного потенціалу, високим рівнем експресії маркера мезенхімальних клітин віментину, зниженням експресії цитокератинів,  $\beta$ -катеніну та E-кадгерину, що вказує на участь S18-2 в ЕМП (Л.Г. Бучинська, О.В. Кашуба). Уперше обґрунтовано значення показників експресії металовмісних білків у проліферативній активності та ступені агресивності раку молочної залози (PM3). Показано, що найвищий рівень експресії феритину, церулоплазміну та гепсидину спостерігається в зразках пухлин хворих на PM3 базального та Her2-позитивного підтипів, яким притаманний агресивний перебіг та низька чутливість до протипухлинної терапії (В.Ф. Чехун, Н.Ю. Лук'янова, І.М. Тодор).

Уперше ідентифіковано профіль експресії мікроРНК клітинних ліній PM3 людини в системі *in vitro*. Встановлено, що в клітинах PM3 високого ступеня злоякісності (MDA-MB-468 та MDA-MB-231) спостерігається суттєве підвищення експресії онкогенних (мікроРНК-10b, мікроРНК-221) та зниження рівня онкосупресорних мікроРНК (мікроРНК-200b, мікроРНК-34a, мікроРНК-320a). Зазначені зміни епігенетичної регуляції білків у клітинах MDA-MB-468 та MDA-MB-231 індукують підвищення їх проліферативної й інвазивної активності та пригнічують експресію рецепторів стероїдних гормонів. Окрім того, встановлено, що в клітинах PM3 найбільш агресивного базального підтипу (MDA-MB-231 та MDA-MB-468) спостерігається також зниження експресії онкосупресорних мікроРНК-133a та мікроРНК-200b, що беруть участь у регуляції експресії важких та легких ланцюгів феритину. Зростання рівня білків обміну заліза та збільшення пулу вільного заліза призводить до підвищення генерування активних форм кисню (В.Ф. Чехун, Т.В. Борікун).

Уперше встановлено, що провідну роль у формуванні ступеня агресивності пухлинних клітин відіграють порушення епігенетичної регуляції гена колагенази II типу. Показано, що гіпометилування CpG ділянок промоторного регіону гена колагенази II типу, а також вірогідне збільшення рівня експресії онкогенної мікроРНК-21 на тлі суттєвого зниження експресії онкосупресорної мікроРНК-122 у пухлинних клітинах хворих є характерною ознакою базального молекулярного підтипу PM3 із високим ризиком виникнення рецидивів захворювання (Н.Ю. Лук'янова, Т.М. Яловенко, Т.В. Борікун, В.Ф. Чехун).

Доведено, що одним із механізмів гормональної рефрактерності клітин раку передміхурової залози (РПЗ) людини є порушення посттранскрипційної регуляції біосинтезу стероїдних гормонів (мікроРНК-21), родини білків, залучених до процесів проліферації (мікроРНК-133a) та ЕМП (мікроРНК-214). Встановлено, що в клітинах андрогенрезистентної лінії РПЗ DU-145 спостерігається суттєве підвищення експресії онкогенних (мікроРНК-214, мікроРНК-21 та мікроРНК-199a) і зниження рівня онкосупресорної мікроРНК-133a.

Уперше обґрунтовано значення фактора транскрипції *NANOG* для поглибленої характеристики фенотипу стовбурових пухлинних клітин і предиктивного прогнозу РПЗ. Показано, що високий рівень мРНК *NANOG* у пухлинній тканині прямо корелює з критеріями за шкалою TNM, індексом Глісона та рівнем ПСА у сироватці крові хворих. Доведена можливість використання показників експресії мРНК *NANOG* у пухлинній тканині як прогностичного фактора безрецидивної виживаності хворих на РПЗ (В.Ф. Чехун, Н.Ю. Лук'янова, Т.В. Задворний).

Встановлено, що при прогресуванні РПЗ знижуються рівні експресії ферментів синтезу поліамінів (аргінази, орнітиндекарбоксилази й спермінсинтази), зростають рівні експресії ферментів їх катаболізму (спермін/сперміндіацетилтрансферази й поліаміноксидази) та різко падає рівень сперміну (С.П. Залеток, В.О. Шляховенко, С.В. Гоголь).

Уперше доведено участь білків ремоделювання кісткової тканини у формуванні ступеня агресивності злоякісних клітин. Встановлено вірогідно вищий рівень експресії BMP-7 та остеонектину у гормонорефракторних клітинах ліній MDA-MB-231, MDA-MB-468 та DU-145, які характеризувалися високою проліферативною та інвазивною

активністю, а також низькими адгезивними властивостями (В.Ф. Чехун, Н.Ю. Лук'янова, Л.А. Налескіна). Встановлено, що зміни рівня мікроРНК та їх співвідношення в сироватці крові тварин і тканині карциносаркоми Уокер можуть відігравати провідну роль у процесах взаємовідносин пухлини та організму. Показано, що найбільш суттєве збільшення рівня онкогенних мікроРНК-10b, мікроРНК-21 та мікроРНК-221 спостерігається в експоненційній та термінальній фазах росту зазначених пухлин. Водночас зниження рівня експресії онкосупресорних циркулюючих та пухлинних мікроРНК-34, мікроРНК-200b і мікроРНК-320a може вказувати на порушення окремих елементів епігенетичної системи, що забезпечують стабільність геному (В.Ф. Чехун, І.М. Тодор, Ю.В. Лозовська, Т.В. Борікун).

Уперше встановлено, що хронічний лімфолейкоз характеризується підвищенням експресії генів факторів транскрипції JUNB, JUN, RELB, NFAT5, NFATC1; генів мережі фактора транскрипції NF- $\kappa$ B1, гена антиапоптозного білка BCL-2, що свідчить про суттєві зміни в регуляції їх транскрипційної активності. Значне підвищення рівня експресії гена антиапоптозного білка BCL-2 зі збільшенням співвідношення BCL-2/BAX може бути одним із механізмів протидії апоптозу в злоякісних лімфоїдних клітинах. Виявлені особливості профілю експресії генів факторів транскрипції дають змогу ідентифікувати функціональні зміни в певних шляхах передачі регуляторних сигналів у злоякісних лімфоїдних клітинах (Д.Ф. Глузман, Л.М. Скляренко, С.В. Коваль, Т.С. Іванівська, М.П. Завелевич, О.О. Фільченков).

Було проаналізовано молекулярні механізми порушень у програмі апоптозу, які призводять до стійкості пухлинних клітин до терапевтичного втручання, у клітинах Jurkat/A4 гострого лімфобластного лейкозу з фенотипом множинної лікарської резистентності. Продемонстровано, що набуття цими клітинами резистентності до хіміопрепаратів відбувається на тлі відсутності активації каспази-9 та -8 за дії апоптоз-індукуючих препаратів із підвищенням експресії маркерів клітинної адгезії. Виявлена перехресна резистентність до індукції апоптозу цитотоксичними препаратами, природними поліфенолами, рентгенівським опроміненням та фотодинамічним впливом із сенсibilізатором хлорофенілового типу фотолоном чи його композитів із наночастинками золота. Аналіз профілю експресії генів у резистентних клітинах Jurkat/A4 продемонстрував суттєве, порівняно з вихідною лінією клітин, підвищення експресії генів, що сприяють виживанню клітин (*GADD45A*, *GADD45B*, *STAT5B*, *IER3* й *SNCA*) та відновленню пошкоджень ДНК (*CDKN1A*), а також зниження рівня проапоптозних мікроРНК miR-29b, miR-181 й miR-221. Отримані результати можуть стати важливим підґрунтям для розробки персоналізованого терапевтичного підходу, спрямованого на подолання резистентності пухлин (О.О. Фільченков, М.П. Завелевич, М.Ф. Гамалія, М.О. Дружина).

Доведено провідну роль рецептора CD150 у регульованні рівня експресії транскрипційних факторів (IRF4 й IRF8), протеїнфосфатази SHP-2 та інозитолфосфатази SHIP на різних стадіях диференціювання В-лімфоцитів (С.П. Сидоренко, Л.М. Шлапацька).

У хворих на прогностично різні варіанти гострого мієлоїдного лейкозу (ГМЛ) серед загального пулу бластних клітин вперше виявлено нечисленний субклон лейкоїдних стовбурових клітин із фенотипом CD34<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup>CD117<sup>-</sup>CD90<sup>-</sup>CD123<sup>+</sup>, поява якого характерна для варіантів ГМЛ із мінімальними ознаками диференціювання бластів, а також для мієломоноцитарного та монобластного лейкозу. Відсутність цього субклону при промієлоцитарному і мієлобластному варіантах ГМЛ, клітинним субстратом яких є бластні клітини вищого ступеня диференціювання (CD34<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup>CD117<sup>-/+</sup>CD33<sup>+</sup>CD13<sup>+/-</sup>), можна вважати сприятливою прогностичною ознакою, що передбачає найвищу ефективність терапії та швидке досягнення ремісії (Д.Ф. Глузман, С.В. Коваль, Л.М. Шлапацька).

Показано, що лейкоїдні стовбурові клітини при хронічній фазі хронічного мієлоїдного лейкозу (ХМЛ) мають морфологічні ознаки лімфобластоподібних клітин, є цитохімічно інертними та за імунофенотипом збігаються з поліпотентними стовбуровими клітинами гемопоєзу (CD34<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup>). У фазі акселерації ХМЛ, набуваючи здатності до неконтрольованої самопідтримки, малодиференційовані клітини-попередники починають експресувати антиген CD38. У фазі бластного кризу ХМЛ кількість CD34<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup> клітин у кістковому мозку зростає до 20% і більше, частина з них (до 10%) демонструє мінімальні ознаки лінійної спрямованості диференціювання. Визначення CD34<sup>+</sup> клітин-попередників при ХМЛ може бути критерієм ефективності лікування захворювання (Д.Ф. Глузман, Л.М. Скляренко, С.В. Коваль).

Уточнена діагностика клінічно та прогностично різних варіантів гострих лімфобластних лейкозів, що базується на імуноцитохімічному визначенні експресії патогномнічних антигенів В-лімфоцитів (CD19, CD22, CD10, CD20, CD79 $\alpha$ , CD58), Т-лімфобластів (CD7, CD2, CD3, CD4, CD8, CD5) та експресії неспецифічних мієлоїдних маркерів (CD34, CD33, CD13). Це дозволило ідентифікувати патологічний клон клітин, які за своїми імунофенотиповими характеристиками є наближеними до лейкоїдних стовбурових клітин з імунофенотипом CD34<sup>+</sup>CD33<sup>-/+</sup>CD19<sup>+/-</sup>. Наявність зазначеного імунофенотипу є маркерною ознакою належності пацієнта до групи несприятливого перебігу захворювання (Д.В. Глузман, Т.С. Іванівська, С.В. Коваль).

Уперше показано, що активація поверхневих рецепторів CD150 та CD180 на В-лімфоцитах при хронічному лімфолейкозі призводить до вірогідного зниження рівня експресії мРНК та секреції імуносупресорного IL-10, який сприяє виживаності та проліферації злоякісно трансформованих лімфоцитів. Виявлено, що CD150 та CD180 позитивно регулюють рівень експресії ключової мішені для цільової терапії хронічного лімфолейкозу – поверхневого рецептора CD20, що може бути враховано для підвищення ефективності терапії (І.М. Гордієнко, В.В. Бентрад).

Розробки в галузі нанотехнологій сприяли отриманню принципово нових знань про роль металовмісних білків у виникненні та прогресуванні пухлинної хвороби. Вперше встановлено, що одним із важливих механізмів формування резистентності до протипухлинних препаратів є порушення регуляції металовмісних білків та обміну ендogenous заліза (В.Ф. Чехун, Н.Ю. Лук'янова, С.І. Шпильова). Показано, що в пухлинних клітинах, резистентних як до цисплатину, так і до доксорубіцину, спостерігається гіперметилування промотора гена рецептора трансферину 1, зміни рівня білків, які регулюють обмін ендogenous заліза (рецептор трансферину, трансферин, легкі та важкі ланцюги феритину, феропортин та гепсидин). Отримані дані свідчать про те, що одним із механізмів формування фенотипу лікарської резистентності до різних за механізмом дії протипухлинних препаратів є порушення обміну заліза на рівні регуляції експресії метилування генів-регуляторів обміну заліза. У модельній системі *in vitro* визначено зміни спектра металовмісних білків периферичної крові та пухлинної тканини у динаміці розвитку лікарської резистентності карциносаркоми Walker-256 до доксорубіцину. Показано, що трансферин, феритин, церулоплазмін та металогіонеїни можуть бути використані як позапухлинні маркери чутливості до доксорубіцину. Встановлено, що зміни рівня зазначених білків у сироватці крові безпосередньо пов'язані з порушенням енергетичного та окислотно/антиокислотно балансу в пухлинній тканині (В.Ф. Чехун, Н.Ю. Лук'янова, І.М. Тодор, Л.А. Налескіна).

Знайдені зміни продукування супероксидних радикалів, оксиду азоту та ендотеліну-1 сприяють з'ясуванню особливостей механізму неоваскуляризації при розвитку злоякісного процесу. Встановлено, що радикали кисню (супероксидні радикали, оксид азоту), генеровані мітохондріями пухлинних клітин і нейтрофілами крові, сприяють деградації позаклітинного матриксу та процесам неоваскуляризації. Разом із тим, формування гіпоксії в тканинах пухлин сприяє утворенню комплексів FeS-NO та активації матриксних металопротеїназ (ММП) 2-го й 9-го типів (Є.П. Сидорик, А.П. Бурлака, С.М. Лукін).

Встановлено, що високий рівень гіпоксії корелює з активацією у кістковому мозку ММП-2 і підвищенням експресії рецептора VEGF 1 типу, що визначає підвищення рівня агресивності новоутворення і стимуляцію віддаленого метастазування. Показано, що активність ММП-9 тромбоцитів крові хворих на рак шлунка є фактором, що пов'язаний зі стадіями пухлинного процесу, метастазуванням та осіданням дисемінованих пухлинних клітин у місцях віддаленого метастазування (С.П. Осинський, Л.М. Бубновська, І.І. Ганусевич, А.В. Ковельська).

У хворих на рак органів шлунково-кишкового тракту II-III стадії з надмірною масою тіла під впливом пухлини мітохондрії клітин жирової тканини набувають зміненого редокс-стану, показники якого асоційовані зі збільшенням кількості пухлиноасоційованих адипоцитів як важливого джерела енергії для прогресування пухлини та високими рівнями супероксидних і NO-радикалів, що утворюються нейтрофілами крові. Встановлено, що дефекти в механізмі окисного фосфорилування, поглиблення гіпоксії, зростання швидкості генерування супероксидних радикалів, активності ММП та окислення гуаніну в ДНК у прилеглий до пухлини жировій тканині корелюють із ознаками їх агресивного фенотипу та наявністю віддалених метастазів пухлини і є перспективними маркерами

Продовження на стор. 10.



## Ретро- та проспективний аналіз досягнень і проблем у вивченні взаємовідносин «пухлина — організм»

Продовження. Початок на стор. 8.

персоналізованого прогнозу перебігу захворювання. Показано, що порушення функцій жирової тканини є модифікатором мікрооточення пухлини. Дефекти в механізмі окисного фосфорилування, зростання активності ММП-2 й ММП-9, швидкості генерування супероксидних радикалів та окислення гуаніну в ДНК у прилеглий до пухлини жировій тканині активують низку редокс-залежних факторів у пухлині та є важливими чинниками прогресування пухлинного росту. Дослідження показників редокс-стану прилеглої до пухлини жирової тканини й тканини печінки показали, що формування метастатичного мікрооточення характеризується високими рівнями генерування супероксидних радикалів, вмісту NO, комплексів FeS-білків із NO, активністю ММП-2 й ММП-9 (І.І. Ганусевич, А.П. Бурлака).

Встановлено, що високий рівень гіпоксії у пухлині, її низька інфільтрація ефекторними Т-лімфоцитами пам'яті з фенотипом CD8<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup>, низький рівень лізофосфатидилхоліну у сироватці крові, висока активність ММП-2 і низький рівень CD8<sup>+</sup> Т-лімфоцитів у кістковому мозку корелюють із появою дисемінованих пухлинних клітин у кістковому мозку, особливо у хворих із категорією M0. На основі отриманих даних вперше розроблено та апробовано в клінічній практиці тест-систему для оцінки агресивності пухлинного процесу та прогнозу його перебігу у хворих на рак шлунка (С.П. Осинський, Л.М. Бубновська, А.В. Ковельська). Встановлено, що одним із механізмів толерантності пухлинних клітин, який забезпечує їх виживаність, є надмірна продукція лактату. Знаходження клітин пухлини в дефіцитному середовищі поживних субстратів дозволяє використовувати його як енергетичний субстрат для синтезу АТФ. З іншого боку, високий рівень лактату в пухлинній тканині сприяє виживаності пухлинних клітин шляхом інактивації функціональної протипухлинної активності пухлинасоційованих макрофагів (Г.І. Соляник, О.М. Пяковська, О.Г. Федорчук).

Надзвичайно важливим є те, що прогресування пухлинного процесу визначається інтегральним впливом імуносупресуючих факторів мікрооточення та зміною експресії білків-регуляторів клітинного циклу в пухлинних клітинах. Високий рівень експресії транскрипційного фактора FOXP3 у лімфоцитах пухлинного мікрооточення призводить до супресії місцевої клітинної відповіді ефекторних Т-лімфоцитів і корелює з високою щільністю мікросудин, низьким ступенем диференціювання, високою проліферативною активністю та глибокою інвазією пухлини. У хворих із глибокою інвазією клітин карциноми ендометрія охарактеризовано молекулярний фенотип за експресією хемокіну CXCL12 та його рецептора CXCR4 (CXCL12<sup>low</sup>CXCR4<sup>high</sup>), що асоціюється з підвищеним вмістом CXCL12<sup>+</sup>-фібробластів, M2-макрофагів, високою щільністю мікросудин у стромальному компоненті новоутворення, який визначає агресивний перебіг злоякісного процесу (Л.Г. Бучинська, Н.П. Юрченко).

Аналіз функціонального стану макрофагів, виділених із селезінки або перитонеальної порожнини в динаміці росту карциноми Ерліха, дозволив встановити обернену залежність між розміром пухлинного вузла, показниками продукції NO та активності аргінази у фагоцитуючих клітинах і свідчить про переважання на термінальних стадіях розвитку пухлини макрофагів із фенотипом M2 (пропухлинних). Отримані дані відкривають перспективу пошуку підходів до вивчення феномену пластичності макрофагів із метою підвищення протипухлинної резистентності організму (Г.В. Діденко, Н.І. Федосова, І.М. Воєйкова, А.В. Чумак, В.Ф. Чехун).

На експериментальній моделі карциноми легень Льюїса у динаміці пухлинного росту визначено ряд основних параметрів функціональної активності макрофагів (цитотоксична активність, продукція NO, аргінази, екзогенної пероксидази), що відображають їх імунорегуляторні про- або протипухлинні реакції. Виявлено, що популяція макрофагів, незалежно від біологічної ніші, на ранніх стадіях пухлинного процесу (до 14-ї доби) представлена клітинами, що володіють протипухлинним ефектом (M1). При прогресуванні пухлинного процесу (до 28-ї доби) спостерігали їх поступову поляризацію до фенотипу M2, що має пропухлинні властивості. Виявлені зміни були найбільш вираженими в популяції легеневих макрофагів та мали високий кореляційний зв'язок із показниками

метастазування. Отримані дані відкривають перспективу використання феномену пластичності макрофагів для пошуку підходів до зменшення ризику розвитку метастазів (Г.В. Діденко, Н.І. Федосова, І.М. Воєйкова, А.В. Чумак).

На клітинних моделях РМЗ (T-47D), злоякісних новоутворень печінки (HepG2), кишкового (COLO 205), легень (A-549), лейкозу (K-562) встановлений новий механізм протипухлинної дії інтерферону, який реалізується шляхом інгібіції експресії транскрипційних факторів (Twist та Slug), що контролюють процес ЕМП та злоякісність клітин. Така дія інтерферону нормалізує характер експресії молекул адгезії й клітинного цитоскелета, відновлює функції пухлинних супресорів (p14<sup>ARF</sup>, p21<sup>WAF1</sup>), що супроводжується модифікацією фенотипу пухлинних клітин та зниженням їх злоякісності. Отримані дані є вагомим теоретичним підґрунтям для визначення шляхів регуляції процесів розвитку пухлинної хвороби. На моделі пухлинних ліній різного тканинного походження встановлена здатність α-інтерферону індукувати реверсію ЕМП, що супроводжується зниженням їх злоякісності, у тому числі змінами фенотипових та цитогенетичних характеристик клітин. Важливо, що така дія інтерферону призводить до зменшення в них проявів, характерних для стовбурових пухлинних клітин, зокрема підвищує їх чутливість до цитостатичних препаратів (Ю.Й. Кудрявцев, А.Л. Воронцова, Н.Ю. Безденежних).

Уперше показано, що безконтактне кокультування клітин ліній РМЗ MCF-7 із компонентами стромального мікрооточення в системі *in vitro* призводить до зниження чутливості фібробластів до інсуліну та посилення метаболізму глюкози. Зазначені зміни супроводжуються пригніченням експресії білків, що беруть участь у регуляції рівня експресії рецептора інсуліну, та вказують на зниження ступеня злоякісності пухлинних клітин (В.Ф. Чехун, О.О. Лихова).

Культикування клітин MCF-7, MCF-7/CP та MCF-7/Dox РМЗ з артемізином як фактором корекції епігенетичних порушень обміну ендogenous заліза призводить до підвищення експресії онкосупресорних мікроРНК-34а, мікроРНК-200b та мікроРНК-320a, що сприяють суттєвому зниженню рівнів важких ланцюгів феритину, лактоферину, гепсидину й феропорину та зумовлюють підвищення чутливості резистентних клітин РМЗ до цитостатиків (В.Ф. Чехун, І.М. Тодор, Н.Ю. Лук'янова, Т.В. Борікун).

Встановлено, що гальмування пухлинного процесу рослинними поліфенолами зеленого чаю і червоного винограду реалізується через значне підвищення в асцитних клітинах рівня глобального метилювання ядерної ДНК, метилювання промотору гена ключового ферменту біосинтезу поліамінів ОДК та генів фактора транскрипції NF-κB. Такі процеси супроводжуються зростанням активності цитоплазматичних РНКаз, інгібуванням біосинтезу поліамінів, пригніченням активності фактора NF-κB, зниженням активності деацетилази гістонів і зменшенням експресії білків-продуктів залежних від нього генів (MYC, NOS2, BCL2L1), які залучені до регуляції процесів росту і проліферації клітин (С.П. Залеток, В.О. Шляховенко, С.В. Гоголь).

Пошук ендogenous факторів модифікації мікрооточення пухлинних клітин дозволив встановити, що виникнення доброякісних та злоякісних новоутворень молочної або передміхурової залози супроводжується різноспрямованими змінами експресії залізов'язуючого білка лактоферину. Найвищі показники експресії лактоферину (246±8,6 бала) відзначено в клітинах нормальної передміхурової залози та пухлинних клітинах хворих на РМЗ, тоді як низькі показники експресії лактоферину (<100 балів) — у клітинах нормальної молочної залози та у клітинах РПЗ. Фіброаденоми молочної залози та аденоми передміхурової залози характеризувалися середнім рівнем експресії лактоферину — від 110 до 167 балів (Н.Ю. Лук'янова, Л.А. Налескіна).

Уперше доведено участь лактоферину у формуванні молекулярного та про/антиоксидантного профілю клітин РМЗ. Встановлено, що суттєве пригнічення експресії лактоферину спостерігається у рецепторнегативних клітинах РМЗ (MDA-MB-231, MDA-MB-468). Воно корелює зі зниженням їх адгезивних та підвищенням інвазивних характеристик. Встановлено зворотній асоціативний зв'язок наявності лактоферину з показниками про/антиоксидантного захисту клітин РМЗ (рівень АФК, вільного заліза, швидкості генерації NO, перекидного окислення ліпідів та мітохондріального трансмембранного потенціалу). Отримані дані є фундаментальним підґрунтям для дослідження

механізмів дії ендо- та екзогенного лактоферину на гормонозалежні та рецепторнегативні клітини РМЗ (В.Ф. Чехун, Н.Ю. Лук'янова, А.П. Бурлака).

Встановлено, що лактоферин викликає порушення про/антиоксидантного балансу шляхом підвищення рівня реактивних форм кисню, «вільного заліза» та швидкості генерації NO. Зазначені порушення призводили до блокування клітинного циклу у G<sub>2</sub>/M-фазі та загибелі злоякісних клітин шляхом апоптозу (В.Ф. Чехун, Ю.В. Лозовська).

Проведений короткий огляд досягнень співробітників ІЕПОР ім. Р.Є. Кавецького НАН України у поглибленні розуміння механізмів «протистояння» та «порозуміння» у взаємовідносинах «пухлина — організм» відкриває нові горизонти оптимізації діагностики та підвищення ефективності терапії онкологічних хворих. Встановлено, що зазначені фактори, механізми, системно-комплексні зміни активно залучені як до процесів ініціації, так і протистояння прогресуванню пухлинної хвороби. Існує мережа ендogenous та екзогенних факторів, яка здатна потенціювати про- та/або антиканцерогенні процеси шляхом ініціації чи блокування апоптотичних шляхів у пухлинній клітині та змінювати пластичність клітин макрофагальної системи, які за зразком дволикого Януса підпорядковуються панівному впливу організму чи пухлини.

Останнім часом пріоритети розв'язання проблем онкології концентруються навколо біотехнологічного кластера, який дозволить не лише поглибити знання про природу виникнення злоякісних новоутворень, але й розробити новий алгоритм їх діагностики та терапії. Реалізація зазначених науково-практичних амбіцій можлива у випадку концентрації особливої уваги на ролі й місці в цьому процесі мікробіому людини. Нещодавно у представленому нами огляді проаналізовано та узагальнено сучасні наукові дані щодо ключових механізмів, за якими мікробіота бактеріального походження впливає на пухлинний процес та ефективність протипухлинної терапії. Сучасні технології досліджень геному дозволили реалізувати науковий проєкт Human Microbiome Project (2008-2013), завдяки якому було отримано уточнені дані щодо кількості та різноманіття складу мікробіоти організму людини. Також стало відомо, що ряд захворювань людини, включаючи запальні стани кишечника, метаболічні, алергічні та аутоімунні хвороби, серцево-судинні захворювання, нейродегенеративні хвороби та психічні розлади, а також онкологічні хвороби, асоційовані з певним видовим складом кишкової мікробіоти. Наведено сучасні дані щодо механізмів, за якими бактерії певних видів сприяють утворенню чи гальмують розвиток пухлин людини та експериментальних тварин. Крім того, доведено, що метаболічна активність мікробіоти впливає на ефективність хіміо-, радіо- та імунотерапії при злоякісному рості. Оцінка стану мікробіоти надає важливу інформацію щодо прогнозування агресивності перебігу пухлинного процесу і чутливості пухлини до терапії. Оскільки дієта є ключовим фактором впливу на склад та функції мікробіоти, розробка індивідуальних програм дієтичного харчування онкологічних хворих є одним із пріоритетних напрямів сучасних клінічних спостережень (В.Ф. Чехун, Н.Ю. Лук'янова, Ю.В. Шишова).

Пандемія COVID-19 поки що лише опосередковано змушує звернути увагу на роль фактора інфекції та вакцинації як стратегії протистояння патологічному процесу. Словосполучення «поки що» у цій ситуації виступає як можливий коморбідний фактор додаткових випадків ініціації злоякісного процесу. І вже сьогодні варто досліджувати та розробляти систему стримування рівня зростання захворюваності на злоякісні новоутворення.

Звичайно, наші попередні напрацювання в цьому напрямі дають підстави для оптимізму. Однак поглиблення досліджень ролі мікробіому у протистоянні виникненню злоякісного процесу потребує ще надзвичайно багато зусиль. Аналіз і синтез нових досягнень у цьому напрямі дозволить закласти основу нової стратегії у лікуванні онкологічних хворих, яка буде базуватися перш за все на результатах новітніх досягнень у галузі біотехнології. Зокрема, варто розраховувати на появу нових маркерів ранньої діагностики, отримання нових засобів біотерапії, в тому числі протипухлинних та антиметастатичних вакцин і векторних систем їх цілеспрямованої дії, які безпосередньо впливатимуть на ключові ланки систем диференціації, трансформації, індукції апоптозу пухлинних клітин та формування протипухлинного імунітету. Нові технології пошуку й знищення неопластичних клітин при максимальному збереженні та реабілітації систем протипухлинної резистентності організму вселяють надію та оптимізм на успішне подолання 50% бар'єра ефективного лікування онкологічних хворих і значного покращення якості їхнього життя.



# Профілактика реактивації цитомегаловірусної інфекції та цитомегаловірусного захворювання у дорослих серопозитивних реципієнтів аlogenного трансплантата гемопоетичних стовбурових клітин

**Цитомегаловірус (ЦМВ) – поширений вірус герпесу людини 5 типу, передача якого відбувається повітряно-краплинним, статевим чи трансплацентарним шляхом через безпосередній контакт з інфікованою людиною. У більшості випадків первинна гостра ЦМВ-інфекція в імунокомпетентних осіб має безсимптомний перебіг. Однак наявність ЦМВ у хворих із супутнім імунодефіцитом чи гематологічними захворюваннями супроводжується гіршим прогнозом і зростанням захворюваності та смертності [1].**

Дані епідеміологічних досліджень свідчать про те, що найчастіше ЦМВ-інфекція відмічається у пацієнтів із таласемією (у 95,9% випадків) і гематологічними злоякісними новоутвореннями (у 75,5% випадків) [2]. ЦМВ-інфекція є найпоширенішою клінічно значущою вірусною інфекцією після трансплантації гемопоетичних клітин. З'являється все більше повідомлень про те, що цитомегаловірус також є потенційно важливим патогеном у пацієнтів, які нещодавно отримували препарати для лікування гематологічних злоякісних захворювань. Захворюваність на цю інфекцію зростає зі збільшенням інтенсивності та тривалості імуносупресії та наближається до 70% у реципієнтів аlogenного трансплантата гемопоетичних стовбурових клітин, які є ЦМВ-серопозитивними та/або отримують трансплантат від ЦМВ-серопозитивного донора [3].

Дані метааналізу E. Gimenez та співавт. (2019) свідчать про взаємозв'язок між ЦМВ-інфекцією та підвищеним ризиком загальної смертності та смертності внаслідок рецидиву у реципієнтів аlogenного трансплантата гемопоетичних стовбурових клітин [4]. В. George та співавт. (2010) відзначили, що ЦМВ-серопозитивний статус у хворих, яким планується виконання аlogenної трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (алоТГСК), є найважливішим фактором і предиктором реактивації ЦМВ та інфекції після алоТГСК [5]. У ретроспективному когортному дослідженні за участю ЦМВ-серопозитивних [R+] реципієнтів аlogenного трансплантата гемопоетичних стовбурових клітин було встановлено, що наявність віремії 500 МО/мл або більше асоціювалася з 20-кратним підвищенням загального ризику смерті протягом перших 60 днів після алоТГСК, який знижувався після 60-го дня [6].

За останніми даними, реактивація ЦМВ може спостерігатися в 40-60% реципієнтів аlogenного трансплантата гемопоетичних стовбурових клітин [7] і призвести до поліорганної недостатності [8]. З метою запобігання негативних наслідків, пов'язаних із ЦМВ-інфекцією, профілактика її розвитку є важливим компонентом посттрансплантаційного лікування. Вона може здійснюватися як противірусна профілактика або превентивна терапія [9]. У рекомендаціях зазначається про можливість використання ганцикловіру або валганцикловіру як превентивної терапії, однак її застосування часто супроводжується розвитком мієлотоксичності [10]. Через токсичність використання цих препаратів для превентивної терапії має низький рівень рекомендації у міжнародних настановах.

Однією з сучасних опцій ефективної противірусної профілактики після алоТГСК є застосування летермовіру (препарат Превіміс), що не асоціюється з розвитком мієлотоксичності [9]. Біодоступність лікарського засобу при пероральному прийомі у здорових осіб складає 94%, а у реципієнтів аlogenного трансплантата гемопоетичних стовбурових клітин – лише 35%, проте вона збільшується до 85% при одночасному введенні циклоспорину. Механізм дії летермовіру полягає у пригніченні комплексу ЦМВ ДНК-термінази, що запобігає відщепленню конкатамерів у певних сайтах послідовності під час упакування ДНК в капсиди та порушує процес дозрівання віріона. Летермовір є високоспецифічним препаратом проти ЦМВ і не проявляє противірусну активність проти інших вірусів герпесу [11].

Ефективність і безпеку препарату Превіміс для профілактики ЦМВ-інфекції у ЦМВ-серопозитивних [R+] реципієнтів аlogenного трансплантата гемопоетичних стовбурових клітин вивчали у клінічному дослідженні ІІІ фази МК-8228-001, проведеному у 67 центрах 20 країн. Учасників дослідження було рандомізовано у групи летермовіру та плацебо, вони отримували лікування протягом 14 тижнів після трансплантації.

Результати дослідження свідчать, що застосування летермовіру порівняно з плацебо сприяло значно нижчому розвитку ЦМВ-інфекції до 24-го тижня після трансплантації

як у популяції всіх рандомізованих пацієнтів, які отримали хоча б одну дозу досліджуваного лікарського засобу (37,5% у групі летермовіру проти 60,6% у групі плацебо;  $p < 0,001$ ), так і в осіб, котрі приймали препарат згідно з протоколом дослідження (17,5 та 41,8% у групах летермовіру та плацебо відповідно). Смертність від усіх причин на 24-му тижні після трансплантації у первинній популяції була нижчою серед учасників, які отримували летермовір, ніж серед пацієнтів, яким призначали плацебо, – 10,2% (95% довірчий інтервал – ДІ – 6,8-13,6) проти 15,9% (95% ДІ 10,2-21,6;  $p = 0,03$ ). Смертність від усіх причин до 48-го тижня становила 20,9% (95% ДІ 16,2-25,6) у групі летермовіру та 25,5% (95% ДІ 18,6-32,5) у групі плацебо ( $p = 0,12$ ). При застосуванні летермовіру більш виражене зниження смертності спостерігалось у групі пацієнтів високого ризику порівняно з учасниками низького ризику.

До групи високого ризику реактивації ЦМВ і розвитку ЦМВ-захворювання належали пацієнти, що мали один або кілька таких критеріїв: наявність родинного донора з принаймні однією невідповідністю в одному з локусів гена *HLA* (*HLA-A*, *-B* або *-DR*) чи неродинного донора з принаймні однією невідповідністю в одному локусі (*HLA-A*, *-B*, *-C* і *-DRB1*) гена *HLA*; наявність гаплотипічного донора; використання пуповинної крові як джерела стовбурових клітин чи трансплантатів *ex vivo* з виснаженням Т-клітин; розвиток реакції трансплантат проти хазіяна 2 ступеня тяжкості або вище, яка вимагає призначення преднізолону у дозі 1 мг або більше на кілограм маси тіла на день. Усі пацієнти, які не відповідали визначенню групи високого ризику, вважалися групою низького ризику.

Щодо побічних явищ, то статистичної різниці між групами летермовіру та плацебо не відмічалось. Наблювання скаржилися 18,5% пацієнтів, які приймали летермовір, і 13,5% хворих, які отримували плацебо. Наявність периферичного набряку відзначали у 14,5 і 9,4% хворих відповідно, а фібриляції або тріпотіння передсердь – 4,6% пацієнтів, які отримували летермовір, і 1,0% хворих, яким призначали плацебо. Частота мієлотоксичних і нефротоксичних явищ була зіставною в групах летермовіру та плацебо.

Отже, за даними дослідження МК-8228-001 профілактичне застосування летермовіру сприяє зниженню частки хворих на ЦМВ-інфекцію після трансплантації як у популяції, в якій призначали одну дозу препарату, так і в групі хворих, які отримали повний курс терапії [7]. На основі отриманих результатів цього клінічного дослідження летермовір був рекомендований Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США та Європейським агентством з лікарських засобів до застосування з метою профілактики ЦМВ-інфекції у ЦМВ-серопозитивних [R+] реципієнтів аlogenного трансплантата гемопоетичних стовбурових клітин.

В одноцентровому когортному дослідженні А. Anderson та співавт. (2020) за участю хворих, яким була проведена алоТГСК, показано, що у групі профілактичного прийому летермовіру (до 100-го дня) відмічалася нижча ЦМВ-реактивація протягом 100 днів після алоТГСК, ніж у групі ЦМВ-серопозитивних [R+] реципієнтів, котрим призначено преємптивну терапію (20 проти 70%;  $p < 0,001$ ). У групі летермовіру відзначалася нижча 100-денна кумулятивна захворюваність на клінічно значущу ЦМВ-інфекцію порівняно з контрольною групою (4 проти 59%;  $p < 0,001$ ). Через 200 днів нижча частота реактивації ЦМВ і розвитку клінічно значущої ЦМВ-інфекції відзначалася в осіб, які отримували профілактичне лікування летермовіром. Різниця між групами щодо смертності не спостерігалась. Дані дослідження демонструють ефективність летермовіру щодо запобігання реактивації ЦМВ у ЦМВ-серопозитивних [R+] реципієнтів аlogenного трансплантата гемопоетичних стовбурових клітин у перші 100 днів після трансплантації та стійку ефективність поперечно отриманої терапії летермовіром [12].

Ефективність профілактичного лікування летермовіром вивчали Y. Moгу та співавт. (2021). У дослідженні взяли участь 685 пацієнтів із високим ризиком ЦМВ-реактивації та розвитку ЦМВ-захворювання. Їх було розподілено у групу отримання летермовіру в середньому протягом 92 днів та групу без профілактичного лікування. Застосування препарату Превіміс супроводжувалося значним зниженням 180-денної кумулятивної частоти клінічно значущої ЦМВ-інфекції (44,7 проти 72,4%;  $p < 0,001$ ), відстроченням середнього часу до початку превентивної терапії під контролем ЦМВ-антигенемії (90 проти 36 днів;  $p < 0,001$ ), скороченням тривалості превентивної терапії проти ЦМВ (21 проти 25 днів;  $p = 0,006$ ), покращенням загальної виживаності через 180 днів після трансплантації (80,4 проти 73,0%;  $p = 0,033$ ) та тенденцією до нижчої смертності без рецидивів (8,9 проти 14,9%;  $p = 0,052$ ). Дані дослідження демонструють ефективність профілактичного лікування летермовіром для запобігання розвитку клінічно значущої ЦМВ-інфекції та зниження смертності, пов'язаної з трансплантацією [13].

Згідно з настановою щодо ведення пацієнтів з ЦМВ-інфекцією та гемобластозами після трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин Європейської конференції з інфекцій при лейкемії (2017), даними Національної онкологічної мережі США (2022), Американського товариства трансплантології та клітинної терапії (2021) та консенсусної заяви конференції Італійської групи з трансплантації кісткового мозку, Італійської спілки з трансплантації органів та Італійської асоціації клінічних мікробіологів (2019), рекомендовано призначати летермовір як профілактичний препарат ЦМВ-серопозитивним [R+] реципієнтам з раннього періоду після алоТГСК у період приживлення трансплантата до 100-го дня після трансплантації (рівень доказовості ІА) [14, 15]. Експерти Американського товариства трансплантології та клітинної терапії [16] додатково зазначали, що варто виконати дослідження методом кількісної полімеразної ланцюгової реакції для визначення в плазмі або цільній крові ДНК ЦМВ (рівень доказовості ІА), а при виявленні ДНКемії ЦМВ – розглянути проведення преємптивної терапії. Під час лікування летермовіром необхідно проводити моніторинг ЦМВ-інфекції, а після припинення лікування продовжити спостереження до 180-го дня після алоТГСК (рівень доказовості ІА). Лікарський засіб слід використовувати з обережністю у хворих із тяжкою печінковою недостатністю класу С за Чайлдом – П'ю (рівень доказовості ІІІС).

Рекомендована доза летермовіру для ЦМВ-серопозитивних [R+] реципієнтів з метою профілактики реактивації ЦМВ-інфекції та ЦМВ-захворювання складає 480 мг 1 раз на добу перорально або внутрішньовенно (у разі додаткового прийому циклоспорину доза препарату складає 240 мг 1 раз на добу) з 0-го до 100-го дня. При прийомі пацієнтами летермовіру для запобігання ЦМВ необхідно також додатково призначити ацикловір для профілактики вірусу простого герпесу та вітряної віспи протягом 12 місяців після трансплантації.

Препарат Превіміс (летермовір) зареєстровано в Україні у таких формах випуску: таблетки по 240 мг № 28 (РП UA/19269/01/01) та концентрат для приготування розчину у флаконі № 1, 240 мг (20 мг/мл; РП UA/19168/01/01). У червні 2022 року в Україні опубліковано позитивний висновок уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій, у якому зазначено клінічну користь летермовіру у профілактиці реактивації ЦМВ-інфекції та розвитку ЦМВ-захворювання у дорослих ЦМВ-серопозитивних [R+] реципієнтів аlogenного трансплантата гемопоетичних стовбурових клітин та рекомендації щодо розгляду можливості укладення договору керування доступу з компанією MSD [15].

Таким чином, вчасна профілактика ЦМВ-інфекції та ЦМВ-захворювання у ЦМВ-серопозитивних [R+] реципієнтів аlogenного трансплантата гемопоетичних стовбурових клітин летермовіром дозволяє з високою ймовірністю запобігти їх розвитку та покращити виживаність пацієнтів після алоТГСК.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала Ірина Пікалюк



# Сучасні аспекти імунотерапії раку сечового міхура та нирковоклітинного раку

24-25 листопада 2022 року відбувся 3-й онкологічний конгрес UpToDate 3.0, під час якого було підбито підсумки найважливіших досягнень року, що минув. У рамках конгресу свої доповіді представили, зокрема, провідні фахівці в галузі онкоурології.



Про лікування нирковоклітинного раку (НКТ) з урахуванням міжнародних рекомендацій розповів професор кафедри урології, нефрології та андрології імені проф. А.Г. Подреза Харківського національного медичного університету, доктор медичних наук Дмитро Володимирович Щукін.

— Останні роки принесли багато нової та обнадійливої інформації щодо таргетної терапії та імунотерапії НКТ, яка значно змінила основні онкологічні настанови. Якщо ще кілька років тому загальна виживаність (ЗВ) пацієнтів з НКТ була невисокою та не перевищувала 12 міс, то запровадження у клінічну практику нових таргетних препаратів дозволило збільшити ЗВ таких пацієнтів до 5 років і більше. Дедалі частіше розробляються нові препарати для лікування метастатичного НКТ і простежується чітка тенденція до використання комбінацій лікарських засобів, тоді як використання найбільш «сильних» препаратів після неефективності 1-ї лінії лікування вже не вважається правильним. На сьогодні стандартами 1-ї лінії терапії НКТ вважаються 5 комбінацій: іпіліумаб + ніволумаб (рекомендована пацієнтам із проміжним або поганим прогнозом), пембролізамаб (Кітруда®) + акситиніб, авелумаб + акситиніб, ніволумаб + кабозантиніб і пембролізамаб + ленватиніб для пацієнтів усіх груп ризику.

Комбінація ніволумаб + іпіліумаб продемонструвала достовірну перевагу щодо ЗВ порівняно з сунітинібом у пацієнтів із проміжним або поганим прогнозом: при медіані спостереження 66,7 міс медіана ЗВ складала 47,0 проти 26,6 міс (відносний ризик — ВР — 0,68; 95% довірчий інтервал — ДІ — 0,58-0,81). П'ятирічна ЗВ становила 43 проти 31% у групі ніволумабу з іпіліумабом та групі сунітинібу відповідно. П'ятирічна виживаність без прогресування (ВБП) складала 31 проти 11% (ВР 0,73; 95% ДІ 0,61-0,87), а частота об'єктивної відповіді (ОВ) — 42 проти 27% для комбінованої імунотерапії та сунітинібу відповідно (R.J. Motzer et al., 2022).

Нещодавно були представлені оновлені дані багаточентрового рандомізованого дослідження III фази KEYNOTE-426, у якому порівнювали ефективність застосування інгібітора контрольних точок (ІКТ) пембролізамабу у поєднанні із таргетним препаратом акситинібом і сунітинібу. При медіані спостереження 42,8 міс у групі пембролізамабу + акситиніб медіана ЗВ складала 45,7 міс (ВР 0,73; 95% ДІ 0,6-0,88), а медіана ВБП сягала 15,7 міс (ВР 0,68; 95% ДІ 0,58-0,8) проти 40,1 і 11,1 міс відповідно у групі сунітинібу (B.I. Rini, 2021).

Уже також доступні оновлені дані відкритого клінічного дослідження III фази CheckMate9ER, у якому порівнювали ефективність комбінації ніволумаб + іпіліумаб із сунітинібом. Було встановлено, що при медіані спостереження 32,9 міс медіана ЗВ складала 37,7 проти 34,3 міс, медіана ВБП — 16,6 проти 8,3 міс, а частота ОВ — 56 проти 28% у групах ніволумабу + іпіліумабу та сунітинібу відповідно (R.J. Motzer et al., 2022).

Комбінація ленватиніб + пембролізамабу також забезпечувала значне підвищення ЗВ, ВБП і частоти ОВ у 1-й лінії лікування поширеного НКТ порівняно із сунітинібом. У групі ленватиніб + пембролізамабу при медіані спостереження 33,7 міс медіана ЗВ не була досягнута, медіана ВБП складала 23,3 міс, а частота ОВ — 71%. У групі сунітинібу при медіані спостереження 33,4 міс медіана ЗВ не була досягнута, медіана ВБП складала 9,2 міс, а частота ОВ — 36,1% (C.G. Porta, 2022).

Отже, згідно з даними клінічних досліджень, застосування сучасних комбінацій дає змогу досягти неабиякої переваги над монотерапією сунітинібом у 1-й лінії лікування пацієнтів з НКТ.

Що стосується лікування пацієнтів із незначним ризиком за шкалою стратифікації несприятливих наслідків, то у дослідженні III фази CheckMate 214 (ніволумаб + іпіліумаб проти сунітинібу) у цій когорті не було

продемонстровано переваг за показниками виживаності. Проте серед пацієнтів цієї групи, які відповіли на лікування, частота повної відповіді (ПВ) і медіана тривалості відповіді були майже вдвічі вищими при застосуванні ніволумабу з іпіліумабом порівняно із такими сунітинібу (13 проти 6% та 61,0 проти 33,2% відповідно). При використанні комбінацій імунотерапії з інгібітором тирозинкінази пацієнти зі сприятливим прогнозом отримують переваги за ВБП, але не за ЗВ (T.K. Choueiri et al., 2021; C.G. Porta, 2022). Винятком є схема пембролізамабу + акситиніб, застосування якої дозволило подовжити ЗВ у групі пацієнтів із незначним ризиком (ВР 0,64; 95% ДІ 0,24-1,68; B.I. Rini, 2019).

Новим стандартом терапії пацієнтів із НКТ із саркоматоїдними ознаками сьогодні є іпіліумаб + ніволумаб. Застосування цієї схеми дозволило значно подовжити ВБП таких хворих порівняно із терапією сунітинібом (ВБП складала 26,5 проти 5,1 міс для іпіліумабу з ніволумабом та сунітинібу відповідно, а частота ПВ — 19 та 3% відповідно; Z. Vakouny et al., 2021). Проте у ретроспективному дослідженні результатів короткострокової виживаності, отриманих із клінічної практики, ефективність схем іпіліумаб + ніволумаб та акситиніб + пембролізамабу була зрівняною. Тому існує потреба у проведенні подальших досліджень із тривалішим терміном спостереження.

Сьогодні тривають пошуки шляхів покращення ефективності вже наявних комбінацій для 1-ї лінії лікування НКТ. Зокрема, досліджуються нові інгібітори ІКТ та інгібітори тирозинкінази (ТКІ), препарати нових груп, таких як інгібітори фактора, індукованого гіпоксією 2 типу, та інгібітори глутамінази, а також розглядаються можливості застосування потрібних або складних комбінацій. Прикладом є рандомізоване відкрите дослідження III фази з трьома групами порівняння: препарат МК-1308А + ленватиніб і пембролізамабу + белзутифан + ленватиніб проти пембролізамабу + ленватинібу у 1-й лінії лікування поширеного світлоклітинного НКТ (R.J. Motzer et al., 2022).

Перспективним є вивчення впливу кишкового мікробіому й антибактеріальної терапії на активність ІКТ.

Отже, на сьогодні наявні різні комбінації для 1-ї лінії терапії поширеного НКТ, які об'єктивно покращують результати лікування. На вибір лікаря та персоналізацію лікування впливають такі фактори, як доступність препаратів, ефективність, безпека, вплив на якість життя, наявність супутніх захворювань і вартість лікування.

Враховуючи зміни у 1-й лінії лікування, все складнішою та неоднозначнішою стає модель 2-ї лінії. У цьому аспекті важливо не поспішати змінювати лінію терапії доти, доки не буде достовірно підтверджено прогресування пухлини. Це особливо актуально для імунотерапії, для якої характерна можлива атипична відповідь на лікування.

Після застосування ТКІ в 1-й лінії найефективнішими препаратами 2-ї лінії вважаються кабозантиніб і ніволумаб. За даними систематичного огляду й непрямого порівняння результатів лікування значних відмінностей за ЗВ між цими препаратами не виявлено. Хоча кабозантиніб був ефективнішим за ніволумаб за ВБП до 20 міс спостереження, згодом деяку перевагу забезпечував ніволумаб (C. Porta et al., 2019).

Якщо у 1-й лінії лікування застосовувались комбінації на основі імунопрепаратів (іпіліумаб + ніволумаб або ІКТ + ТКІ), ефективними можуть бути будь-які ТКІ, якщо вони не використовувались у 1-й лінії терапії (ESMO, 2021). Застосування імунотерапії після імунотерапії погано вивчено, особливо зважаючи на той факт, що не всі ІКТ є рівнозначними. Крім цього, потрібно враховувати впровадження у клінічну практику ад'ювантного лікування пембролізамабом. Сьогодні вже доступні результати 4 із 5 досліджень, у яких вивчають потенціал ІКТ при локалізованому НКТ для зниження ризику рецидиву. Першим обнадійливим

дослідженням III фази, у якому вивчали ад'ювантну терапію при НКТ, стало дослідження KEYNOTE-564. Його результати були представлені на конгресі Американського товариства клінічної онкології (ASCO) 2021 року. Отримані результати продемонстрували істотну перевагу ад'ювантного лікування пембролізамабом над плацебо щодо ВБП у пацієнтів з НКТ незалежно від групи ризику. Цьогоріч на конгресі Європейського товариства медичної онкології (ESMO) були представлені результати досліджень, у яких вивчали застосування в ад'ювантному режимі при НКТ атезолізамабу (IMmotion010), ензалутаміду (PROSPER) та ніволумабу й іпіліумабу (CheckMate 914); у них не вдалося відтворити результати, отримані при застосуванні пембролізамабу.

Отже, з огляду на дані сучасних рандомізованих досліджень, комбінації імунотерапевтичних засобів стають основою 1-ї лінії терапії поширеного НКТ, тоді як ефективність будь-яких препаратів для 2-ї лінії лікування після застосування комбінації ІКТ + ТКІ та ад'ювантної терапії НКТ вивчена недостатньо.



Про сучасні підходи та досягнення у лікуванні раку сечового міхура (PCM) розповів старший науковий співробітник відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку (м. Київ), доктор медичних наук Олександр Едуардович Стаховський.

— Незважаючи на те що 75% вперше виявлених урогенітальних

карцином є поверхневими пухлинами (M. Burger et al., 2013), у 25% випадків такі пухлини можуть стати місцево-поширеними або метастатичними (J.A. Witjes et al., 2021). Ключовим аспектом для визначення прогнозу неінвазивних новоутворень сечового міхура є стратифікація ризику рецидиву/прогресування. Так, згідно з класифікацією Європейської асоціації урологів (EAU), до групи високого ризику належать пацієнти із пухлинами T1G3, карциномою *in situ* (CIS), мультифокальними, часто рецидивуючими та великими (понад 3 см) TaG1G2/LG пухлинами. У класифікації Національної онкологічної мережі США (NCCN) до цієї категорії також належать ті хворі, у яких не отримана відповідь на терапію БЦЖ. Наразі стандартом лікування пацієнтів групи високого ризику, які не відповіли на введення БЦЖ, залишається цистектомія. Проте своєрідним викликом для лікування пацієнтів з неінвазивним PCM є наявність CIS. Остання погано візуалізується та складно діагностується методом звичайної цистоскопії, що пов'язано із варіабельністю морфології (від нормального вигляду мукози до еритематозних ділянок, які важко відрізнити від запальних розростань). При поєднанні CIS із папілярним компонентом частота прогресування протягом 1 року складає 29%, а упродовж 5 років — 74% (R.J. Sylvester et al., 2006; A. Anastasiadis et al., 2012). Для лікування пацієнтів з БЦЖ-рефрактерним неінвазивним PCM високого ризику з CIS, яким не показана цистектомія або які відмовляються від її проведення, може бути призначено терапію пембролізамабом (Кітруда®).

Ефективність пембролізамабу вивчали у багаточентровому відкритому дослідженні KEYNOTE-057. Згідно з отриманими результатами, частота ПВ становила 41%, а медіана тривалості ПВ — 16,2 міс. При цьому у 46% пацієнтів, у яких отримана відповідь на терапію, ця відповідь зберігалася протягом  $\geq 12$  міс із моменту досягнення ПВ. Під час аналізу дослідження не виявлено випадків прогресування захворювання у м'язово-інвазивну форму або метастатичний PCM (A.V. Balaz, 2021). На основі отриманих даних NCCN рекомендувала пембролізамабу як варіант лікування пацієнтів з БЦЖ-рефрактерним неінвазивним PCM із CIS з/без папілярних пухлин, яким не показана цистектомія або які відмовляються від її проведення.

Підготувала Ольга Гуйванюк



## 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
- А.П. Безносенко, к. мед. н., головний лікар Національного інституту раку
- Ю.В. Вороненко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика
- 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. Пасечнікова, 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. Цимбалок, 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, радник при дирекції 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 **Анна Хиць**Свідоцтво КВ №14880-3851Р від 15.01.2009 р.  
Передплатний індекс: 37634.

Адреса для листів:

вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123.  
E-mail: zu@health-ua.com; [www.health-ua.com](http://www.health-ua.com)

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.

Редакція ..... a.khyts@health-ua.com  
Відділ маркетингу ..... chaplyzhenko@health-ua.com  
Відділ передплати та розповсюдження ..... podpiska@health-ua.comГазету віддруковано: ТОВ «ЛАВІС ЦЕНТР»  
вул. Петра Сагайдачного, будинок 11, м. Київ, 04070.  
Підписано до друку січень 2023 р.  
Замовлення № 0800323.  
Загальний наклад 10 200 прим.  
Юридично підтверджений наклад.

## НОВИНИ МОЗ



## Критерії встановлення інвалідності

I, II чи III групи інвалідності встановлюють з огляду на те, наскільки порушені функції органів і систем організму людини та обмежена її життєдіяльність. Порушення можуть бути спричинені захворюваннями, травмами або вродженими вадами.



## I ГРУПА ІНВАЛІДНОСТІ

(підгрупи А і Б)

Люди з I групою інвалідності мають найтяжчий стан здоров'я: вони не здатні до самообслуговування або можуть виконувати лише окремі його елементи, потребують постійного стороннього нагляду/догляду/допомоги.

## Критерії встановлення I ГРУПИ інвалідності – це нездатність до:

- самообслуговування
- самостійного пересування
- орієнтації (дезорієнтація)
- спілкування
- контролювання своєї поведінки
- навчання тощо

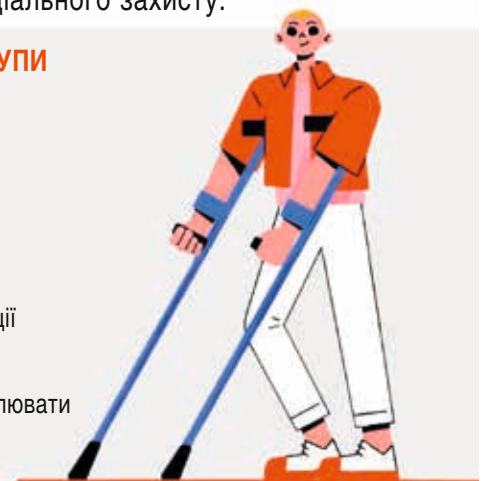


## II ГРУПА ІНВАЛІДНОСТІ

Люди з II групою інвалідності мають помірні функціональні порушення й обмеження життєдіяльності. Вони потребують соціальної допомоги та соціального захисту.

## Критеріями для встановлення II ГРУПИ інвалідності є обмеження:

- самообслуговування (людина не може обходитися без допоміжних засобів або допомоги інших осіб)
- самостійного пересування
- здібності до навчання, роботи, орієнтації або до спілкування
- здатності частково чи повністю контролювати свою поведінку



## III ГРУПА ІНВАЛІДНОСТІ

Люди з III групою інвалідності мають помірні функціональні порушення й обмеження життєдіяльності. Вони потребують соціальної допомоги та соціального захисту.

## Критеріями для встановлення III ГРУПИ інвалідності є обмеження:

- самообслуговування (людина потребує використання допоміжних засобів)
- самостійного пересування (пересування з великою втратою часу)
- навчання (можуть навчатися у закладах загального типу за умови дотримання спеціального режиму навчального процесу або за допомоги інших осіб)
- праці (частково втрачають можливість для повноцінної трудової діяльності)
- орієнтації, спілкування
- контролювання поведінки (частково контролюють в особливих умовах)



Питання встановлення інвалідності регламентується постановою КМУ № 10 від 21.01.2015 р. Вона містить чіткий перелік станів, за яких група інвалідності встановлюється довічно. Рішення про встановлення тієї чи іншої групи інвалідності ухвалюється на підставі висновку лікарсько-консультативної комісії.



# Для української перемоги на медичному фронті: волонтерські історії професорок Гарварду і Стенфорду

**Українці – нація сміливих, незламних та об'єднаних. Єднання, що демонструє український народ із перших днів повномасштабного російського вторгнення, стало дороговказом для всього світу. Замість хаосу та зневіри українці на всіх материках розпочали активні кампанії для допомоги і підтримки своїх близьких та усіх співвітчизників. Серед них – Неля Мельничук, професорка хірургії Гарвардської медичної школи (м. Бостон, США) зі спеціалізацією з колопроктології, яка також є засновницею міжнародної організації лікарів Global Medical Knowledge Alliance, та Наталія Ковальчук, професорка радіаційної онкології, котра працює медичним фізиком у Стенфордському університеті (США) і є засновницею волонтерської ініціативи Help Ukraine Group. Від початку війни українки-професорки разом зі своїми командами допомагають і підтримують українців, зокрема медичну спільноту та пацієнтів, як на полі бою, так і в спеціалізованих лікарнях по всій Україні. У цій статті ми розкажемо більше про їх діяльність і досягнення.**



**Неля Мельничук** народилася та виросла в Україні. Згодом, емігрувавши до США, вона закінчила медичний університет, резидентуру з хірургії та отримала ступінь професорки. Згодом вона заснувала організацію Global Medical Knowledge Alliance (ГМКА), яка покликана підвищити якість надання медичної допомоги завдяки поширенню актуальної доказової інформації про стандарти лікування, а також втілювати освітні та гуманітарні проекти у галузі медицини.

Команда ГМКА розвиває сучасну онлайн-платформу для медичних працівників і пацієнтів, відкриває доступ до наукових матеріалів, що стосуються допомоги при травмах, надання медичної допомоги в умовах війни, а також до освітніх матеріалів з онкології. Члени організації – лікарі та науковці зі США, України, Італії, Польщі й інших країн Європейського Союзу. ГМКА має офіційне представництво у США й Україні. Матеріали ГМКА написані експертами та лідерами думок у відповідних спеціалізаціях, які працюють у провідних медичних центрах США та Європи. Статті рецензуються запрошеними редакторами, експертами в окремих галузях

медицини і перекладаються медичними фахівцями. Освітні матеріали представлені у вільному доступі англійською й українською мовами для лікарів та пацієнтів на офіційному сайті організації [www.gmka.org](http://www.gmka.org).

**Інеса Гуйванюк** є головною медичною редакторкою ГМКА Ukraine та офіційною представницею цієї організації в Україні, координує переклад, публікацію освітніх матеріалів і статей. Вона є лікаркою-хірургинею зі спеціалізацією з онкохірургії в Україні. У складі організації Інеса Гуйванюк працює над науково-дослідницькими, просвітницькими, суспільними, волонтерськими проектами.

2022 рік був складним, але продуктивним для ГМКА. Ось ключові проекти, які втілила організація протягом минулого року.

1. Переклад і публікація посібника з надання допомоги при травмах Advanced Trauma Life Support. Це один із найкращих визнаних у світі посібників для лікарів та середнього медичного персоналу, що надає медичну допомогу пацієнтам з політравмою,

виданий Американською колегією хірургів.

2. Запуск проекту з перекладу наставов Deployed Medicine для військових хірургів. Клінічні рекомендації, до яких українські медики нещодавно отримали вільний доступ, містять найновішу інформацію про надання хірургічної допомоги та оперативне лікування травм, отриманих унаслідок бойових дій. Наприкінці 2022 року ГМКА сформувала команду, яка реалізує цей проект під керівництвом лікаря-хірурга, екзаступника міністра охорони здоров'я України, кандидата медичних наук Олександра Лінчевського.
3. Організація стажувань у США для українських лікарів. У рамках цієї ініціативи ГМКА у співпраці з американськими медичними та науково-медичними осередками 15 українських лікарів відвідали провідні американські клініки.
4. Партнерство з міжнародними компаніями, органами центральної виконавчої влади та медичними установами. ГМКА спільно з міжнародними компаніями Accenture та Palantir протягом року працювали над підготовкою меморандуму щодо співпраці з Національною службою здоров'я України, Міністерством охорони здоров'я України та Національним інститутом раку. Документ передбачає розроблення цифрових рішень для оптимізації системи надання онкологічних послуг у воєнний період, а також у час відбудови онкологічної галузі в Україні після перемоги.
5. Запуск мобільного додатку HealUA. HealUA – онлайн-платформа для швидкої та ефективної взаємодії у форматі відеозв'язку та за допомогою текстових повідомлень англійською чи українською мовами між українськими лікарями та їх колегами з цілого світу. У застосунку медики можуть отримати рекомендації та додаткову інформацію для конкретного клінічного випадку.
6. Розроблення української версії The Safe Delivery App – мобільного застосунку з порадами для акушерів і гінекологів. На запрошення Maternity

Foundation ГМКА долучилася до підготовки української версії мобільного додатку з порадами для акушерів і гінекологів. Застосунок містить клінічні рекомендації й анімовані інструкції щодо надання медичної допомоги при поширених ускладненнях, пов'язаних із вагітністю та пологами.

7. Партнерство з Harvard Humanitarian Institute та International Medical Corporation. Організації розробили комплексну навчальну програму для цивільних осіб, медичних працівників, військових медиків та інших працівників системи охорони здоров'я щодо надання допомоги пацієнтам із травмами. Навчальна програма має на меті підвищити ефективність надання медичної допомоги в Україні в умовах військових дій і терористичних атак.

ГМКА у 2022 році передала на потреби медиків в Україні:

- 2 кардіомонітори;
- 1 інфузомат;
- 1 апарат штучної вентиляції легень;
- 10 портативних ультразвукових апаратів;
- 1 ларингоскоп;
- 4 електрокоагулятори;
- понад 400 наборів для зупинки кровотеч;
- більше ніж 400 турнікетів;
- понад 500 хірургічних інструментів;
- більше ніж 50 хірургічних степлерів;
- понад 300 катетерів, одиниць шовного матеріалу, інших витратних матеріалів;
- більше ніж 15 хірургічних ліхтарів і збільшувальних луп;
- понад 30 апаратів для вакуумної терапії ран.

Члени організації провели навчання для:

- понад 50 хірургів;
- більш ніж 50 сімейних лікарів;
- понад 100 фельдшерів і бойових медиків.

Під керівництвом Нелі Мельничук ГМКА продовжує розвиватися і допомагати Україні заради перемоги.



**Наталія Ковальчук** також – українка за походженням. Спершу вона вивчала фізику у Дрогобицькому педагогічному університеті ім. Івана Франка, а згодом переїхала до США. Після завершення навчання на докторантурі й інтернатурі вона розпочала професійну кар'єру у Гарвардському університеті, а через якийсь час продовжила у Стенфордському університеті на посаді професорки радіаційної онкології. З 24 лютого 2022 року Наталія Ковальчук спільно зі світовими організаціями підтримує та допомагає українцям, зокрема медикам і пацієнтам, які отримують променеву терапію.



Мапа центрів в Україні, куди була спрямована допомога від ГМКА



Разом з лікарями та фізиками зі США, Австралії й України Наталія Ковальчук заснувала волонтерську ініціативу Help Ukraine Group (HUG). Ця структура займається допомогою лікарям та онкологічним центрам по всій Україні, організацією навчальних стажувань для українських медичних працівників у сфері онкології, розробленням і поширенням освітніх медичних матеріалів у сфері променевої терапії, постачанням необхідних матеріалів і програмного забезпечення, що допоможе з більшою точністю та ефективністю проводити променеву терапію в Україні.

Члени HUG організовують для українців можливість навчатися у США (за підтримки Наталії Ковальчук та Нелі Мельничук), Канаді (за підтримки Віктора Яковенка) та Австралії (за підтримки Наталки Суховерської). Нагадаємо, що ця наша ініціатива стосувалася українських жінок-лікарів різних спеціальностей, зокрема, радіаційних онкологів, клінічних онкологів, хірургів, анестезіологів, патологів. Руслан Зелінський, президент Української асоціації медичних фізиків, додав медичних фізиків до списку кандидатів на навчання. Перші слухачі прибули до Стенфорду в серпні 2022 року. Там українські лікарі спостерігали за сучасною практикою, вивчали заходи безпеки, планування променевої терапії, основи дозиметрії та медичної фізики, а також брали участь у лікарських оглядах, обходах і мультидисциплінарних консилиумах, відвідували лекції та семінари. Слухачі мали можливість ознайомитися з повним циклом лікувального процесу.

Саме завдяки Наталії Ковальчук в Американській асоціації радіаційних онкологів (ASTRO) дізналися про проблеми медичної допомоги в Україні, поширили заклики про збір коштів для надання онкологічним установам хіміопрепаратів, медичних засобів та спеціалізованого обладнання. Завдяки співпраці Наталії Ковальчук з ASTRO українським науковцям було надано безкоштовну реєстрацію на щорічну зустріч у Сан-Антоніо (США) у 2022 році. Програма St. Jude's SAFER for Ukraine проспонсорувала тижневий тренінг із протонної терапії для спеціалістів з України.

HUG звернулася до лікарень США із проханням допомоги із забезпеченням українських лікарень медичним обладнанням. На заклик відгукнувся Стенфордський університет, який виділив медичної допомоги на суму 415 тис. доларів, та Клініка Мейо, яка надала 50 тис. доларів. Університети Джона Хопкінса та Меріленду надіслали медичну допомогу вартістю 4 млн доларів, а Українська студентська асоціація в Стенфорді спільно з Nova Ukraine передали Україні товарів екстреної медичної допомоги на суму 4 млн доларів.

Крім цього, за сприяння доктора Наталії Ковальчук допомогу Україні надає низка компаній:

- Varian/Siemens забезпечує матеріальними ресурсами та навчанням. Siemens Healthineers збрала кошти у розмірі 1 млн євро на допомогу Україні з гуманітарними потребами. Компанія Siemens також передала 3 рентгеновські апарати і 4 C-arms у різні міста України.
- Elekta та Varian організували віртуальні навчальні курси для українських медичних установ.
- Limbus AI надала програмне забезпечення для автоматичного контурування українським центрам променевої терапії. Сергій Бровчук, медичний фізик з Київського регіонального онкоцентру, допомагає встановити його у 20 онкоцентрах України.
- RADformation звернулася з пропозицією передати українським онкологічним центрам програмне забезпечення EZFluence, ClearCheck, ClearCalc, AutoContour.
- CIVCO, Orfit і QFix передали маски, болюси та пристрої для іммобілізації багатьом відділенням променевої терапії в Україні, а HUG та Nova Ukraine допомогли з їх доставкою та розповсюдженням.
- MIM Software Inc. надала ліцензію на безкоштовне програмне забезпечення MIMcloud Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM) для розміщення цифрових зображень українських пацієнтів, яким надалі проводяться відеоконсультації на платформі TeleHelp Ukraine, розроблене студентами Стенфордського університету.

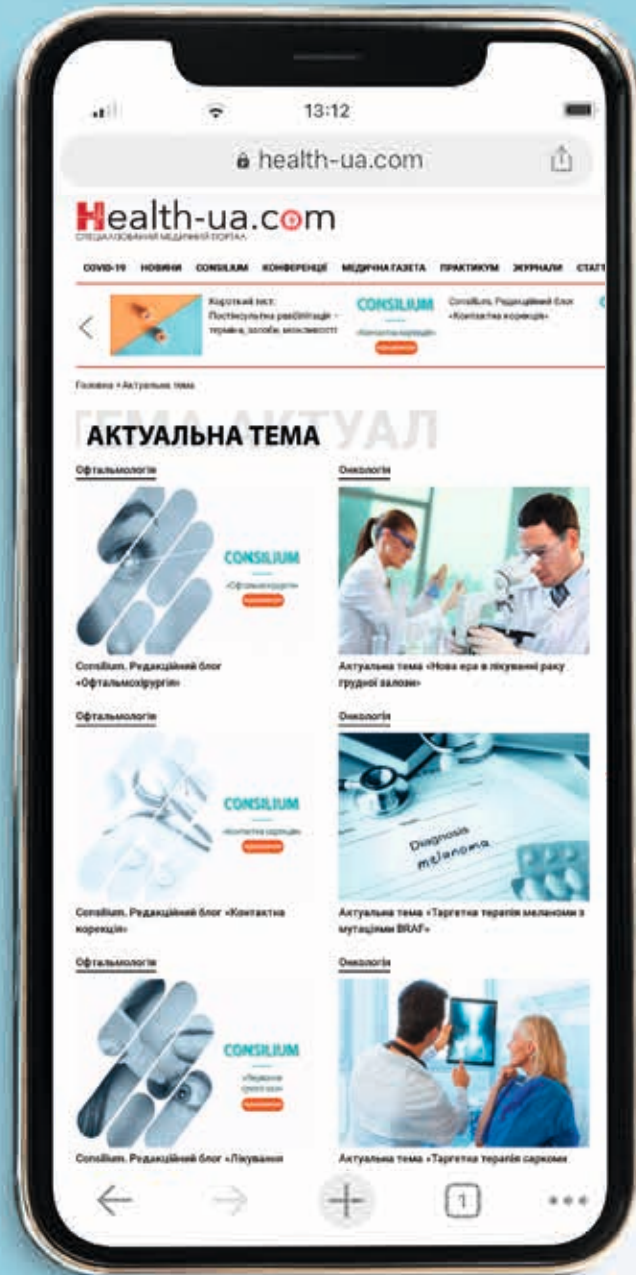
HUG також створюють навчальні матеріали для переходу від 3D до IMRT/VMAT в українських центрах променевої терапії. Саме у цьому напрямку відбувається співпраця між HUG і GMKA.

Члени HUG написали 8 статей у світові медичні видання, такі як Lancet, Advances in Radiation Oncology, SCOPE і the Cancer Letter та 2 блоги на сайтах ESTRO й ASTRO про ситуацію з онкологією і радіаційною онкологією в Україні, закликаючи міжнародну спільноту допомогти. Завдяки Наталії Ковальчук та її команді про допомогу Україні й українцям говорили, говорять і говоритимуть на міжнародних форумах і конференціях у США та Австрії, організації Наталки Суховерської – в Австралії та Сингапурі, організації Руслана Зелінського – в Ірландії, Віктора Яковенка – у Канаді.

**За підтримки всього цивілізованого світу українська медицина однозначно має величезний потенціал, а Україна – спроможність перемогти.**



**Health-ua.com**  
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ



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





# Оваріальна супресія у світлі останніх тенденцій лікування раку молочної залози у молодих фертильних жінок

**Проблема поширеності раку молочної залози (РМЗ) у молодих фертильних жінок з кожним роком стає все актуальнішою. Це пов'язано зі стійкою тенденцією до зростання захворюваності на РМЗ пацієнок віком від 15 до 39 років, яку спостерігали американські науковці протягом 2004-2017 рр. (J. Elizabeth et al., 2018). Молодий вік хворих є перешкодою на шляху застосування стандартного лікування, що супроводжується потребою пошуку ефективних і безпечних схем терапії, які дадуть змогу зберегти фертильність молодих жінок. Доцент кафедри онкології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ), член експертного комітету МОЗ України з вибору та використання основних лікарських засобів, кандидат медичних наук Олексій Сергійович Зотов є одним з провідних експертів у сфері онкомамології. Він присвятив значну частину свого наукового доробку проблемі ведення пацієнок з РМЗ. Зокрема, на науково-практичній конференції UkraineOncoGlobal 2022 О.С. Зотов представив дві цікаві доповіді щодо сучасних аспектів лікування РМЗ у світлі останніх міжнародних рекомендацій.**



О.С. Зотов

Першу доповідь презентовано на 3-й сесії UkraineOncoGlobal 2022, яка пройшла 24 червня та була присвячена значенню оваріальної супресії (ОС) у лікуванні РМЗ у молодих жінок.

— За даними Європейського товариства медичної онкології (European Society for Medical Oncology, ESMO), у 2019 році частота РМЗ у жінок віком 15-39 років становила 8,9% серед усіх вперше виявлених випадків раку (W. Han et al., 2010). РМЗ посідає перше місце у структурі онкологічних захворювань у 77 країнах світу (L. You et al., 2021). Виживаність молодих хворих на РМЗ залежить від низки факторів, одним із яких є їх низька прихильність до системного ад'ювантного лікування, особливо ендокринної терапії (ЕТ), порівняно з пацієнтками старшого віку. Це може впливати на зростання ризику розвитку рецидиву захворювання. Н.А. Azim Jr та співавт. (2014) зазначають, що з віком зростає частка пацієнок із прогностично сприятливим РМЗ люмінального типу А. У молодих пацієнок віком менше ніж 40 років значно частіше виявляють типи РМЗ із несприятливим прогнозом (Her2-позитивний та потрійний негативний), а також підвищений ризик розвитку пізнього рецидиву при люмінальному підтипі А РМЗ порівняно з хворими старшого віку (H. Pan et al., 2017).

У 2011 р. Європейське товариство спеціалістів з раку молочної залози (European Society of Breast Cancer Specialists, EUSOMA) відзначило, що лікування РМЗ у молодих жінок є однією з найважливіших проблем, яка потребує консенсусного вирішення. Останні рекомендації щодо діагностики та лікування РМЗ у молодих пацієнок були розроблені групою експертів ESO-ESMO у 2020 р. У них зазначалося, що РМЗ у цих осіб діагностують на більш пізніх стадіях, при цьому частка Her2/neu позитивного та потрійного негативного РМЗ у них вища (S. Palush-Shimon et al., 2020). У 5-му консенсусі ESO-ESMO стверджується, що стратегія лікування раннього та поширеного РМЗ має ґрунтуватися на тих критеріях, що і у хворих старшого віку, з урахуванням гормонального профілю пухлини, вираженості експресії Her2/neu, стадії захворювання, індексу проліферації пухлини, супутніх захворювань і бажання пацієнтки. У консенсусі також було зауважено, що молодий вік не є причиною призначення більш агресивного лікування (S. Palush-Simon et al., 2017). У сучасних європейських (ESMO) та американських (Національної онкологічної мережі США, NCCN) рекомендаціях зазначено, що при лікуванні поширеного гормон-рецепторпозитивного РМЗ у жінок у пременопаузі варто віддавати перевагу застосуванню ЕТ, навіть за наявності вісцеральних метастазів. Хіміотерапію необхідно призначати як резерв у разі швидкого прогресування захворювання чи підтвердженій резистентності до ЕТ (F. Cardoso et al., 2018).

Згідно з останніми настановами NCCN (NCCN Guidelines Version 3.2022) щодо лікування поширеного РМЗ у жінок у період пременопаузи, незалежно від прийому попередньої ЕТ за відсутності вісцерального кризу рекомендоване призначення оваріальної абляції чи ОС у поєднанні з системною терапією. Складність лікування цієї групи пацієнок полягає у тому, що у більшості клінічних

досліджень гормон-рецепторпозитивного поширеного РМЗ не включали хворих у період пременопаузи. Незважаючи на це, експерти 5-го консенсусу ESO-ESMO рекомендують молодим пацієнткам з поширеним гормон-рецепторпозитивним РМЗ проводити адекватну ОС чи абляцію з подальшим призначенням ЕТ у поєднанні з таргетною терапією чи без неї (F. Cardoso et al., 2018).

Як ад'ювантне лікування гормон-рецепторпозитивного РМЗ у період пременопаузи можна призначати монотерапію тамоксифеном, застосування якого дозволило знизити смертність від РМЗ на третину протягом перших 15 років, чи рекомендувати ОС (N.E. Davidson et al., 2005). У дослідженні Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (1996) було показано, що рутинне додавання оваріальної абляції до системної поліхіміотерапії, тамоксифену чи їх поєднання не рекомендовано. Оваріальну абляцію не варто призначати як альтернативу системній терапії, крім випадків, коли пацієнтка не може її отримувати через непереносимість препаратів чи бажає отримувати альтернативні варіанти системної терапії. Результати цього дослідження стали поштовхом до подальшого вивчення значення ОС у лікуванні жінок із РМЗ.

У дослідженні SOFT взяли участь пацієнтки з гормон-рецепторпозитивним РМЗ, котрі отримували стандартну терапію з приводу раннього РМЗ з подальшим їх розподілом у групи тамоксифену чи тамоксифену + ОС, чи екземестану + ОС протягом 5 років. Як ОС використовували трипторелін (препарат Диферелін), який вводили 1 раз на 28 днів. При субгруповому аналізі було показано, що найбільшу користь від застосування ОС мали пацієнтки, які отримували ад'ювантну хіміотерапію, та хворі молодші 35 років. Серед пацієнок, які не отримували хіміотерапію, виживаність у трьох групах дослідження не відрізнялася. Однак при її використанні найвища загальна виживаність (ЗВ) відмічалася у групі тамоксифену та триптореліну (P.A. Francis et al., 2018).

При первинному аналізі рандомізованих клінічних досліджень III фази SOFT та TEXT, що проходили з 2003 по 2011 р. за участю жінок у пременопаузі з раннім гормон-рецепторпозитивним РМЗ, не відмічалася значної різниці щодо безрецидивної виживаності (БРВ) у групах хворих, яким проводилася ОС (M. Reagan et al., 2013-2017). У 2018 р. у рамках форуму ASCO було представлено об'єднані результати аналізу досліджень TEXT і SOFT, а саме: ступінь різниці між вивченими режимами гормонотерапії значною мірою залежав від початкового ризику розвитку рецидиву, у зв'язку з чим учасниць було розподілено у групи низького, проміжного та високого ризику. При стратифікації пацієнок у групи початкового ризику рецидиву враховували вік, кількість уражених регіонарних лімфатичних вузлів, розмір первинної пухлини, експресію рецепторів естрогену та дані про те, чи отримували пацієнтки ад'ювантну хіміотерапію. При аналізі груп ризику було показано, що у хворих групи високого ризику прийом екземестану у комбінації з ОС порівняно з застосуванням тамоксифену у поєднанні з ОС чи монотерапією тамоксифеном сприяло збільшенню 8-річної виживаності без віддалених

метастазів на 10-15%. У пацієнок групи проміжного ризику, більшість із яких отримували ад'ювантну хіміотерапію, різниця склала 4-5%, а у хворих із низьким ризиком рецидиву потенційний ефект додавання ОС порівняно з монотерапією тамоксифеном був мінімальним, оскільки у цій групі 8-річна виживаність без віддалених рецидивів перевищила 97% (S.E. Vogel et al., 2018).

У наступному рандомізованому дослідженні III фази ASTRRA вивчали роль поєднання ОС та тамоксифену у молодих жінок з гормон-рецепторпозитивним РМЗ, у яких після ад'ювантної хіміотерапії відмічалася відновлення менструального циклу. Тамоксифен призначали протягом 5 років, а в експериментальній групі упродовж перших 2 років терапії додавали ОС. Було встановлено, що 5-річна БРВ склала 91,1% в групі тамоксифен + ОС та 87,5% у групі монотерапії тамоксифеном (відносний ризик — ВР — 0,686; 95% довірчий інтервал — ДІ — 0,483-0,972; p=0,029), а 5-річна ЗВ — 99,4 та 97,8% відповідно (ВР 0,310; 95% ДІ 0,102-0,941; p=0,029). Тобто застосування тамоксифену у поєднанні з ОС у групі жінок, які зберегли пременопаузальний статус, після ад'ювантної хіміотерапії збільшує 5-річну БРВ та ЗВ (H.A. Kim et al., 2020).

В австралійському дослідженні ABCSG 12 за участю 1803 пацієнок у пременопаузі з гормон-рецепторпозитивним РМЗ було показано відсутність відмінностей щодо БРВ у разі прийому анастрозолу чи тамоксифену на тлі попереднього хірургічного втручання у поєднанні з променевою терапією чи без неї та ОС (гозерезелін). Додавання золедронової кислоти покращувало БРВ пацієнок у пременопаузі, які отримували тамоксифен чи анастрозол на фоні ОС. При цьому застосування гозерезеліну з метою ОС істотно не вплинуло на виживаність пацієнок (M. Gnant et al., 2009-2015). Різниця результатів, отриманих у дослідженнях ABCSG 12, TEXT та SOFT пояснюється використанням різних інгібіторів ароматази (ІА), агоністів гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ) з метою ОС, різною тривалістю ЕТ, відмінностями у когортах пацієнтів, наявності й послідовності хіміотерапії та розмірі вибірки.

У нещодавньому дослідженні НОВОЕ 1065 пацієнок у пременопаузі з РМЗ було розподілено у 3 групи: у першій хворі отримували тамоксифен і трипторелін, у другій — летрозол і трипторелін, а у третій — золедронову кислоту, летрозол і трипторелін. Було показано, що БРВ при медіані спостереження 5,3 року була вищою у групі золедронової кислоти, летрозолу та триптореліну порівняно з групою тамоксифену та триптореліну. У дослідженні встановлено, що у пацієнок у пременопаузі з раннім РМЗ, яким проводили ОС триптореліном, отримання золедронової кислоти у поєднанні з летрозолом значно покращувало БРВ при вищій токсичності порівняно з застосуванням тамоксифену (F. Pegone et al., 2019).

При використанні ОС та ІА потрібно бути обережним, що було продемонстровано у дослідженні SOFT. У 116 учасниць цього клінічного дослідження вимірювали рівень репродуктивних гормонів високочутливим і специфічним методом (цільовим вважали той рівень естрадіолу, який спостерігається у жінок у постменопаузі). Хоча було виявлено істотне

зниження рівня гормонів, у 17-25% пацієнок рівень естрадіолу був вищим за 2,72 пг/мл у кожному зі зразків протягом 12 місяців дослідження. Це свідчить про недостатність ОС, на фоні якої застосування ІА може викликати підвищення рівня естрогенів. Тому варто проводити рутинний моніторинг адекватності досягнення менопаузального статусу (M. Bellet et al., 2016).

Згідно з настановами ASCO (2018), жінкам з гормон-рецепторпозитивним РМЗ II-III стадії, яким зазвичай рекомендують ад'ювантну поліхіміотерапію, слід до ЕТ додавати ОС. Пацієнткам із гормон-рецепторпозитивним РМЗ I-II стадії з високим ризиком рецидиву, яким переважно рекомендують ад'ювантну поліхіміотерапію, також може бути запропонована ОС у поєднанні з ЕТ. Жінкам з РМЗ I стадії, яким не потрібне проведення ад'ювантної поліхіміотерапії, слід призначати ЕТ без ОС. Пацієнткам із розміром пухлини ≤1 см (T1a, T1b) без уражень лімфатичних вузлів варто призначати ЕТ без ОС. Стандартна тривалість ОС, за даними клінічних досліджень, має становити 5 років. У разі призначення ОС слід оцінювати користь і ризик обраного варіанта лікування.

Експерти консенсусу ESO-ESMO щодо лікування РМЗ у молодих жінок зазначали про необхідність використання агоністів ГнРГ 1 раз на місяць для оптимізації ОС та про потребу у контролі рівня естрадіолу при підозрі на недостатність ОС, особливо у разі виникнення проривних маткових кровотеч. Введення агоністів ГнРГ 1 раз на 3 місяці слід призначати індивідуально з контролем якості ОС у тих випадках, коли щомісячне застосування її у пацієнтки неможливе. При розгляді необхідності подовження ЕТ після 5 років її ад'ювантного застосування варто враховувати прогностичні фактори розвитку рецидиву, до яких належать стадія захворювання, статус лімфатичних вузлів, розмір пухлини, ступінь диференціювання пухлини й ідентифікація геномних сигнатур (S. Palush-Simon et al., 2020).

Результати рандомізованого дослідження III фази TAILORx, у якому взяли участь пацієнтки з гормон-рецепторпозитивним Her2-негативним РМЗ без метастазів у лімфатичних вузлах і проміжним прогнозом за даними аналізу 21 гена (тест OncoTypeDx) свідчать про те, що протягом 9 років спостереження ефективність ЕТ порівняно з комбінованим призначенням ад'ювантної хіміотерапії та гормонотерапії щодо ВВП, локорегіонарного рецидивування та віддалених метастазів не відрізнялася. У цьому дослідженні було виділено когорту хворих молодших 50 років із ризиком рецидиву 16-25 балів за даними OncoTypeDx (p=0,004), яким не потрібно проводити профілактичну хіміотерапію (J.A. Sparano et al., 2018).

У консенсусі ESO-ESMO, присвяченому лікуванню РМЗ у молодих жінок, було показано, що послідовне чи одночасне застосування ОС з хіміотерапією не впливало на результати дослідження. Однак дані M.M. Regan та співавт. (2017), M. Lambertini та співавт. (2018) свідчать, що первинна оваріальна недостатність, пов'язана з дією хіміотерапії, виникала рідше при одночасному застосуванні останньої з ОС. При цьому частота вагітностей у цій групі склала 10,3% порівняно з 5,5% у групі тільки хіміотерапії. Отже, застосування ОС на фоні хіміотерапії є фактором збереження фертильності у молодих жінок із РМЗ.



Таким чином, ОС в ад'ювантному режимі у молодих пацієнток з РМЗ рекомендовано проводити шляхом застосування хірургічної абляції (у носіїв *BRCA*-мутації) чи медикаментозним шляхом (агоністи ГнРГ – трипторелін) протягом 2-5 років у випадках, коли ад'ювантна хімотерапія не буде проводитися та за наявності факторів високого ризику розвитку рецидиву.

\*\*\*

Наприкінці 2022 р. відбулася 9-та сесія UkraineOncoGlobal-2022, присвячена найактуальнішим проблемам сучасної онкогінєкології. У рамках заходу О.С. Зотов розповів про нові тенденції у лікуванні гормонопозитивного РМЗ, фокусуючи увагу учасників на найбільш визначних дослідженнях 2022 р.

– У рамках масштабних заходів 2022 р. – конгресу ESMO та симпозиуму, присвяченого РМЗ, що відбувся у м. Сан-Антоніо (San Antonio Breast Cancer Symposium, SABCS), активно обговорювали питання наявності варіантів вибору ад'ювантної ЕТ та ефективності її поєднання з інгібіторами контрольних точок при гормон-рецепторпозитивному РМЗ. Провідні фахівці також широко висвітлювали теми якості життя пацієнток, які отримують ад'ювантну ЕТ, та застосування нових засобів як варіантів їх подальшого лікування після прогресування на тлі стандартної ЕТ, а також значення ЕТ у лікуванні вісцерального кризу.

У рамках конгресу ESMO-2022 було представлено результати рандомізованого дослідження III фази DATA, яке включало пацієнток у постменопаузі з гормон-рецепторпозитивним РМЗ. Його метою було встановити ефективність подовженого лікування ІА (протягом 6 років) після 2-3 років терапії тамоксифеном. Результати дослідження не виявили статистично значущої відмінності щодо збільшення 10-річної БРВ у пацієнток, що використовували ІА протягом 6 років, порівняно з учасницями, які приймали ІА протягом 3 років. Проте було виділено підгрупу пацієнток з поширеними стадіями (наприклад, pN2), в якій застосування ІА протягом 6 років було ефективним, оскільки різниця щодо 10-річної БРВ між групами склала 13,6% (V.C.G. Tjan-Heijnen et al., 2022).

І. Kang та співавт. (2022) презентували у Сан-Антоніо результати дослідження щодо впливу хімотерапії на когнітивну функцію жінок з РМЗ. Було встановлено, що найбільш виражене погіршення когнітивної функції відмічалось через 12 місяців від початку терапії з поступовим її відновленням через 36 місяців, але не до початкового рівня. При цьому більш виражене зниження когнітивних функцій спостерігалось у жінок у пременопаузі.

М. Chsvez-MacGregor та співавт. (2022) представили дані про те, що додавання еверолімусу (10 мг на добу протягом року) до ад'ювантної ЕТ у пацієнток групи високого ризику з Her2-негативним гормон-рецепторпозитивним РМЗ не супроводжувалося статистично значущим покращенням виживаності без інвазивної хвороби та ЗВ. Однак при підгруповому аналізі відмічалось покращення виживаності без інвазивної хвороби пацієнток у пременопаузі (p=0,02).

Ефективність додавання до ЕТ абемациклібу вивчали у 4-річному дослідженні MonarchE за участю пацієнток у пре- та постменопаузі із гормон-рецепторпозитивним Her2-негативним РМЗ та ураженням лімфатичних вузлів. При медіані спостереження 42 місяці виживаність без інвазивної хвороби склала 85,8% у групі абемациклібу + ЕТ та 79,4% у групі тільки ЕТ (BR 0,664; p<0,0001), а БРВ без віддалених метастазів становила 88,4 та 82,5% в обох групах відповідно (BR 0,659; p<0,0001). Остаточні дані щодо ЗВ ще не отримані, проте в учасниць, які приймали тільки ЕТ, прогресування захворювання виникало у 2 рази частіше, ніж у групі абемациклібу.

У дослідженні III фази EMERALD за участю пацієнток у постменопаузі із гормон-рецепторпозитивним Her2-негативним метастатичним РМЗ, які попередньо отримували ЕТ без хімотерапії, було показано, що чим довше хворі приймали інгібітори CDK4/6, тим вищою була у них БРВ, особливо у пацієнток із мутацією *ESR1* (A. Barda et al., 2022).

Перевагу щодо БРВ у групі фулвестранту у поєднанні з палбоциклібом та авелумабом порівняно з лише фулвестрантом чи фулвестрантом із палбоциклібом було показано у дослідженні II фази PACE у пацієнток із гормон-рецепторпозитивним Her2-негативним метастатичним РМЗ із прогресуванням захворювання на тлі попередньої лінії терапії ІА у поєднанні з CDK-інгібіторами. Дані дослідження FACE демонструють, що застосування палбоциклібу після його використання у попередній лінії терапії не супроводжувалося зростанням БРВ (E.L. Mayer et al., 2022). Збільшення медіани БРВ у групі рибоциклібу у поєднанні з ОС та ІА, яка склала 24 місяці, порівняно з використанням поліміотерапії, при якому цей показник становив 12,3 місяця (BR 0,54; p=0,0007), було показано у дослідженні RIGHT Choice. У ньому взяли участь пацієнтки у пре- та перименопаузі з Her2-негативним метастатичним гормон-рецепторпозитивним РМЗ без попередньої

терапії розповсюдженого РМЗ, з наявністю симптомних метастазів і вісцеральних кризів (у 54,5% пацієнток). Тобто у хворих у пременопаузі з симптоматичною метастатичною хворобою, зокрема і з вісцеральним кризом, триплет агоніст ГнРГ + ІА + рибоцикліб не менш ефективний, ніж поліхіміотерапія (Y.-S. Lu et al., 2022).

На симпозиумі у Сан-Антоніо у 2022 р. були висвітлені дані проспективного одногрупового дослідження POSITIVE. У ньому вивчали безпеку щодо рецидиву РМЗ при тимчасовому перериванні ЕТ до 2 років з метою завагітніти, яку попередньо отримували протягом 18-30 місяців. Тимчасове переривання ЕТ з метою вагітності не впливало на короткотермінові результати лікування. При цьому 74% жінок мали принаймні 1 вагітність, а вроджені дефекти були рідкісними (у 2% випадків). Планується подальше спостереження до 2029 р. для моніторингу відновлення ЕТ та результатів перебігу захворювання у цих пацієнток. Ці дані

свідчать про необхідність включення пацієнтоорієнтованої репродуктивної схеми у лікування та подальше спостереження молодих жінок із РМЗ (A.H. Partridge et al., 2021).

**Отже, новітні дані, які обговорювалися у рамках масштабних онкологічних заходів у 2022 р., свідчать про невідповідність дослідження ефективності нових засобів ЕТ у рамках клінічних досліджень, що згодом дозволить відкрити нові можливості лікування пацієнток із гормон-рецепторпозитивним РМЗ. Таким чином, ОС відіграє важливу роль у лікуванні гормон-рецепторпозитивного РМЗ у молодих пацієнток, оскільки її застосування в ад'ювантному режимі дозволяє зберегти фертильність та є ефективним за неможливості використання ад'ювантної хімотерапії та наявності факторів високого ризику розвитку рецидиву.**

Підготувала Ірина Пікалюк

3



## Діяти разом, щоб досягти мети

**Диферелін®**  
трипторелін

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

**Склад:** діюча речовина: трипторелін; 1 флакон містить триптореліну памаот, що відповідає триптореліну 11,25 мг; допоміжні речовини: D, L-лактид когліколід полімер, маніт (E 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 жовтуватого масою. **Загальні характеристики відновленої суспензії:** гомогенна суспензія. Розчинник: безбарвний, прозорий розчин. **Фармакотерапевтична група.** Аналози гонадотропін-рилізінг-гормону. Код АТХ L02A E04. **Фармакологічні властивості.** **Фармакокінетика.** Трипторелін – синтетичний декапептид, аналогічний натуральному гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ). **Клінічні характеристики.** **Показання.** Рак передміхурової залози. Лікування місцево-поширеного або метастатичного раку передміхурової залози. Лікування високоризикованого локалізованого або місцево-поширеного раку передміхурової залози у поєднанні з радіотерапією (див. розділ «Фармакокінетика»). Сприятливий результат лікування є більш виражений та спостерігається частіше, якщо раніше пацієнт не отримував будь-якої іншої гормональної терапії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до ГнРГ або до будь-якої з допоміжних речовин. Період вагітності або годування груддю. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** При застосуванні триптореліну разом з лікарськими засобами, які модифікують секрецію гіпофізарних гонадотропних гормонів, необхідно дотримуватися застережних заходів, а також рекомендується проведення ретельного контролю за гормональним рівнем. **Особливості застосування.** Застосування агоністів ГнРГ може викликати зниження мінеральної щільності кісткової тканини. Попередні дані показують, що у чоловіків застосування бісфосфонату разом з агоністом ГнРГ може знизити втрату мінеральної щільності кісткової тканини. Особливу увагу необхідно приділяти пацієнтам з додатковими факторами ризику захворювання на остеопороз (такими як зловживання алкоголем, куріння, тривале лікування препаратами, що спричиняють зниження мінеральної щільності кісткової тканини, наприклад, протисудомними засобами або кортикостероїдами, спадкова схильність до захворювання на остеопороз, недостатність харчування). **Спосіб застосування та дози. Дозування.** Рак передміхурової залози: одна внутрішньом'язова або підшкірна ін'єкція Дифереліну® (11,25 мг) через кожні 3 місяці. При лікуванні високоризикованого локалізованого або місцево-поширеного гормонозалежного раку передміхурової залози, коли лікарський засіб застосовують як супутню терапію та після радіотерапії, клінічні дані продемонстрували, що радіотерапія з подальшою тривалою антиандрогенною терапією є більш прийнятною, ніж радіотерапія з подальшою короткотривалою антиандрогенною терапією (див. розділ «Фармакокінетика»). 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 абіратероном 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 приливи та зниження лібідю. За винятком імуноталергічних 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 (E 421), вода для ін'єкцій) в ампулі, 1 шприцом для одноразового використання та трьома голками. **Категорія відпуску.** За рецептом. Виробник: ІПСЕН ФАРМА БІОТЕК/ІПСЕН PHARMA БІОТЕХ. **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** Парк д'актівіте дю Плато де Сін, департаментська дорога № 402, 83870 Сін, Франція.

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

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

№DIP-UA-000166

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

**IPSEN**  
Innovation for patient care





## **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](http://www.takeda.ua)



C-ANPROM/UA/OG/0001



# Загальна оцінка здоров'я та якості життя пацієнтів з поширеним NSCL ALK+ у дослідженні III фази ALTA-1L

Порівняння ефективності бригадинібу та кризотинібу у пацієнтів з ALK-позитивним недрібноклітинним раком легені, які раніше не отримували терапії інгібіторами тирозинкінази

У структурі онкологічної захворюваності та смертності переважає рак легені, зокрема його найпоширеніша форма – недрібноклітинний рак легені (НДРЛ). В останні роки підхід до персоналізованої терапії НДРЛ визначається на підставі молекулярно-генетичних характеристик пухлини, однією з яких є реаранжування гена кінази анапластичної лімфоми (ALK), що кодує відповідний онкогенний гібридний білок. Відомо, що білок ALK бере участь в онкогенезі деяких видів раку, тому сьогодні він вважається привабливою терапевтичною мішенню у пацієнтів з НДРЛ. Впровадження у клінічну практику інгібіторів ALK забезпечило значний прогрес у лікуванні хворих цієї групи. У дослідженні ALTA-1L оцінювали ефективність застосування бригадинібу та кризотинібу у пацієнтів з поширеним ALK-позитивним (ALK+) НДРЛ.

НДРЛ – найпоширеніша форма раку легені, частка якої становить 80–85% серед усіх випадків раку легені [1]. Останнім часом підхід до персоналізованої

терапії НДРЛ визначається за молекулярно-генетичними характеристиками пухлини, однією з яких є реаранжування гена ALK [2]. Приблизно 3–13% пацієнтів

мають ALK+ НДРЛ, що визначає їх як кандидатів для застосування інгібіторів ALK [3].

Наразі клініцистам доступні такі інгібітори ALK, як перший представник цієї групи кризотиніб та інгібітори наступного покоління, наприклад, алектиніб [5], бригадиніб [6], церитиніб [7] і лорлатиніб [8] (схвалені Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США для використання в першій лінії терапії НДРЛ [4]).

Відповідно до протоколу лікування ALK+ НДРЛ Національної онкологічної мережі США, одним з інгібіторів ALK є бригадиніб, який призначають у першій лінії терапії, що доведено

у дослідженні ALTA-1L. У цьому дослідженні III фази порівнювали ефективність терапії бригадинібом і кризотинібом у пацієнтів з ALK+ НДРЛ, які раніше не отримували інгібітори ALK [16].

## Матеріали та методи

ALTA-1L – відкрите рандомізоване багатоцентрове міжнародне дослідження III фази (NCT02737501), у яке були включені пацієнти віком від 18 років із місцево-поширеним або метастатичним НДРЛ, котрі не отримували терапії інгібіторами ALK. Допускалося включення у дослідження пацієнтів із безсимптомними або стабільними метастазами в центральній нервовій системі. У ході дослідження дозволявся перехід із групи кризотинібу в групу бригадинібу у разі зафіксованого прогресування хвороби на тлі лікування кризотинібом.

Із квітня 2016 по серпень 2017 року 275 пацієнтів були включені у дослідження та рандомізовані у дві групи у співвідношенні 1:1: перша група (n=137) отримувала перорально бригадинібу у дозі 180 мг на добу (із попереднім 7-денним введенням бригадинібу по 90 мг на добу), друга група (n=138) – кризотинібу у дозі 250 мг 2 рази на добу.

## Результати

Час до погіршення загальної оцінки здоров'я/якості життя, функціональної активності та симптомів за EORTC QLQ-C30

Загальна оцінка здоров'я/якість життя (ЗОЗ/ЯЖ) погіршилася у 43,5% (57/131) пацієнтів у групі бригадинібу та у 53,4% (70/131) у групі кризотинібу, про що свідчило зниження кількості балів ЗОЗ/ЯЖ на  $\geq 10$  порівняно з початковим рівнем у будь-який проміжок часу перед кросовером. Медіана часу до значущого зниження бала ЗОЗ/ЯЖ становила 26,74 міс у групі бригадинібу та 8,31 міс у групі кризотинібу (відношення ризиків – ВР – 0,70; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,49–1,00;  $p=0,0485$ ; рис. 1).

Час до погіршення ЗОЗ/ЯЖ у пацієнтів з метастазами у мозку (n=38 у кожній групі) був також тривалішим при застосуванні бригадинібу, ніж кризотинібу: медіана часу до погіршення ЗОЗ/ЯЖ складала 16,6 проти 4,7 міс для бригадинібу та кризотинібу відповідно (ВР 0,54; 95% ДІ 0,29–1,00;  $p=0,04$ ). Використання бригадинібу також сприяло значному відтермінуванню погіршення показників емоційного та соціального функціонування, а також погіршення таких симптомів, як втома, нудота, блювання, втрата

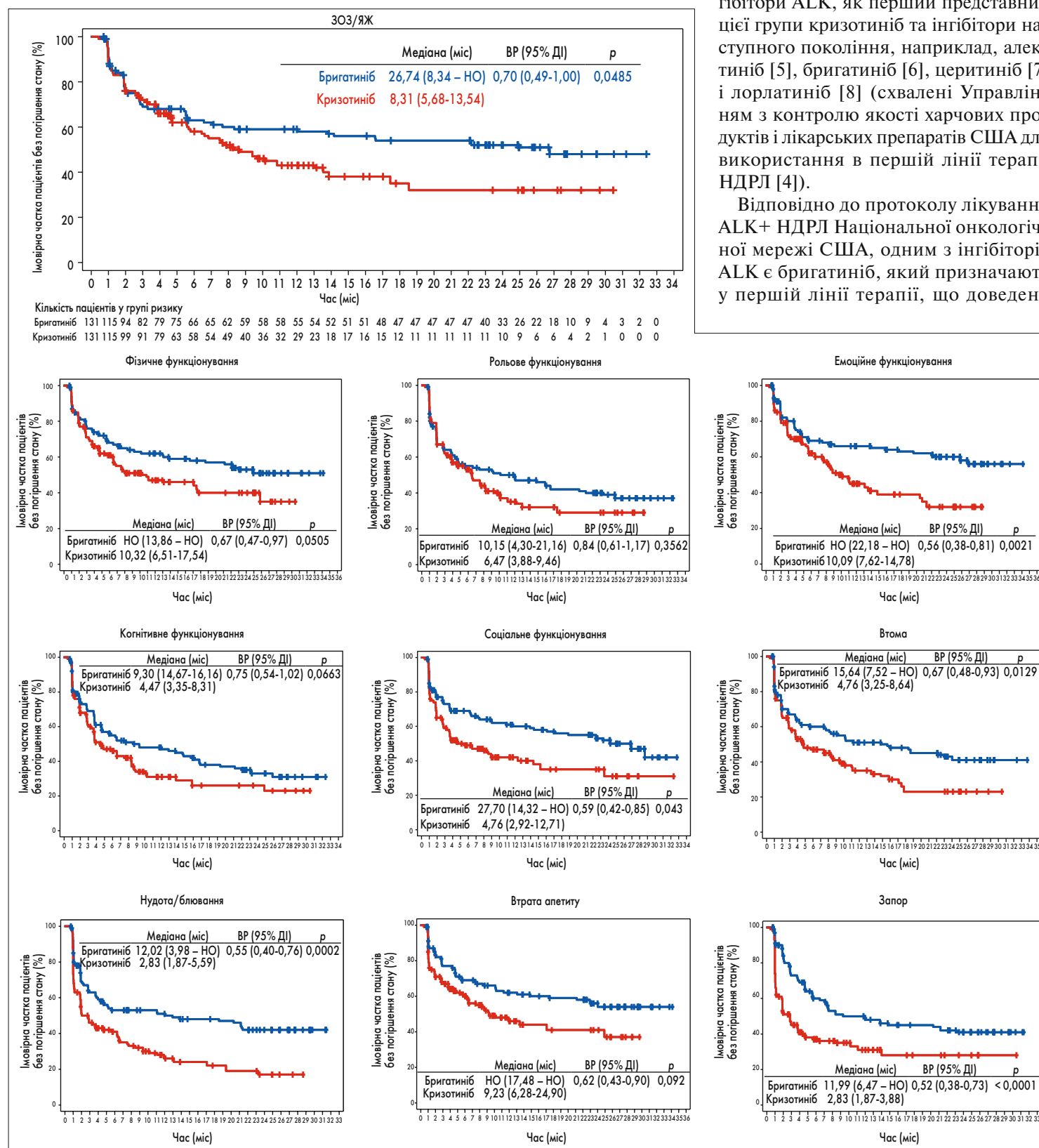


Рис. 1. Час до погіршення ЗОЗ/ЯЖ, функціональної активності і симптомів за EORTC QLQ-C30

НО – не оцінено.

Продовження на стор. 20.



# Загальна оцінка здоров'я та якості життя пацієнтів з поширеним NSCL ALK+ у дослідженні III фази ALTA-1L

Порівняння ефективності бригаатинібу та кризотинібу у пацієнтів з ALK-позитивним недрібноклітинним раком легені, які раніше не отримували терапії інгібіторами тирозинкінази

Продовження. Початок на стор. 19.

апетиту та запор (рис. 1). Інші відмінності між групами у частці пацієнтів, оцінки фізичного та рольового функціонування, когнітивної функції та таких симптомів, як біль, задишка, безсоння й діарея у яких значно змінилися, не були статистично значущими.

## Зміна ЗОЗ/ЯЖ, функціональної активності і симптомів за EORTC QLQ-C30 порівняно з початковими

При оцінюванні зміни середнього значення порівняно з початковим рівнем у різних часових точках,

обчисленого за методом найменших квадратів (Least squares, LS, 95% ДІ) з використанням лінійних змішаних моделей, бригаатиніб продемонстрував кращу позитивну динаміку, ніж кризотиніб, щодо ЗОЗ/ЯЖ, включно з показниками більшості функціональних шкал і шкал симптомів із міжгруповою різницею  $\geq 5$  балів на користь бригаатинібу щодо втрати апетиту та запору. У моделях, які включали структуру пропущених даних (pattern mixture models), статистично або клінічно значущої різниці між групами лікування не було.

## Тривалість позитивної динаміки ЗОЗ/ЯЖ, функціональної активності і симптомів за EORTC QLQ-C30

У пацієнтів із покращенням ЗОЗ/ЯЖ медіана позитивної динаміки була значно довшою для бригаатинібу, ніж для кризотинібу (не досягнуто для бригаатинібу проти 11,99 міс для кризотинібу;  $p < 0,001$ ; рис. 2). Медіана позитивної динаміки також була значно довшою при застосуванні бригаатинібу, ніж при застосуванні кризотинібу, за шкалами фізичного, рольового, емоційного та соціального функціонування, а також за шкалами симптомів втоми, нудоти, блювання та втрати апетиту ( $p \leq 0,05$ ; рис. 2). Різниця між групами не була статистично значущою для шкал когнітивного функціонування, запору, задишки, безсоння та діареї.

## Основні симптоми раку легені (задишка, кашель, біль у грудях) за EORTC QLQ-LC13

Анкету EORTC QLQ-LC13 заповнив 141 із 262 пацієнтів (54%). При оцінюванні даних було встановлено, що задишка посилювалася під час лікування

у 42,9% (27/63) пацієнтів у групі бригаатинібу та 53,8% (42/78) у групі кризотинібу. Медіана часу до посилення задишки становила 23,98 міс для бригаатинібу проти 8,25 міс для кризотинібу (BP 0,64; 95% ДІ 0,39-1,05;  $p = 0,0758$ ). Медіани позитивної динаміки задишки у групі бригаатинібу досягнуто не було, в той час як у групі кризотинібу вона склала 16,56 міс.

## Висновки

Бригатиніб є першим ALK-інгібітором, який забезпечував не лише вищу ефективність, а й значне покращення ЗОЗ/ЯЖ порівняно з кризотинібом у пацієнтів із поширеним ALK+ НДРЛ, котрі раніше не приймали інгібіторів тирозинкінази. Відповідно до первинних клінічних результатів оцінки ЗОЗ/ЯЖ, отриманих у дослідженні ALTA, у якому вивчали ефективність застосування бригаатинібу у другій лінії терапії у пацієнтів із поширеним ALK+ НДРЛ, у дослідженні ALTA-1L бригаатиніб продовжував демонструвати переваги щодо ЗОЗ/ЯЖ, такі як відтермінування погіршення ЗОЗ/ЯЖ та кількох показників функціональних шкал і шкал симптомів, порівняно з кризотинібом. Ці результати узгоджуються з даними попереднього аналізу, які демонструють, що використання бригаатинібу в першій лінії лікування пацієнтів із поширеним ALK+ НДРЛ забезпечує вищу порівняно з кризотинібом виживаність без прогресування та знижує ризик прогресування захворювання або смерті. Це дозволяє рекомендувати його як препарат вибору порівняно із кризотинібом для першої лінії лікування пацієнтів із поширеним ALK+ НДРЛ.

Оскільки тривалість застосування бригаатинібу у першій лінії, ймовірно, буде подовжена, результати, про які повідомляє пацієнт, відіграють важливу роль для визначення оптимальної послідовності використання препаратів у раніше не лікованих пацієнтів з ALK+ НДРЛ. Ефективність, безпека, а тепер і дані про ЗОЗ/ЯЖ, отримані в дослідженні ALTA-1L, свідчать на користь застосування бригаатинібу як першої лінії терапії у пацієнтів із поширеним ALK+ НДРЛ.

За матеріалами Garcia Campelo M.R., Lin H.M., Zhu Y., Perol M., Jahanzeb M., Popat S., Zhang P., Camidge D.R. Health-related quality of life in the randomized phase III trial of brigatinib vs crizotinib in advanced ALK inhibitor-naïve ALK + non-small cell lung cancer (ALTA-1L). Lung Cancer. 2021 May; 155: 68-77. Doi: 10.1016/j.lungcan.2021.03.005. Epub 2021 Mar 9. PMID: 33744781.

Переклала з англ. Ольга Гуйванюк

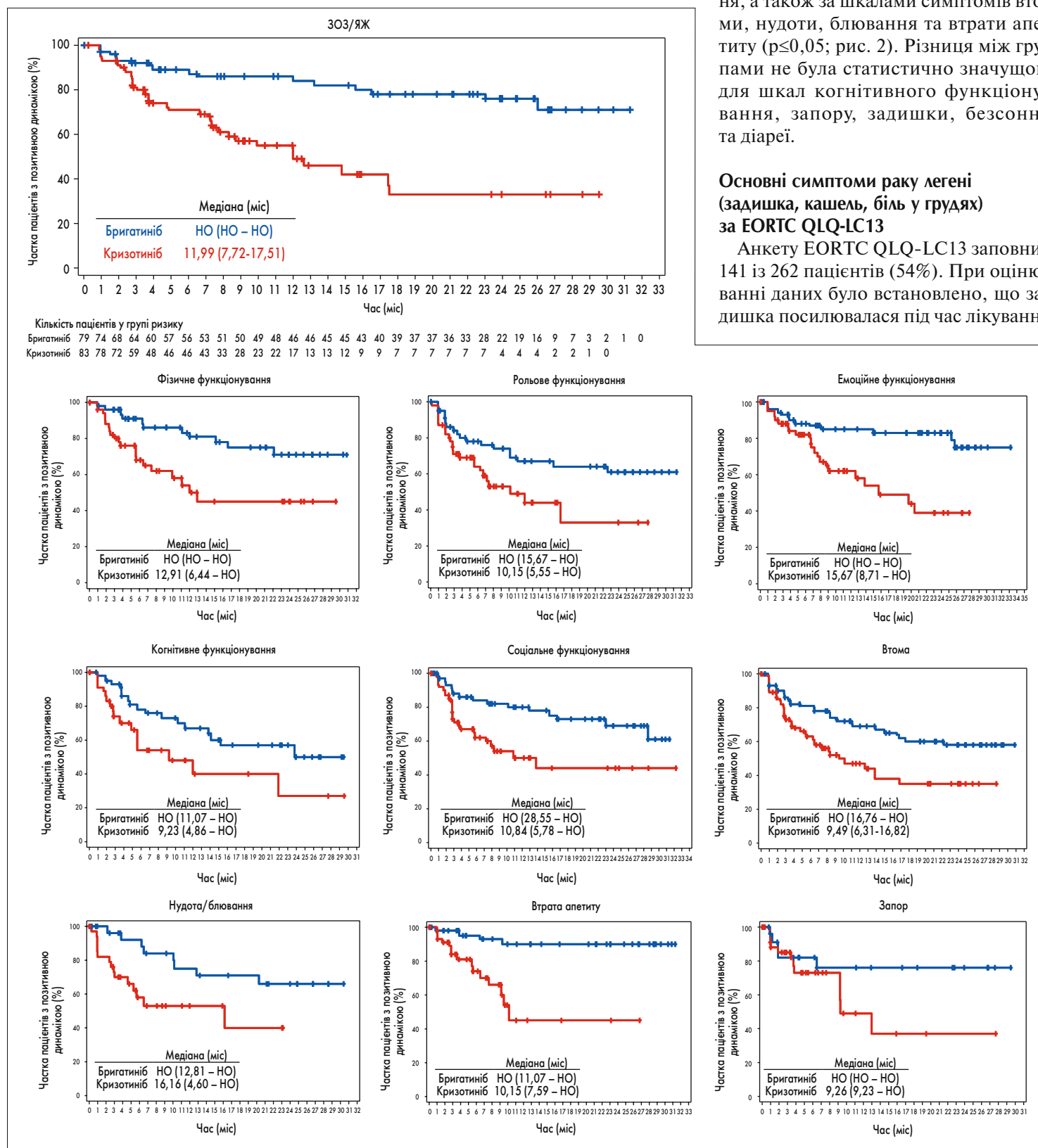


Рис. 2. Позитивна динаміка ЗОЗ/ЯЖ, функціональної активності та симптомів за EORTC QLQ-C30



# Імуноterapia пацієнтів онкогінекологічного профілю — що нового?

24-25 листопада 2022 року відбувся онкологічний конгрес UpToDate 3.0, у рамках якого, зокрема, було розглянуто сучасні можливості поліпшення результатів протипухлинного лікування в онкогінекології.



Про персоналізацію лікування пацієнток із потрійним негативним раком грудної залози (ПНРГЗ) високого ризику розповів **завідувач хірургічного відділення КНП «Київський міський клінічний онкологічний центр», кандидат медичних наук Микола Федорович Анікушко.**

— Частка ПНРГЗ складає близько 12% від усіх випадків раку грудної залози (РГЗ). Найчастіше цей підтип

РГЗ зустрічається у пацієнток віком 45-55 років та носіїв мутації *BRCA1*. Для ПНРГЗ характерний агресивний перебіг із високим ризиком розвитку рецидивів, пік яких припадає на 3-й рік після встановлення діагнозу, а також наявність потрійного негативного парадоксу: низька безрецидивна та загальна виживаність (ЗВ) при хорошій відповіді на першу лінію лікування. Найчастіше ПНРГЗ діагностується у пацієнток із прогресуючими пухлинами та частими рецидивами. У 40% випадків ПНРГЗ уражає легені та у 30% — мозок. Цей молекулярний підтип РГЗ вирізняється наявністю великої пухлини, низьким ступенем диференціювання, високою проліферативною активністю та раннім метастазуванням. Відомо, що приблизно у 40% пацієнток з ПНРГЗ, які не досягли повної патоморфологічної відповіді (пПВ) після неoad'ювантної хімотерапії, протягом 3 років виникає рецидив захворювання. Тому основною метою неoad'ювантного лікування ПНРГЗ є досягнення пПВ.

У багатоцентровому подвійному сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні ІІ фази KEYNOTE-355 порівнювали ефективність і безпеку поєднаного використання пембролізумабу з хімотерапією (ХТ) і лише ХТ у пацієнток із місцевим-рецидивуючим нерезектабельним або метастатичним ПНРГЗ, які раніше не отримували лікування. У дослідження було включено 847 пацієнток віком  $\geq 18$  років із підтвердженим ПНРГЗ та визначеним статусом експресії ліганда білка програмованої клітинної смерті 1 (PD-L1), зі статусом за ECOG 0-1 та адекватною функцією органів. Учасниць дослідження було рандомізовано у співвідношенні 2:1 у групи лікування пембролізумаб + ХТ (пембролізумаб по 200 мг через кожні 3 тижні + наб-паклітаксел 100 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла у 1-й, 8, 15-й дні 28-денного циклу або паклітаксел 90 мг/м<sup>2</sup> у 1-й, 8, 15-й дні 28-денного циклу чи гемцитабін 1000 мг/м<sup>2</sup> + карбоплатин у 1-й та 8-й дні 21-денного циклу) та плацебо + ХТ. У 25% хворих комбінований позитивний бал (CPS) становив  $< 1$ , у 75%  $\geq 1$  та у 38%  $\geq 10$ . У пацієнток із CPS  $\geq 10$  медіана ЗВ складала 23,0 міс у групі пембролізумаб + ХТ (95% довірчий інтервал — ДІ — 19,0-26,3) та 16,1 міс у групі плацебо + ХТ (95% ДІ 12,6-18,8). Пембролізумаб демонстрував перевагу порівняно з плацебо щодо 24-місячної ЗВ (48,2 та 34,0% відповідно). Комбінація з пембролізумабом також виявилась ефективнішою, ніж з плацебо, щодо 12-місячної виживаності без прогресування (ВБП), яка для пацієнток із CPS  $\geq 10$  складала 39,1 проти 23,0% відповідно. Медіана ВБП становила 9,7 міс у групі пембролізумаб + ХТ та 5,6 міс у групі плацебо + ХТ (95% ДІ 0,49-0,86). Частота об'єктивної відповіді на лікування складала 53% у групі пембролізумаб + ХТ (17% — повна відповідь — ПВ та 36% — часткова відповідь — ЧВ) проти 40% у групі плацебо + ХТ (13% — ПВ та 27% — ЧВ). У пацієнток, у яких отримано відповідь на лікування, медіана тривалості відповіді сягала 19,3 міс для групи пембролізумаб + ХТ проти 7,3 міс для групи плацебо + ХТ.

Побічні явища (ПЯ) 3 ступеня тяжкості та вище виникли у 68% пацієнток групи пембролізумаб + ХТ та 67% — плацебо + ХТ. Імунно-опосередковані ПЯ розвинулися у 26% пацієнток групи пембролізумаб + ХТ та у 6% — плацебо + ХТ. Серед них ПЯ 3 ступеня тяжкості та вище були виявлені у 5% хворих, які отримували пембролізумаб + ХТ, та 0% — плацебо + ХТ (J. Cortes et al., 2020).

**Препарат Кітруда® зареєстрований в Україні та у поєднанні з ХТ показаний для лікування пацієнтів з місцевим-рецидивуючим нерезектабельним або метастатичним ПНРГЗ з експресією PD-L1 (CPS  $\geq 10$ ), що підтверджено валідованим тестом.**

Нещодавно були опубліковані результати дослідження ІІ фази KEYNOTE-522, у якому оцінювали ефективність застосування пембролізумабу у комбінації з неoad'ювантною ХТ при ранньому ПНРГЗ. У дослідження було включено 1174 хворих на ПНРГЗ (стадії cT1cN1-2 або cT2-4N0-2) зі статусом за ECOG 0-1, яких було рандомізовано на 2 групи у співвідношенні 2:1. Пацієнти отримували пембролізумаб у дозі 200 мг через кожні 3 тижні (1-ша група) або плацебо (2-га група) + паклітаксел 80 мг/м<sup>2</sup> 1 раз на 7 днів до 12 введень + карбоплатин АУС (площа під фармакокінетичною кривою, що описує залежність концентрація/час) = 5 1 раз на 3 тижні (4 введення) або карбоплатин АУС = 1,5 1 раз на 7 днів (12 введень) чи пембролізумаб у дозі 200 мг (1-ша група) або плацебо (2-га група) + доксорубіцин 60 мг/м<sup>2</sup> чи епірубіцин 90 мг/м<sup>2</sup> + циклофосфамід 600 мг/м<sup>2</sup> 1 раз на 3 тижні (4 цикли). Через 3-6 тижнів після завершення курсів неoad'ювантної ХТ проводили хірургічне втручання. Всі пацієнти отримували пембролізумаб у дозі 200 мг 1 раз на 3 тижні до 9 циклів в ад'ювантному режимі. Додавання пембролізумабу дозволило значно підвищити частоту досягнення пПВ — на 13,6% — незалежно від експресії PD-L1. При медіані спостереження 39,1 міс медіана ВБП досягнута не була, а 36-місячна ВБП складала 84,5% у групі пембролізумаб + ХТ та 76,8% у групі плацебо + ХТ (P. Schmid et al., 2021).

**Отже, застосування пембролізумабу (Кітруда®, компанія «МСД») у поєднанні з ХТ у першій лінії терапії місцево-рецидивуючого нерезектабельного або метастатичного ПНРГЗ з експресією PD-L1 (CPS  $\geq 10$ ) зумовлює статистично та клінічно значуще покращення ЗВ та ВБП порівняно із лише ХТ. Профіль безпеки режиму пембролізумаб + ХТ був зівставним з відомими профілями безпеки кожного окремого засобу та з профілями безпеки в інших дослідженнях із застосування пембролізумабу у поєднанні з ХТ.**

Використання пембролізумабу (Кітруда®) дозволяє підвищити вірогідність досягнення пПВ після неoad'ювантної ХТ на 14-18% порівняно зі стандартними схемами лікування та згідно з рекомендаціями Національної онкологічної мережі США (NCCN) має розглядатися як стандарт при недостатній відповіді на початкову ХТ у пацієнток з ПНРГЗ.



**Головний лікар Лікарні ізраїльської онкології Lisod (м. Київ), доктор медичних наук, професор Алла Борисівна Вінницька** представила доповідь «Лікування метастатичного та рецидивуючого раку шийки матки».

— Незважаючи на доступність методів первинної та вторинної профілактики, згідно з даними онкологічної бази GLOBOCAN, у 2020 році в Україні було виявлено 4756 нових випадків раку шийки матки (РШМ), що складає 5,8% від загальної кількості нововиявлених онкологічних захворювань у жінок всіх вікових груп. Смертність таких хворих протягом року від моменту встановлення діагнозу залишається високою та сягає 16%.

Згідно з рекомендаціями NCCN та Європейського товариства медичної онкології (ESMO), основою лікування неоперабельного та/або метастатичного РШМ є паліативна ХТ на основі цисплатину, що застосовується у монорежимі або у комбінації із паклітакселом і бевацизумабом. Що стосується другої та подальших ліній лікування РШМ, то на сьогодні не існує схеми ХТ, яка була б стандартом лікування цієї категорії хворих. Слід зауважити, що результати лікування хворих на метастатичний/рецидивуючий РШМ залишаються незадовільними: ЧВ на комбіновану ХТ на основі препаратів платини становить від 18 до 36% при її призначенні у першій лінії та лише від 5 до 29% при її застосуванні у другій лінії лікування. Медіана ЗВ та ВБП за різними даними сягає 6,1-18,3 міс і 3,2-6,9 міс у першій і 5,0-12,7 та 1,9-5,0 міс у другій лінії лікування відповідно (S. Boussios et al., 2016; C. Marth et al., 2017). Отже, сьогодні існує значна незадоволена потреба у нових варіантах лікування, які б забезпечили тривалу відповідь та мали кращу переносимість, що особливо важливо для пацієнток із рецидивом на тлі або після попередньої лінії лікування,

а також потреба у розумінні біології раку та взаємодії імунної системи з пухлинними клітинами. Перспективною терапевтичною опцією у пацієнток з метастатичним/рецидивуючим РШМ є поєднання ХТ з інгібітором білка програмованої клітинної смерті 1 (PD-1) пембролізумабом.

Ефективність і безпеку застосування пембролізумабу при занедбаному РШМ вивчали у дослідженні ІІ фази KEYNOTE-158. У дослідження було включено пацієнтки з поширеним РШМ, із прогресуванням захворювання або непереносимістю  $\geq 1$  лінії стандартного лікування, статусом за ECOG 0-1 і наявністю зразка пухлини для аналізу біомаркерів та відсутністю автоімунних захворювань. Згідно з отриманими результатами, частота об'єктивної відповіді на лікування складала 12,2% у загальній популяції та 14,6% у підгрупі пацієнток із підтвердженою позитивною експресією рецепторів PD-L1. При цьому у 3,7% пацієнток із PD-L1-позитивним статусом вдалося досягнути ПВ на лікування, у 11% — ЧВ та ще у 18,3% — стабілізації захворювання. Медіана тривалості відповіді на терапію пембролізумабом у цій підгрупі не була досягнута і варіювала в межах від 3,7 до 18,7 міс. Медіана ВБП складала 2,1 міс (95% ДІ 2,0-2,2), а 6-місячна ВБП — 25%. Терапія пембролізумабом також покращувала ЗВ у підгрупі пацієнток з PD-L1-позитивним статусом: медіана ЗВ сягала 11 міс (95% ДІ 9,1-14,1), а 6-та 12-місячна ЗВ — 80,2 та 47,3% відповідно.

Профіль безпеки в цілому відповідав такому, що спостерігався у попередніх дослідженнях пембролізумабу у пацієнток з поширеним раком. Найпоширенішими ПЯ будь-якого ступеня тяжкості, які автори пов'язували із досліджуваним лікуванням, були гіпотиреоз, зниження апетиту та втома (H.C. Chung et al., 2019).

**На підставі отриманих даних та згідно з наказом МОЗ України від 02.07.2022 № 1142, препарат Кітруда® (пембролізумаб) був зареєстрований для лікування пацієнток із рецидивуючим або метастатичним РШМ у разі прогресування цього захворювання під час або після ХТ, пацієнток із PD-L1-позитивним статусом (CPS  $\geq 1$ ), що підтверджено валідованим тестом.**

На конгресі ESMO-2022 повідомили результати дослідження KEYNOTE-826, у якому оцінювали ефективність і безпеку додавання пембролізумабу у дозі 200 мг проти плацебо (обидва через кожні 3 тижні до 35 циклів) до ХТ (цисплатин 50 мг/м<sup>2</sup> або карбоплатин у дозі, що відповідає АУС=5, у комбінації з паклітакселом 175 мг/м<sup>2</sup> через кожні 3 тижні до 6 циклів  $\pm$  бевацизумаб 15 мг/кг маси тіла через кожні 3 тижні) у першій лінії лікування поширеного РШМ. У дослідження було включено 617 пацієнток із персистуючим, рецидивуючим або метастатичним РШМ і статусом за ECOG 0-1, які раніше не отримували системної ХТ. Допускалося попереднє проведення променевої терапії  $\pm$  радіосенсибілізуючої ХТ. Комбінація з пембролізумабом забезпечувала довшу ВБП — 10,4 проти 8,2 міс відповідно. У пацієнток із CPS  $\geq 1$  медіана ВБП складала 10,4 міс у групі пембролізумаб + ХТ та 8,2 міс у групі плацебо + ХТ (відносний ризик — ВР — 0,62; 95% ДІ 0,50-0,77;  $p < 0,001$ ), а у пацієнток із CPS  $\geq 10$  — 10,4 міс проти 8,1 міс відповідно (ВР 0,58; 95% ДІ 0,44-0,77;  $p < 0,001$ ). Також було повідомлено про статистично значуще підвищення ЗВ у разі використання комбінованої першої лінії терапії з пембролізумабом проти плацебо — 24,4 проти 16,5 міс відповідно. Пембролізумаб демонстрував перевагу порівняно з плацебо щодо 12-місячної ЗВ (74,8 та 63,6% відповідно) та 24-місячної ЗВ (50,4 та 40,4% відповідно). У пацієнток із CPS  $\geq 1$  медіана ЗВ у групі пембролізумаб + ХТ досягнута не була, а у групі плацебо + ХТ складала 16,3 міс, тоді як 24-місячна ЗВ сягала 53,0 проти 41,7% відповідно (ВР 0,64; 95% ДІ 0,50-0,81;  $p < 0,001$ ). Схожі результати ЗВ було отримано й у пацієнток з CPS  $\geq 10$ : медіана ЗВ у групі пембролізумаб + ХТ досягнута не була, у групі плацебо + ХТ складала 16,4 міс, а 24-місячна ЗВ сягала 54,4 проти 44,6% відповідно. ПЯ 3-5 ступеня тяжкості виникли у 81,8% із 307 пацієнток групи пембролізумаб + ХТ та у 75,1% із 309 пацієнток групи плацебо + ХТ (ВР 0,58; 95% ДІ 0,44-0,84;  $p < 0,001$ ). Профіль безпеки досліджуваних режимів відповідав відомим профілям кожного з режимів (N. Colombo et al., 2021).

Отримані результати дозволили включити пембролізумаб (Кітруда®) у першу лінію комбінованого лікування метастатичного та рецидивуючого РШМ (NCCN, 2022).

Підготувала **Ольга Гуйванюк**



## Всесвітній тиждень обізнаності про рак шийки матки



Традиційно січень є місяцем обізнаності про рак шийки матки (РШМ) – однієї з найпоширеніших патологій у структурі онкогінекологічних захворювань. Протягом цього місяця світ забарвлюється в палітру бірюзового та білого з метою привернення уваги громадськості до проблеми РШМ.

РШМ – поширене онкогінекологічне захворювання, яке є четвертим за поширеністю злоякісним новоутворенням у жінок в Україні. Станом на 2018 р. серед злоякісних новоутворень у жінок у європейських країнах РШМ посідав 7-ме місце як за поширеністю (11,2 на 100 тис. населення), так і за смертністю (3,8 на 100 тис.), а в Україні – 4-те місце за поширеністю (17,1) та 6-те – за смертністю.

Така поширеність призвела до того, що РШМ визнано глобальною проблемою громадської охорони здоров'я. І хоча в економічно розвинутих країнах світу, де вакцинація проводиться на державному рівні тривалий час, захворюваність на РШМ вдалося знизити на 70%, в країнах, що розвиваються, ця проблема й досі є критичною. Вважається, що РШМ – проблема системи охорони здоров'я, яка відображає соціальну нерівність між групами населення, оскільки прослідковується пряма залежність між захворюваністю та наявністю в країні національних програм вакцинації, скринінгу і доступу до якісного лікування.

Майже всі (99%) випадки РШМ пов'язані з інфікуванням вірусом папіломи людини (ВПЛ) високого ризику – надзвичайно поширеним сімейством вірусів, які передаються статевим шляхом. Хоча більшість інфекцій, спричинених ВПЛ, минають спонтанно і не викликають симптомів, стійка інфекція може зумовити РШМ у жінок.

### Ознаки та симптоми РШМ



**НЕТИПОВА ВАГІНАЛЬНА КРОВОТЕЧА**  
(у тому числі після менопаузи, статевому акту або між регулярними менструаціями)



**ЗМІНИ ВАГІНАЛЬНИХ ВИДІЛЕНЬ**



**БІЛЬ АБО ДИСКОМФОРТ ПІД ЧАС СТАТЕВОГО АКТУ**



**НЕЗРОЗУМІЛИЙ БІЛЬ У ПОПЕРЕКУ АБО В ДІЛЯНЦІ ТАЗА**

Інфікування ВПЛ виявляють у 90% пацієнток, які зіткнулися з РШМ. Відомо понад 100 різних типів ВПЛ, однак не всі мають властивість викликати РШМ; найчастіше онкогенними є 16-й, 18 і 31-й серотипи. Захворіти може кожна дівчина і жінка, яка веде статеве життя. На жаль, бар'єрна контрацепція лише зменшує ризик, але не позбавляє від нього повністю.

Додаткові фактори ризику:

- зміна статевих партнерів частіше ніж двічі-тричі на рік;
- початок статевого життя до 16 років;
- куріння;
- імунодефіцит, викликаний прийомом імуносупресорів або вірусом імунодефіциту людини;
- захворювання, що передаються статевим шляхом;
- надлишкова маса тіла;
- три і більше доношених вагітностей; перша доношена вагітність до 17 років;
- прийом пероральних контрацептивів довше 5 років;
- спадкова схильність.

До методів профілактики РШМ належать обов'язковий профілактичний огляд гінеколога жінкам віком від 18 років (або з початком статевого життя) до 60 років, не рідше 1 разу на рік, та цитологічне дослідження мазка з шийки матки не рідше 1 разу на 3 роки;

РШМ – одна з форм раку, яка найкраще піддається профілактиці та лікуванню, за умови, що виявлена на ранній стадії захворювання та чутлива до терапії. Відсутність скринінгових програм і вакцинації проти ВПЛ – два ключові фактори високої поширеності та смертності від РШМ.

У 2020 році Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) поставила за мету усунути РШМ як глобальну проблему системи охорони здоров'я до 2120 року. Щоб досягти цієї мети, держави-члени мають прагнути досягти таких проміжних цілей збільшення масштабів до 2030 року:

- 90% дівчаток віком до 15 років мають бути повністю щеплені вакциною проти ВПЛ;
- 70% жінок щонайменше двічі в житті до 35 і 45 років мають брати участь у скринінгу РШМ із застосуванням високоефективного ВПЛ-тесту;
- 90% жінок із виявленим передпухлинним захворюванням шийки матки мають отримати ефективне лікування.

В Україні наразі не існує державної програми вакцинації від ВПЛ, проте її можна провести індивідуально в спеціалізованих закладах.

О.О. Ковальов, д. мед. н., професор завідувач кафедри онкології, К.О. Ковальов, к. мед. н., ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

## Профілактика раку шийки матки в Україні під час війни: стратегія «90-70-90», модель Self-скринінгу і тактика test and treat

**Рак шийки матки є четвертим найпоширенішим видом злоякісних пухлин у жінок. У 2018 році в світі було зареєстровано 570 000 нових випадків РШМ та 311 000 смертей від нього, 90% яких сталися в країнах із низьким і середнім рівнем доходу, де показники захворюваності у 7-10 разів вищі, ніж у західному світі.**



О.О. Ковальов

### Рак шийки матки як медична та соціальна проблема

Вважається, що РШМ – проблема системи охорони здоров'я, яка відбиває соціальну нерівність між групами населення. Існує пряма залежність між захворюваністю та наявністю в країні національних програм вакцинації, скринінгу і доступу до якісного лікування.

У січні 2019 року ВООЗ ухвалила рішення розробити 10-річний проект із ліквідації РШМ у світі. Уперше світ об'єднався, щоб назавжди усунути РШМ як загрозу життю жінок у всіх країнах, незалежно від рівня економічного розвитку.

Сьогодні стандартизовані за віком показники захворюваності в країнах із найвищим ризиком досягають 80 на 100 000 жіночого населення. Метою глобальної стратегії ВООЗ є зниження порога захворюваності до показників нижче 4 на 100 000 жіночого населення. Передбачається, що цієї мети буде досягнуто до 2030 року, а вже в цьому столітті хворобу вдасться повністю ліквідувати.

Підраховано також, що при інвестуванні в первинну та вторинну профілактику раку в розмірі одного долара на людину на рік протягом найближчих 10 років можна врятувати 8 млн життів і заощадити 350 млрд доларів США.

### Роль пандемії COVID-19 у захворюваності та смертності від раку шийки матки

Пандемія COVID-19 поставила під сумнів виконання програми ВООЗ з елімінації РШМ у всьому світі. Карантин, самоізоляція та закриття шкіл вплинули на різке зниження відсотка вакцинації дівчаток віком до 15 років та створили реальну загрозу, що це покоління може взагалі пропустити імунізацію проти ВПЛ.

Оскільки для цитологічного скринінгу РШМ необхідно відвідати поліклініку, під час піку пандемії COVID-19 кількість жінок, які звернулися до гінеколога з метою профілактичного огляду та виконання ПАП-мазка, у більшості країн скоротилася на 40%.

Відсутність програм профілактики призвела до того, що у 2020 році в умовах глобальної пандемії РШМ забрав 342 000 життів. Згідно з прогнозом, на кожен рік затримки трьох цільових заходів глобальної стратегії з ліквідації РШМ (вакцинація, скринінг, лікування) у країнах із низьким та середнім рівнем доходу додатково помратимуть 326 000 жінок.



К.О. Ковальов

### Глобальна стратегія ВООЗ «90-70-90»

Наприкінці пандемії, 17 листопада 2021 року, ВООЗ офіційно оголосила про початок ліквідації РШМ та реалізацію глобальної стратегії «90-70-90», яка включає потрійне втручання:

- 90% дівчаток віком до 15 років мають бути повністю щеплені вакциною проти ВПЛ;
- 70% жінок щонайменше двічі в житті до 35 і 45 років мають брати участь у скринінгу РШМ із застосуванням високоефективного ВПЛ-тесту;
- 90% жінок із виявленим передпухлинним захворюванням шийки матки повинні отримати ефективне лікування.

Сьогодні ця програма активно впроваджується у всьому світі, включаючи країни з низьким, середнім і високим рівнем розвитку економіки.

### Рак шийки матки в Україні напередодні пандемії COVID-19

Група експертів ВООЗ, яка працювала в Україні у 2018 році, зробила висновки про стан допомоги жінкам з передпухлинними захворюваннями та РШМ в нашій країні. Було наголошено, що в Україні щороку береться майже 3 млн мазків, переважно фарбованих за Романовським. В основному цитологічні мазки обробляються в 37 цитологічних лабораторіях, і гарантія якості в цих лабораторіях неоднакова. Інтерпретація висушених на повітрі мазків є складною і призводить до спотворення деталей цитоплазми та ядра, що зумовлює помилковий діагноз. У різних лабораторіях частота виявлення цервікальної інтраепітеліальної неоплазії (CIN) варіює від 0,2 до 2,8%.

Плани лікування CIN в Україні не стандартизовані та не мають гарантії якості. Відсутній системний збір даних із використанням централізованої бази скринінгу. Не відомо, яка частка жінок із позитивним результатом скринінгу потім проходить кольпоскопію, діагностику та лікування передпухлинних станів.



Загалом занадто багато ресурсів витрачається на наявну програму спонтанного цитологічного скринінгу, яка не впливає на тягар РШМ в Україні. Як і раніше, у 70% жінок хворобу виявляють на ІВ і ІІІ стадії.

Експерти зробили висновок, що для реорганізації наявного скринінгу було б доцільніше спрямувати ресурси на впровадження програми ВПЛ-скринінгу, орієнтованого на жінок віком 30-59 років, із проведенням обстеження один раз на п'ять років. У цитологічних лабораторіях необхідно організувати центри тестування ВПЛ, а цитологів переорієнтувати на проведення досліджень методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

Ці пропозиції не були реалізовані з багатьох причин. Основною перешкодою була давня нездатність медичної спільноти вимагати від Міністерства охорони здоров'я здійснювати адекватне фінансування програм профілактики та скринінгу онкологічних захворювань.

### Рак і війна

З 24 лютого 2022 року в Україні триває війна, яка чинить глибокий вплив на здоров'я населення. До несприятливих наслідків збройних конфліктів належать як бойові травми і стрес, так і хронічні соматичні захворювання, зокрема рак. Хвороби, що виникли під час збройних конфліктів, є дуже стійкими. Вони продовжуються і після припинення бойових дій. За статистикою деяких країн, які пережили збройні конфлікти, частота онкологічних захворювань у військових і мирного населення протягом кількох років збільшується на понад 100%.

Поряд з канцерогенами, важливими факторами, що впливають на розвиток раку під час і після війни, є масові переміщення населення, які збільшують ризик передачі онкогенних бактерій та вірусів, таких як гелікобактер, що є етіологічним агентом раку шлунка, вірус Епштейна – Барр (рак носоглотки та лімфома), віруси гепатиту В і С (рак печінки, неходжкінська лімфома) та ВПЛ (РШМ).

Інфекції, що передаються статевим шляхом, посідають у цьому ряду особливе місце. Відомо, що сплеск захворюваності на РШМ більш ніж на 260% був зареєстрований після закінчення війни у В'єтнамі. На жаль, така тенденція може спостерігатися в Україні.

Враховуючи досвід країн, які брали участь у попередніх воєнних конфліктах, можна зробити висновок, що найбільш важливими заходами для зниження онкологічної захворюваності та смертності можуть стати державні програми профілактики, скринінгу та ранньої діагностики раку. Але чи можливо в країні, яка веде бойові дії, в умовах обмежених ресурсів охорони здоров'я та дефіциту медичних кадрів, організувати програму масового скринінгу, зокрема в умовах вимушеної міграції населення?

### Скринінг раку шийки матки в Україні під час війни

Ще до війни ми розробили алгоритми та провели на території Запорізької області пілотні проекти скринінгу РШМ за допомогою виявлення ВПЛ та інших інфекцій, що передаються статевим шляхом, у жінок методом самостійного забору, використовуючи для цього тест Qvintip шведської компанії Arvovix (рис. 1).

Ця модель була застосована нами під час воєнних дій у прифронтовому східноукраїнському регіоні.

Алгоритм дій при самозаборі Self-sampling простий. У пункті прийому біженців або у скринінговому центрі жінка отримує від соціального працівника тест Qvintip і використовує його у зручний для себе час, як показано в інструкції. Робоча частина інструменту складається з особливого матеріалу, який намокає вагінальним слизом і не висихає протягом п'яти діб. За цей час Qvintip



Рис. 1. Тест Qvintip шведської компанії Arvovix для проведення ВПЛ-скринінгу раку шийки матки



у спеціальному транспортному контейнері може бути доставлений до сертифікованої лабораторії для проведення ПЛР-дослідження з метою виявлення вірусної позаклітинної ДНК. Результат дослідження жінка може отримати телефоном, sms або електронною поштою.

У разі позитивного результату тесту пацієнтці пропонується звернутися до гінеколога з метою уточнюючого обстеження (кольпоскопія, біопсія) та за необхідності – проведення терапевтичного втручання.

Логічним продовженням процедури ВПЛ Self-скринінгу є тактика test and treat («тестуй та лікуй», або «обстежуй і лікуй»), яка активно впроваджується ВООЗ у країнах з дефіцитом ресурсів системи охорони здоров'я.

### Абляційна терапія інтраепітеліальної неоплазії шийки матки як частина програми test and treat

Скринінг та адекватне лікування CIN типу 2+ може запобігти розвитку РШМ, однак традиційні процедури ексцизії, такі як петльова електрокоагуляція або конізація холодним ножом, можна застосовувати тільки у високоспеціалізованих лікувальних закладах і є недоступними в умовах обмежених медичних ресурсів та активних воєнних дій. Альтернативою радіохірургії можуть бути абляційні методи, що дозволяють виликувати цервікальну патологію і зберегти орган.

Абляційна терапія може бути використана у таких випадках:

- ураження CIN охоплює менше ніж 75% поверхні шийки матки;
- ураження не поширюється на ендцервікальний канал або піхву;
- немає ознак інвазивного раку.

Цей підхід є частиною програми test and treat і може здійснюватися за допомогою газової (стандартної) кріотерапії, негазової кріотерапії та термальної абляції.

**Стандартна кріотерапія** є методом лікування передпухлинних уражень CIN2+, який застосовується з 1964 року. Для холодного некрозу тканин пристрої на газовій основі використовують стиснений вуглекислий газ (CO<sub>2</sub>) або закис азоту (N<sub>2</sub>O). Показники повного виликування варіюють від 77 до 93%, так само як і при застосуванні ексцизійних методів.

Нові технології CryoPen (CryoPen, Coerus Christi, США) використовують не газ, а електрику, що дозволяє обробляти тканину шийки матки за допомогою кріозонда, охолодженого до температури -70° С. За допомогою цього портативного пристрою, який важить лише 9 кг, можна лікувати приблизно 24 жінки за один 8-годинний робочий день, незалежно від умов та обладнання медичного кабінету.

**Термальна абляція** спочатку використовували для зупинення кровотечі після електричної ексцизії тканин шийки матки. Сьогодні метод розглядається як альтернатива кріотерапії.

Оригінальний портативний пристрій WISAP Cold Coagulator (WISAP Medical Technology, Brunthal, Німеччина) працює від електрики і складається з простого електричного блоку та терапевтичного зонда з регулятором температури (рис. 2).

У багатьох дослідженнях абляція тканин за температури 100° С досягалася протягом 20 с. Технологія не вимагає анестезії,

оскільки слизова оболонка шийки матки, на відміну від тканин піхви, позбавлена іннервації і тому є нечутливою до термального пошкодження.

98,2% із 220 пацієток зробили висновок, що процедура пройшла так, як вони очікували, а 95% заявили, що рекомендуватимуть подібне лікування іншим жінкам.

Найбільш частим побічним ефектом термальної абляції є рідкі виділення, легкий біль/спазми в животі та відчуття тепла у піхві (25%). Середня оцінка болю у всіх дослідженнях не перевищувала 3 бали за візуальною аналоговою шкалою.

У метааналізі 13 досліджень термічної абляції Dolman та співавт. оцінили показник лікування, використовуючи біопсію та повторний тест на ДНК ВПЛ. При CIN1 одужання настало у 95% жінок, при CIN2+ – від 92 до 98%.

Важливою у цих дослідженнях була оцінка впливу методів абляції на вагітність. Враховуючи, що багато жінок, які отримують лікування з приводу CIN, перебувають у репродуктивному віці, дія електроексцизії на виношування вагітності викликає серйозне занепокоєння, оскільки відомо, що з другого триместру великий вплив має довжина шийки матки. Загалом пацієнтки, які проходять будь-яке лікування CIN, наражаються на вищий ризик передчасних пологів порівняно із загальною популяцією жінок такого ж віку в цілому. Було виявлено зв'язок між ексцизійною хірургією та передчасними пологами. Дані свідчать, що після абляційних методів лікування ризик перинатальних ускладнень значно нижчий.

### Проблеми фінансування профілактичних програм

Профілактика раку залишається найслабшою ланкою в системі охорони здоров'я, а стійке фінансування програми скринінгу – ахіллесовою п'ятою боротьби з онкологічними захворюваннями. Проте вважається, що за дотримання цих умов глобальні цілі у сфері сталого розвитку зі скорочення передчасної смертності від РШМ до 2030 року залишаються реальними для всіх країн світу.

Сьогодні проблема боротьби з раком в Україні може здатися не актуальною, оскільки економіка країни підірвана війною, а на деяких територіях немає ресурсів для організації онкологічного скринінгу. Саме тому наполягати на фінансуванні державою профілактичних програм в галузі онкології, які принесуть користь у майбутньому, сьогодні не можна.

Для вирішення проблеми у перші тижні війни ми створили некомерційний фонд «Світ проти раку», завдяки якому стало можливо проводити скринінг РШМ, ободової кишки та легені, не залучаючи для цього державні органи охорони здоров'я. Фонд оплачує вартість тестів Qvintip та FOB, а також ПЛР-діагностику у сертифікованій лабораторії. Волонтери та лікарі працюють безкоштовно.

Запропоновану фондом програму «Скринінг раку в Україні під час війни» підтримали у Києві та Львові, де також почали проводити профілактичне обстеження жінок, зокрема і переміщених осіб, за допомогою моделі Self-sampling.

Ми представили нашу модель онкологічного скринінгу міжнародним онкологічним



Рис. 2. Оригінальний портативний пристрій WISAP Cold Coagulator (WISAP Medical Technology, Brunthal, Німеччина), рекомендований ВООЗ як елемент стратегії test and treat

організаціям UICC, NCDA, ECO-ASCO, ESMO, ESGO, сподіваючись на їх участь та допомогу в проєкті. Майже всі організації швидко і позитивно відреагували на цю ініціативу.

**Онкологічні захворювання виходять за межі проблем системи охорони здоров'я. Вони стосуються прав людини і справедливості, оскільки важким тягарем лягають на найбільш уразливі групи населення через хвороби, інвалідність і смертність.**

Людські втрати від РШМ є неприйнятними і несправедливими, тим більше сьогодні ми знаємо, що цю хворобу можна повністю перемогти.

ВООЗ настійно рекомендує переглянути національну політику деяких країн щодо впровадження нових алгоритмів і технологій профілактики РШМ на основі стратегії «90-70-90», моделі ВПЛ Self-скринінгу та тактики test and treat.

Метод самостійного забору вагінального мазка Self-sampling доступний у нашій країні з 2019 року і сьогодні не має альтернативи, оскільки організувати під час масової міграції населення проведення ПАП-тестів неможливо через відсутність медичної інфраструктури, порушену логістику та низьку мотивацію жінок для профілактичного відвідування гінеколога.

Самостійний забір зразків вагінального секрету для виявлення онкогенних штамів ВПЛ (Self-sampling) різко розширює можливість популяційного скринінгу як у мирний, так і у воєнний час.

Абляційні методи в умовах дефіциту ресурсів мають перевагу перед ексцизійною хірургією шийки матки, особливо для лікування CIN2+ у жінок репродуктивного віку, які в майбутньому планують вагітність.

Кріодеструкція або термальна абляція, які активно рекомендує ВООЗ, не показані при ураженні CIN понад 75% шийки матки, поширенні процесу на ендцервікальний канал або піхву, а також за наявності інвазивного раку.

Усі діагностичні та лікувальні процедури зі скринінгу та лікування мають бути доступні в Україні на державному рівні.

Сьогодні програма «90-70-90» фінансується за рахунок різноманітних джерел (мобілізації внутрішніх ресурсів, приватного сектору, підтримки міжнародних онкологічних організацій, благодійності), однак у майбутньому цю проблему в Україні все одно доведеться вирішувати глобально.

Через припинення програм онкологічної профілактики під час пандемії COVID-19 та початок війни захворюваність на РШМ в Україні найближчими роками очікувано збільшиться.

Ціна нашої бездіяльності щодо профілактики та скринінгу раку незабаром може виявитися дуже високою, бо немає більшої трагедії, ніж даремно втрачене людське життя.



# ВІСТА

НОВІ МОЖЛИВОСТІ,  
ЩО ВІДКРИВАЮТЬ ПЕРСПЕКТИВИ



## Помалідомід-Віста

Помалідомід 4 мг

# НОВІ МОЖЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ В ГЕМАТОЛОГІЇ



Synthon

ВИРОБНИЦТВО:  
Сітон Хіспанія, С.Л.

### PVd (помалідомід + бортезоміб + низькі дози дексаметазону)

■ Пріоритетна схема лікування рефрактерної, рецидивної множинної мієломи у пацієнтів, які раніше отримали не менше ніж один курс лікування [1]

■ **Переваги:** застосування триплету PVd (помалідомід + бортезоміб + низькі дози дексаметазону) істотно подовжує виживаність без прогресування – 11,2 міс – порівняно з Vd (бортезоміб + дексаметазон) – 7,1 міс [2]

### Pd (помалідомід + низькі дози дексаметазону)

■ Пріоритетна схема лікування рефрактерної, рецидивної множинної мієломи у пацієнтів, які раніше пройшли не менше двох курсів лікування леналідомідом та бортезомібом та у яких відзначається прогресування захворювання на тлі останньої терапії [3-4]

■ **Переваги:** при застосуванні схеми Pd (помалідомід + низькі дози дексаметазону) істотно подовжується медіана загального виживання – 12,7 міс – у порівнянні з високими дозами дексаметазону – 8,1 міс [5]

#### Література:

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

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

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

vista.org.ua  
vista-medclub.com



# Ефективність помалідоміду в лікуванні множинної мієломи: погляд через призму міжнародних досліджень

**Множинна мієлома (ММ) – злоякісна В-клітинна лімфоїдна пухлина, що виникає унаслідок неконтрольованої проліферації неопластичних плазматичних клітин, які продукують імуноглобулін. ММ визнана другою за частотою онкогематологічною патологією, на частку якої припадає близько 10% пухлин системи крові та 1,0-1,8% усіх онкологічних захворювань. 17-18 листопада 2022 року відбулася XIV науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні підходи до діагностики та лікування лімфопроліферативних захворювань», у рамках якої професор Ягеллонського університету (м. Краків, Польща) Артур Юрчишин поділився сучасними аспектами терапії ММ.**

– Тривалий час ММ належала до захворювань, які не піддаються лікуванню. Проте за останні десятиліття зроблено значний прорив у цьому напрямі, пов'язаний із впровадженням нових підходів до лікування. Зокрема, прогрес у терапії ММ спостерігається з початку 2000-х років, що зумовлено безпрецедентною кількістю (понад 25) інноваційних препаратів, їх впровадження дозволило значно збільшити загальну виживаність (ЗВ) хворих. Так, застосування нових препаратів, у тому числі інгібіторів протеасом (бортезоміб, карфілзоміб, іксасоміб), імуномодулювальних препаратів (талідомід, леналідомід, помалідомід) і моноклональних антитіл (елотузумаб, даратумумаб, ізатуксимаб) дозволило покращити виживаність хворих за рахунок розширення терапевтичних можливостей. Це вкрай актуально, оскільки ММ характеризується ремісіями та рецидивами, що чергуються.

Згідно з сучасними гайдлайнами, новітні стратегії лікування ММ передбачають використання потрійної комбінації препаратів та пролонговане лікування.

Потрійна комбінація включає один імуномодулювальний препарат та один препарат групи інгібіторів протеасом для індукційної терапії. У 2021 р. були опубліковані рекомендації Європейського товариства медичної онкології (ESMO), за якими стандартом лікування вперше діагностованої ММ у хворих, які можуть бути кандидатами на трансплантацію стовбурових клітин, є режим VRd (бортезоміб + леналідомід + дексаметазон) або DaraVTD (даратумумаб + бортезоміб + талідомід + дексаметазон). Якщо режим VRd або DaraVTD недоступний, можливе призначення VTd (бортезоміб + талідомід + дексаметазон) або VCD (бортезоміб + циклофосфамід + дексаметазон) [1]. Підтримувальна терапія показана після аутологічної трансплантації стовбурових клітин. З цією метою рекомендовано використовувати леналідомід, що дозволяє істотно покращити безрецидивну та загальну виживаність.

Практично у всіх пацієнтів із ММ з часом виникає рецидив/рефрактерність. Результати попередніх досліджень свідчать, що до впровадження нових

препаратів для лікування ММ медіана виживаності без прогресування (ВБП) і ЗВ у разі рефрактерності до леналідоміду та бортезомібу була дуже низькою. Сьогодні в арсеналі клініцистів наявна значна кількість новітніх препаратів, рекомендованих до застосування у другій та подальших лініях терапії. І ключовим завданням для лікаря є вибір такої терапії, яка буде мати найвищу ефективність. К. Yong та співавт. (2016) продемонстрували, що кожна нова лінія терапії супроводжується зменшенням прихильності хворих до лікування. Так, отримані у дослідженні дані засвідчили, що кожен наступний перехід з однієї лінії терапії на іншу супроводжується втратою 15-30% пацієнтів [2]. Саме тому критично важливим є застосування найефективніших схем лікування [3]. Одним з ефективних препаратів для терапії ММ є помалідомід – імуномодулювальний препарат III покоління.

У 2013 р. були оприлюднені результати багаточетового рандомізованого відкритого дослідження III фази ММ-003, основною вимогою для включення пацієнтів у яке була наявність рефрактерної/рецидивуючої ММ (РРММ) після терапії бортезомібом і леналідомідом [4]. Загалом до дослідження було включено 455 хворих з РРММ, яких рандомізували на дві групи у співвідношенні 2:1. У 1-й групі (n=302) застосовували помалідомід (4 мг/добу перорально у 1-21-й день 28-денного циклу) + низькі дози дексаметазону (40 мг/добу перорально у 1-й, 8, 15 та 22-й дні). Учасники 2-ї групи (n=153) отримували високодозовий режим гормональної терапії: дексаметазон по 40 мг/добу перорально у 1-4-й, 9-12-й та 17-20-й дні. Результати дослідження продемонстрували, що у групі помалідоміду виживаність хворих була істотно вищою: ЗВ склала 12,7 міс, ВБП – 4 міс, тоді як у групі високодозової гормональної терапії ці ж показники становили 8,1 та 1,9 міс.

STRATUS (MM-010) на сьогодні є найбільшим дослідженням, у якому оцінювалася ефективність і безпека режиму помалідомід + низькі дози дексаметазону у пацієнтів із РРММ і несприятливим прогнозом [5]. Критеріями включення, як і в дослідженні ММ-003, були наявність РРММ та попереднє лікування бортезомібом і леналідомідом. Медіана спостереження склала 16,8 міс. Загалом у дослідженні було включено 682 пацієнти. Медіана ВБП і ЗВ у пацієнтів досягла 4,6 та 11,9 міс, загальний рівень відповіді – 32,6%, тривалість відповіді – 7,4 міс. Отримані дані підтверджують, що режим помалідомід + низькі дози дексаметазону забезпечує клінічно значущі переваги та добре переноситься пацієнтами.



А. Юрчишин

Роль помалідоміду в лікуванні РРММ продемонстрована також у рандомізованому клінічному дослідженні III фази ICARIA-MM. У ньому оцінювали ефективність трикомпонентної схеми ізатуксимаб + помалідомід + дексаметазон порівняно з комбінацією помалідомід + дексаметазон у 307 пацієнтів, які раніше отримували у середньому 3 лінії терапії [6]. Констатовано збільшення частоти об'єктивної відповіді (ЧОВ; 60 проти 35%) та ВБП (12 проти 7 міс; рис. 1).

У рандомізованому контрольованому дослідженні APOLLO (n=304), в якому порівнювали комбінацію даратумумаб + помалідомід + низькі дози дексаметазону з помалідомід + низькі дози дексаметазону, переваги трикомпонентної схеми підтверджені ВБП (12 проти 7 місяців) та ЧОВ (69 проти 46%; рис. 2) [7].

У 2019 р. було презентовано результати дослідження III фази, результати якого продемонстрували покращення ВБП на 70% у пацієнтів з ранньою стадією РРММ, котрі мали рефрактерність до леналідоміду [7]. Загалом до дослідження було включено 559 пацієнтів зі 133 лікарень і дослідницьких центрів 21 країни. Попередньо пацієнти отримали щонайменше 2 курси терапії леналідомідом, у 71% хворих до нього реєструвалася рефрактерність. Всіх пацієнтів рандомізували на дві групи: 1-ша група (n=281) отримувала потрійну терапію (помалідомід 4 г/добу у 1-14-й день + бортезоміб 1,3 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла у 1-й, 4, 8 і 11-й дні 1-8-го циклу + дексаметазон 20 мг/добу), 2-га група (n=278) – подвійну терапію (бортезоміб 1,3 мг/м<sup>2</sup> + дексаметазон 20 мг/добу). Результати цього дослідження продемонстрували, що у групі помалідоміду ВБП була істотно вищою, ніж у пацієнтів, які отримували бортезоміб + дексаметазон (11,2 міс; 95% ДІ 9,66-13,73 та 7,1 міс; 95% ДІ 5,88-8,48 відповідно).

Отже, результати сучасних досліджень свідчать, що застосування помалідоміду разом з дексаметазоном у низьких дозах є ефективною та безпечною терапією ММ після другого рецидиву. ВБП при застосуванні помалідоміду складає від 6 міс. Комбінована терапія із включенням помалідоміду (з дексаметазоном або бортезомібом) забезпечує вищу виживаність хворих, ніж схема бортезоміб + дексаметазон і леналідомід, особливо в другій лінії. Наявні дані також свідчать, що трикомпонентна схема помалідомід + бортезоміб + дексаметазон ефективна при РРММ у хворих групи високого ризику.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала Анна Хиць

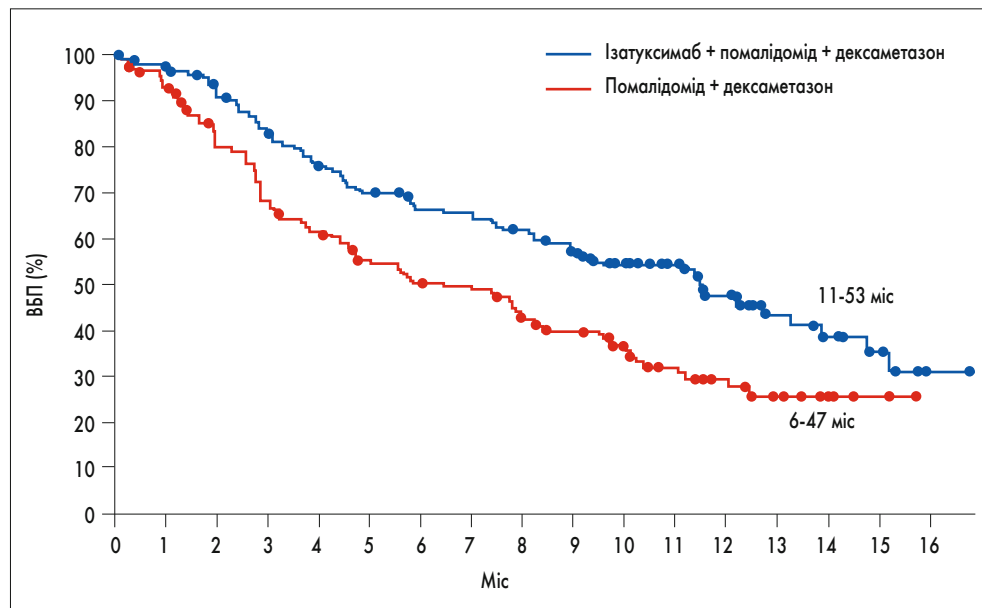


Рис. 1. Результати дослідження ICARIA-MM

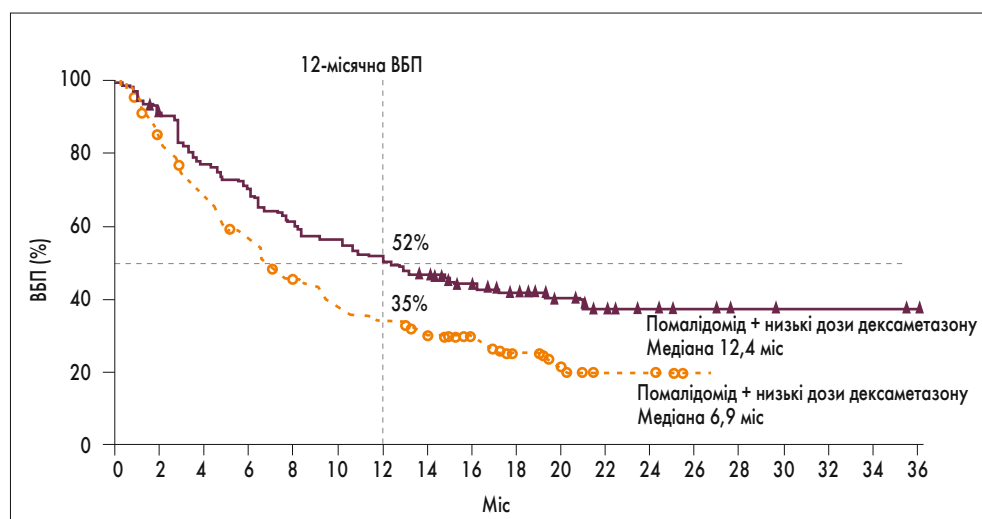


Рис. 2. Результати дослідження APOLLO





## ВЖЕ ЗАТВЕРДЖЕНО

ТЕРАПІЯ ПЕРШОЇ ЛІНІЇ З ПРИЙОМОМ РАЗ НА ДОБУ  
ДЛЯ ALK-ПОЗИТИВНОГО НДКРЛ<sup>1</sup>



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: brigantiniб; 1 таблетка містить 30 мг або 90 мг, або 180 мг бригадинібу. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні та імунomodуючі засоби. Протипухлинні засоби. Інші неопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Бригадиніб. 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 бригадиніб інгібував аутофосфорильовання ALK і ALK-опосередковане фосфорильовання низхідного сигнального білка STAT3. В дослідженнях in vitro бригадиніб 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 бригадиніб 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/JA/ALUN/001



ONCOLOGY

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



# Можливості застосування бригати́нібу у лікуванні ALK+ недрібноклітинного раку легені

Протягом останніх 10-15 років вивчення та ідентифікація генетичних мутацій зумовили розроблення та впровадження таргетних препаратів. Ці лікарські засоби сьогодні широко використовують при недрібноклітинному раку легені (НДРЛ) з транслокацією гена кінази анапластичної лімфоми (ALK). Першим представником класу ALK-інгібіторів став кризотині́б. Однак його застосування супроводжувалося розвитком резистентності та швидким прогресуванням захворювання, що зумовило створення ALK-інгібіторів наступних поколінь, які характеризувалися вищою ефективністю та кращою проникністю у центральну нервову систему (ЦНС). Новими науковими даними та практичним досвідом призначення нових таргетних препаратів ділилися провідні фахівці онкологічної галузі у рамках щорічного онкологічного конгресу UpToDate 3.0, який пройшов за ініціативи OncoHub та Національного інституту раку 24-25 листопада 2022 року у м. Київ.



Доцент кафедри онкології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ), кандидат медичних наук Олексій Сергійович Зотов висвітлює тему сучасних підходів до лікування ALK-позитивного (ALK+) НДРЛ.

— Розвиток онкологічної галузі у XXI столітті сприяв удосконаленню тактики лікування онкохворих, що зумовило перехід від призначення рутинної емпіричної терапії НДРЛ до персоналізованого протипухлинного лікування. Останнє передбачає використання даних молекулярного (генетичного) аналізу конкретного пацієнта. Етап молекулярної діагностики включає визначення експресії окремих молекул пухлиною, активності шляхів метаболізму та регуляції клітинного циклу, механізмів резистентності до терапії і її токсичності, що дозволяє обрати оптимальну тактику лікування. Вибір терапії у хворих на НДРЛ ІВ-ІІІА стадії передбачає оперативне лікування у поєднанні з неoad'ювантною чи ад'ювантною терапією, а у пацієнтів з місцево-поширеним чи метастатичним НДРЛ — призначення таргетних препаратів на основі результатів молекулярної діагностики.

Визначення ролі транслокації ALK у розвитку НДРЛ є однією з найважливіших подій у розумінні природи захворювання та розширення можливостей його персоналізованого лікування. Транслокація гена ALK — це внутрішньохромосомна перебудова 2-ї хромосоми, що призводить до утворення онкогена EML4/ALK та є рідкісним генетичним порушенням, яке діагностують тільки у 5-7% хворих на неплоскоклітинний НДРЛ. Відомо, що ALK переважно експресується в мозку, тонкій кишці та яєчках, але не в нормальних лімфоїдних клітинах (M.H. Morris et al., 1994), та відіграє значну роль у розвитку й функціонуванні нервової системи, оскільки контролює основні механізми клітинної проліферації, виживання та диференціювання у відповідь на позаклітинні стимули (T. Iwahara et al., 1997; S. Yao et al., 2013).

Пацієнти з ALK+ НДРЛ переважно є особами молодого віку, які не курять, з гістологічним підтипом аденокарциномою, майже у половині з них виявляють метастатичне ураження головного мозку та печінки. Терапія цієї групи хворих передбачає призначення ALK-інгібіторів.

ALK-інгібітором першого покоління є кризотині́б, первинно схвалений для будь-якої лінії лікування НДРЛ. Однак його застосування супроводжувалося швидким формуванням рефрактерності, що стало причиною розроблення інгібіторів ALK другого покоління, найновішим представником яких є бригати́ніб. Згідно з настановами Національної онкологічної мережі США (NCCN, Guidelines Version 5.2022), у першій лінії терапії ALK+ НДРЛ рекомендовано призначати алектині́б, бригати́ніб і лорлатині́б. При цьому кризотині́б слід застосовувати тільки в окремих випадках.

У перших дослідженнях з вивчення ефективності таргетних препаратів, одним із яких є PROFILE 1014, у раніше не лікованих хворих на ALK+ НДРЛ показано переваги застосування кризотині́бу порівняно з пеметрекседом у поєднанні з цисплатином чи карбоплатином. При використанні кризотині́бу зафіксовано довшу медіану виживаності без прогресування (ВБП) та зниження на 55% ризику прогресування або смерті (B.J. Solomon et al., 2014).

Новим селективним ALK-інгібітором, структура молекули якого зумовлює високу активність і селективність, є бригати́ніб (W.S. Huang et al., 2016). Цей препарат вивчали у дослідженні ІІІ фази ALTA-1L у пацієнтів з місцево-поширеним або метастатичним ALK+ НДРЛ, які попередньо не отримували терапію інгібіторами ALK. На момент проведення першого проміжного аналізу результатів дослідження частота об'єктивної відповіді, зафіксована незалежним контрольним комітетом у засліпленому режимі (BIRC), у хворих із вимірюваними внутрішньочерепними метастазами була вищою у групі бригати́нібу, ніж кризотині́бу, і складала 78% (95% довірчий інтервал — ДІ — 52-94) та 26% (95% ДІ 11-52) відповідно. Медіана тривалості відповіді (ТВ) не була досягнута (НД) у групі бригати́нібу, а у групі кризотині́бу цей показник склав 9,2 міс (95% ДІ 3,9-9,2). На момент проведення другого

проміжного аналізу у пацієнтів із вимірюваними внутрішньочерепними метастазами відмічалася зростання частоти повної відповіді на терапію бригати́нібом, при цьому у групі його застосування медіана ТВ не було досягнуто. Кращі показники кумулятивної частоти прогресування в ЦНС за даними незалежної оцінки у популяції пацієнтів, які почали приймати призначене лікування (ІТТ-популяції), були у групі бригати́нібу порівняно з кризотині́бом. За даними BIRC медіана ВБП у пацієнтів з будь-якими метастазами у ЦНС складала 24,0 міс (95% ДІ 18,4 — НД) при отриманні бригати́нібу та 5,6 міс (95% ДІ 3,8-9,4) у групі кризотині́бу (p<0,0001), а у хворих без метастазів у ЦНС — 24,0 міс (95% ДІ 16,7 — НД) та 13,0 міс (95% ДІ 9,5-21,1) відповідно (p=0,0298). За оцінкою дослідника медіана ВБП складала 29,4 міс (95% ДІ 21,2 — НД) у хворих, які отримували бригати́ніб, проти 9,2 міс (95% ДІ 7,4-12,9) у пацієнтів, яким призначали кризотині́б (p<0,0001; D.R. Camidge et al., 2019).

При порівнянні ефективності ALK-інгібіторів при метастазах у головному мозку у раніше не лікованих пацієнтів з ALK+ НДРЛ найвищий рівень загальної відповіді відмічався при застосуванні церитині́бу і бригати́нібу (D. Kerstein et al., 2015; E. Shaw et al., 2014). При оцінюванні впливу бригати́нібу на загальний стан/якість життя (за даними GHS/QoL) час до настання погіршення при застосуванні бригати́нібу склав 26,7 міс (95% ДІ 8,3 — НД), а в групі кризотині́бу цей показник становив 8,3 міс (95% ДІ 5,7-13,5; p=0,049). Медіана тривалості покращення стану за даними GHS/QoL не була досягнута у групі бригати́нібу та складала 12,0 міс (95% ДІ 7,7-17,5) у пацієнтів, які отримували кризотині́б (p<0,0001).

Отже, таргетна терапія ALK+ НДРЛ має високу ефективність порівняно зі стандартною хімотерапією. При цьому застосування бригати́нібу у раніше не лікованих пацієнтів дозволяє відтермінувати прогресування хвороби на тривалий час і забезпечити належну якість життя.



Завідувачка відділення клінічних і наукових досліджень Лікарні ізраїльської онкології LISOD (м. Київ), лікар-онколог, хімотерапевт, кандидат медичних наук Дінара Есенбеківна Ріспаєва розповіла про практичний досвід використання бригати́нібу після алектині́бу при ALK+ НДРЛ на прикладі клінічного випадку.

## Клінічний випадок

Пацієнтка, 54 роки.

Звернулася у клініку зі скаргами на тривалу задишку, яка посилювалася при невеликому фізичному навантаженні та зберігалася протягом 3 місяців. З анамнезу життя відомо, що пацієнтка кинула курити у 2020 році (індекс пачко-років — 8). Анамнез захворювання: хворіла на пневмонію у 2020 році та на COVID-19 у вересні 2021 року. Пацієнтку було направлено на комп'ютерну томографію (КТ; 03.2021), за допомогою якої виявлено солітарне вогнище у правій легені. Це стало підставою для проведення біопсії з зони ураження (18.03.2021), що дала змогу визначити аденокарциному низького ступеня диференціації. За даними імуногістохімічного аналізу було виявлено, що пухлина є ALK+ та PD-L1 негативною. При проведенні магнітно-резонансної томографії (МРТ) головного мозку (04.2021) візуалізовано солітарне вогнище з чіткими контурами, розміщене справа субкортикально. Хворій встановлено діагноз (04.2021) аденокарцинома правої легені cT2N1M1 G3 із вторинним ураженням головного мозку, легенів; IV стадія.

У кінці травня 2021 р. хворій було призначено алектині́б (доза препарату складала 1200 мг) з подальшою редукацією дози до 600 мг/добу. У зв'язку з розвитком периферичних набряків, збільшенням маси тіла і значним погіршенням якості життя у жовтні 2021 р. препарат було відмінено. На тлі застосування алектині́бу у хворій відмічалася позитивна динаміка в обох легенях за даними КТ і головному мозку (зменшення вогнищ ураження) за даними МРТ. Через розвиток побічних явищ на тлі використання алектині́бу його було відмінено. Іншим доступним в Україні ALK-інгібітором залишався лише

кризотині́б, який і був призначений пацієнтці; застосування кризотині́бу супроводжувалося стабілізацією процесу. Наступною лінією терапії після кризотині́бу стало призначення нового ALK-інгібітора бригати́нібу у дозі 180 мг 1 р/добу. На той час було запропоновано програму раннього доступу (Early Access Program, EAP) до бригати́нібу, розраховану на пацієнтів з ALK+ НДРЛ, які раніше отримували ALK-інгібітори та не мали змоги взяти участь у клінічних дослідженнях. За даними КТ у хворій відмічалася зменшення всіх вимірюваних вогнищ у легенях, а за результатами МРТ — солітарного вогнища у головному мозку.

Основна мета EAP — забезпечити бригати́нібом пацієнтів, які мають показання до його застосування. Сучасні дані підтверджують ефективність використання бригати́нібу у пацієнтів з ALK+ НДРЛ в умовах клінічної практики. Підставою для застосування бригати́нібу у хворій стали обнадійливі результати цілої низки досліджень, проведених як у раніше не лікованих пацієнтів, так і в хворих, що попередньо отримували кризотині́б чи ALK-інгібітори наступного покоління.

У клінічному дослідженні UVEA-Brig взяли участь пацієнти з IV стадією ALK+ НДРЛ, котрі попередньо отримували більше ніж одну лінію терапії ALK-інгібіторами. Загальна частота відповіді на лікування коливалася від 17 до 67% після застосування алектині́бу, а середня тривалість терапії бригати́нібом становила 16,5 міс (95% ДІ 12,9-18,5) та варіювала залежно від лінії терапії (S. Popat et al., 2021). В одноступеневому дослідженні ІІ фази ATOMIC вивчали ефективність бригати́нібу у дозі 180 мг/добу у пацієнтів з ALK+ поширеним НДРЛ після лікування ALK-інгібіторами (кризотині́бом, алектині́бом). Було показано, що загальна частота відповіді у 20 пацієнтів, які отримували бригати́ніб, складала 40%, а медіана ВБП — 6,4 міс (95% ДІ 4,6 — НД; T.E. Stinchcombe et al., 2019).

Ефективність бригати́нібу у пацієнтів з ALK+ НДРЛ, у яких спостерігалася прогресування на тлі застосування алектині́бу або церитині́бу, вивчалася у дослідженні ІІ фази ALTA-2. У клінічне дослідження включали пацієнтів з ALK+ НДРЛ ІІІВ або ІV стадії, у яких відзначалося прогресування захворювання на фоні лікування алектині́бом, церитині́бом або кризотині́бом протягом щонайменше 12 тижнів, з функціональним статусом 0-1 за ECOG, які не отримували одночасно алектині́б і церитині́б та в яких були відсутні симптомні метастази в ЦНС. Критерії виключення з дослідження: попередня терапія інгібіторами ALK та тирозинкінази, крім кризотині́бу, алектині́бу чи церитині́бу. Пацієнти отримували затверджену дозу бригати́нібу 180 мг 1 р/добу. У разі рентгенологічного прогресування, на розсуд дослідника, пацієнтам, котрі отримували бригати́ніб у дозі 180 мг 1 р/добу, у яких під час лікування не зафіксовано токсичності вище 2 ступеня, було дозволено підвищити дозу до 240 мг 1 р/добу чи продовжити лікування в поточній дозі. Первинною кінцевою точкою був загальний рівень відповіді (ORR), оцінений незалежним наглядовим комітетом (IRC). Проаналізовано циркулюючу ДНК пухлини. Вторинні кінцеві точки включали безпеку, переносимість, тривалість відповіді (DOR) за IRC, ВБП за IRC та загальну виживаність при лікуванні бригати́нібом загалом і в підгрупі пацієнтів з метастазами в головному мозку. Загалом 26% пацієнтів отримали 3 попередні лінії терапії, 40% — 2 лінії, а 34% — 1. Незалежна оцінка IRC підтвердила частоту ORR — 26,2%, DOR становила 6,3 міс (95% ДІ 5,6 — НД). Рівень контролю захворювання за оцінкою IRC становив 54,4% (56 із 103; 95% ДІ 44,3-64,2). Медіана ВБП, оцінена IRC, дорівнювала 3,8 міс (95% ДІ 3,5-5,8) у загальній популяції.

Таким чином, у дослідженні ALTA-2 була доведена ефективність бригати́нібу у пацієнтів із ALK+ НДРЛ, який прогресував на фоні попереднього лікування алектині́бом або церитині́бом. Бригати́ніб проявив помірну клінічну активність, що, на думку дослідників, пов'язано з базовими та молекулярними характеристиками захворювання чи даними щодо кількості ліній попередньої терапії вибраної популяції пацієнтів (S.P. Ignatius et al., 2022). Профіль токсичності бригати́нібу не відрізнявся від таких інших ALK-інгібіторів.

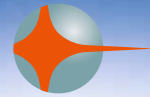
Отже, дані клінічного випадку та серії клінічних досліджень свідчать про те, що бригати́ніб є ефективним препаратом із хорошою переносимістю незалежно від кількості попередніх ліній терапії ALK-інгібіторами.

Таким чином, бригати́ніб продемонстрував клінічно значущу ефективність і прийнятний профіль безпеки у серії клінічних досліджень при ALK+ НДРЛ.

Підготувала Ірина Пікалюк

C-APROM/UA/ALUN/0017





**КАЛКВЕНС**  
(акалабрутиніб) капсули 100 мг

# КАЛКВЕНС – впевненість на шляху до успіху

Нове покоління БТКі для високоефективного  
лікування ХЛЛ на всіх етапах захворювання:

на **79%**

зниження ризику прогресування або смерті при монотерапії КАЛКВЕНС у раніше нелікованих пацієнтів з ХЛЛ порівняно зі схемою обінутузумаб + хлорамбуцил<sup>1</sup>  
(BP = 0.21 (95 % ДІ: 0.15-0.30), p<0.0001)

**ХЛЛ**

на **76%**

зниження ризику прогресування або смерті при монотерапії КАЛКВЕНС у пацієнтів з р/р ХЛЛ порівняно зі схемою бендамустин + ритуксімаб<sup>2</sup>  
(BP = 0.24 (95 % ДІ: 0.16-0.38), P<0.0001)



Висока селективність щодо БТК з новим профілем безпеки для пацієнта<sup>3,4</sup>

БТК – тирозинкіназа Брутона, БТКі – інгібітор тирозинкінази Брутона, ХЛЛ – хронічний лімфоцитарний лейкоз, р/р – рецидивуючий/рефрактерний, BP – відносний ризик, ДІ – довірчий інтервал.  
1. Sharman J. P. et al. Presented at: American Society for Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; June 3-7, 2022. 2. Jurczak W. et al. Poster presented at: ASCO; June 3-7, 2022; Chicago, Illinois.  
3. Wu J. et al. Journal of Hematology & Oncology, 2016; 9(21),1-4. 4. Byrd J. C. et al. Journal of clinical oncology, 2021; 39(31), 3441-3452.

**Коротка інформація щодо медичного застосування препарату КАЛКВЕНС (акалабрутиніб) 100 мг.**

**Фармакотерапевтична група:** Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Склад: діюча речовина: acalabrutinib; 1 тверда капсула містить акалабрутинібу 100 мг. **Показання.** Калквенс показаний як монотерапія або в комбінації з обінутузумабом для лікування дорослих пацієнтів із раніше не лікованим хронічним лімфоцитарним лейкозом (ХЛЛ). Калквенс показаний як монотерапія для лікування дорослих пацієнтів із хронічним лімфоцитарним лейкозом (ХЛЛ), які отримали принаймні один курс терапії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин, зазначених у розділі «Склад». Побічні реакції. Більшість побічних реакцій відповідали критеріям 1 або 2 ступеня тяжкості. Найбільш частими ( $\geq 20\%$ ) побічними реакціями будь-якого ступеня, про які повідомлялося у 1040 пацієнтів, які отримували лікарський засіб Калквенс як монотерапію, були інфекція (66,7%), головний біль (37,8%), діарея (36,7%), утворення синців (34,1%), м'язово-скелетний біль (33,1%), нудота (21,7%), втомлюваність (21,3%), кашель (21%) і висип (20,3%). Найбільш частими ( $\geq 5\%$ ) побічними реакціями 3 ступеня тяжкості та вище були інфекція (17,6%), лейкопенія (14,3%), нейтропенія (14,2%) та анемія (7,8%). Детальний опис побічних реакцій наведено у повній інструкції для медичного застосування препарату. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована доза становить 100 мг акалабрутинібу двічі на добу (що відповідає загальній добовій дозі 200 мг). Див. інформацію про дозування в інструкції для медичного застосування обінутузумабу. Інтервал між дозами повинен становити приблизно 12 годин. Терапію лікарським засобом Калквенс необхідно продовжувати до прогресування захворювання або виникнення неприйняттого токсичного ефекту. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Акалабрутиніб і його активний метаболіт переважно метаболізуються ферментом 3A4 цитохрому P450 (CYP3A4), і обидві речовини є субстратами P-глікопротеїну (P-gp) та білка резистентності раку молочної залози (BCRP). Для отримання більш детальної інформації перед призначенням слід ознайомитись з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Упаковка.** По 6 твердих капсул у блістері; по 10 блістерів у картонній коробці або по 8 твердих капсул у блістері; по 7 блістерів у картонній коробці. **Реєстраційні посвідчення** UA/19138/01/01, термін дії з 23.12.2021 по 23.12.2026. Текст складено відповідно до Інструкції для медичного застосування препарату КАЛКВЕНС, затвердженої Наказом МОЗ України №162 від 27.01.2023. **Ця інформація для лікарів.** Призначена тільки для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах із медичної тематики, а також для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ і лікарів. Якщо у Вас, у Вашого пацієнта, родича було відмічено виникнення побічної реакції чи випадок відсутності ефекту на будь-який з продуктів компанії АстраЗенека, будь ласка, повідомте про це в ТОВ «АстраЗенека Україна» одним із наведених нижче способів. Це можливо за телефоном: +38 044 39152 82 (запросити відповідального за фармаконагляд) або електронною поштою PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com Також, ви можете повідомити нам дану інформацію за посиланням: <https://contactazmedical.astrazeneca.com-content/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

Калквенс – торгова марка, власність компанії АстраЗенека.

© AstraZeneca 2017–2023

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

AstraZeneca



# Перехід на нові стандарти діагностики та прорив у лікуванні пацієнтів із хронічним лімфоцитарним лейкозом в Україні

17-18 листопада 2022 р. в онлайн-форматі відбулася XIV Науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні підходи до діагностики та лікування лімфопрліферативних захворювань». Традиційно конференція була проведена на високому професійному рівні з доповідями провідних зарубіжних та українських спеціалістів у галузі діагностики й лікування лімфопрліферативних захворювань.



У рамках секції, присвяченої хронічному лімфоцитарному лейкозу (ХЛЛ), лікар-гематолог Медичного центру CitiDoktor, керівник центру гематології, хіміотерапії гемобластозів та трансплантації кісткового мозку КЛ «Феофанія» Дер-

жавного 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 детально розповів про сучасні підходи до лікування уперше виявленого ХЛЛ.

Основні підходи до першої лінії лікування ХЛЛ базуються на оцінці мутаційного статусу гена важких ланцюгів імуноглобуліну (*IGHV*), мутації *TP53* або делеції *Del(17p)* [1]. Так, наявність *IGHV*-мутації асоціюється з більш сприятливими клінічними наслідками, зокрема перебігом захворювання та відповіддю на терапію. Наявність *TP53* або *Del(17p)/TP53* характеризується гіршим прогнозом, що зумовлює належність пацієнтів із цими аномаліями до групи високого ризику. Сучасні дані свідчать, що пацієнти з *Del(17p)/TP53* погано відповідають на хіміотерапію (ХТ), краще відповідають на лікування інгібіторами тирозинкінази Брутона (Bcr tyrosine kinase – ВТКі), фосфоінозитид-3-кінази (phosphoinositide 3'-kinase – PI3K) або анти-апоптозного білка В-клітинної лімфоми (anti-apoptotic B-cell lymphoma 2 protein – BCL-2). Згідно з рекомендаціями Національної онкологічної мережі США (NCCN) та Європейського товариства медичної онкології (ESMO), саме ці три мутації визнані основними предикторами перебігу ХЛЛ, тому проведення генетичного аналізу є обов'язковим для всіх пацієнтів з ХЛЛ перед плануванням терапії.

На жаль, в Україні доступні поки не всі можливості діагностики ХЛЛ: доступне визначення *Del(17p)*, тоді як виявлення *IGHV* та мутації *TP53* тільки впроваджується. Ген *TP53*, як відомо, розташований на хромосомі

17p і кодує трансляцію протеїну 53 (*p53*). Цей білок працює як супресор пухлинного росту: утримує клітини від швидкого неконтрольованого росту та поділу. Як зазначалося вище, мутації гена *TP53* та/або *Del(17p)* асоціюються зі зниженою виживаністю пацієнтів та поганою відповіддю на ХТ. Таким чином, оцінка мутаційного статусу *IGHV* і наявності *Del(17p)* та/або аберації *TP53* – наріжний камінь ведення пацієнтів з ХЛЛ, оскільки вся парадигма лікування цього захворювання базується на тому, що визначення наявності/відсутності цих предикторів допомагає виявити тих пацієнтів, яким не показана традиційна імунохіміотерапія (ІХТ) [2].

За останньою редакцією настанов NCCN щодо ведення пацієнтів з ХЛЛ, ІХТ у першій лінії рекомендована хворим із наявною мутацією *IGHV* та без цитогенетичних аномалій *del(17p)* та/або *TP53* мутації гена *TP53*. В усіх інших випадках перевагу віддають іншим підходам до лікування, зокрема застосуванню малих таргетних молекул. У 2021 р. була опублікована настанова щодо лікування ХЛЛ, згідно з якою при виборі ІХТ або малих таргетних молекул слід враховувати не лише наявність/відсутність цитогенетичних аномалій, а й відповідність терапії [3]. Якщо проаналізувати сучасні настанови щодо першої лінії лікування ХЛЛ, в більшості випадків рекомендоване застосування саме малих таргетних молекул, тоді як ІХТ показана рідко, лише для вузької популяції пацієнтів, та асоціюється з високою токсичністю.

Наразі підходи до терапії ХЛЛ як в Україні, так і в світі значно змінюються. Це пов'язано із розробленням нових, ефективніших препаратів, які забезпечують кращі результати лікування. Акалабрутиніб – новий високоселективний ВТКі, який добре зарекомендував себе у терапії ХЛЛ. У 2020 р. були оприлюднені результати дослідження III фази ELEVATE-TN, у якому оцінювали ефективність та безпеку застосування акалабрутинібу порівняно зі стандартною терапією у пацієнтів з уперше виявленим ХЛЛ. Загалом до дослідження було включено 535 пацієнтів, яких рандомізували у три групи: перша група отримувала комбіноване лікування акалабрутинібом та обінутузумабом

( $n=179$ ), друга – монотерапію акалабрутинібом ( $n=179$ ), а третя – комбінацію обінутузумабу з хлорамбуцилом ( $n=177$ ).

Результати дослідження ELEVATE-TN продемонстрували, що застосування акалабрутинібу як у монотерапії, так і в комбінації з обінутузумабом є значно ефективнішою стратегією лікування ХЛЛ порівняно зі стандартною ІХТ обінутузумабом і хлорамбуцилом. За отриманими результатами, виживаність без прогресування (ВБП) у групі акалабрутинібу з обінутузумабом склала 84% протягом 5 років, при монотерапії акалабрутинібом ВБП становила 72%, тоді як при комбінованій терапії обінутузумаб + хлорамбуцил – лише 21% (рис. 1). Завдяки результатам дослідження ELEVATE-TN здійснено значний прорив у лікуванні ХЛЛ. Сьогодні застосування ВТКі (акалабрутинібу) у формі таблеток можна розглядати у монорежимі, що певним чином полегшує лікування, зменшує токсичне навантаження і підвищує комплаєнтність пацієнта до терапії. При цьому важливо зазначити, що акалабрутиніб продемонстрував значну ефективність у терапії ХЛЛ у пацієнтів з цитогенетичними аномаліями. Зокрема, наявність цитогенетичних аномалій, таких як *Del(17p)* та мутації *TP53* у пацієнтів з ХЛЛ не впливала на ВБП в групі акалабрутинібу.

Таким чином, результати дослідження ELEVATE-TN продемонстрували, що акалабрутиніб є ефективним при лікуванні ХЛЛ, незалежно від наявності/відсутності факторів поганого прогнозу у пацієнтів. Отримані дані засвідчили прорив у лікуванні ХЛЛ і виділили акалабрутиніб серед інших таргетних препаратів, оскільки ефективність інших малих молекул, наприклад, венетоклаксу (інгібітор BCL-2), певним чином змінюється залежно від наявності/відсутності у пацієнтів *Del(17p)* та *TP53* [5, 6]. Ефективність застосування акалабрутинібу при ХЛЛ знайшла своє відображення і в настановах ESMO (2021), згідно з якими пацієнтам з наявною *Del(17p)* або мутацією *TP53* в першій лінії терапії ХЛЛ рекомендовано використовувати акалабрутиніб (III, A) [7].

Наразі в арсеналі лікарів наявні кілька препаратів групи ВТКі, в тому числі ібрутиніб. І важливим питанням ведення пацієнтів

з ХЛЛ є визначення, який з представників ВТКі має кращий профіль ефективності в групі пацієнтів високого ризику. Відповідно до результатів сучасних досліджень, медіана ВБП на фоні застосування ібрутинібу перевищувала 40 міс: при *Del(17p)* та *TP53* – 40,6 міс, при *Del(17p)* або *TP53* – 40,7 міс, при відсутності *Del(17p)* або *TP53* – 56,9 міс [8]. За сучасними даними, медіана ВБП на фоні застосування акалабрутинібу протягом 5 років не досягнута в підгрупі пацієнтів із зазначеними генетичними порушеннями.

Оскільки основною популяцією пацієнтів з ХЛЛ є особи старшого віку, питання токсичності терапії у цих хворих стоїть дуже гостро. Сучасні дані свідчать, що частота побічних явищ (ПЯ) на фоні застосування акалабрутинібу є нижчою порівняно з іншими таргетними молекулами. За результатами дослідження ELEVATE-TN, більшість несприятливих подій були 1-2 ступенів тяжкості і головним чином проявлялись як головний біль, діарея, синці та втомлюваність. Нейтропенія спостерігалась лише в 32% випадків. Такий прийнятний профіль безпеки препарату також відобразився на прихильності пацієнтів до лікування. За отриманими даними, у групі пацієнтів, які отримували акалабрутиніб, відзначалась низька частота відміни лікування та зниження дози внаслідок ПЯ [4, 11].

У 2021 р. оприлюднені результати метааналізу M.S. Davids та співавт. (2021), в якому також порівнювали ефективність застосування акалабрутинібу з ібрутинібом та венетоклаксом [12]. Для оцінки безпеки терапії був застосований метод узгодженого скоригованого непрямого порівняння (matching-adjusted indirect comparison – MAIC). Він дав змогу продемонструвати сприятливий профіль безпеки терапії на основі акалабрутинібу порівняно з іншими таргетними препаратами (ібрутинібом, венетоклаксом) у пацієнтів із ХЛЛ, які раніше не отримували лікування. При цьому статистично значущої різниці щодо ВБП при використанні акалабрутинібу (з обінутузумабом або без нього) та будь-якого із препаратів порівняння не виявлено. За отриманими даними, використання акалабрутинібу характеризується нижчим ризиком розвитку нейтропенії, тромбоцитопенії та інфекцій. Оскільки основним чинником самостійного припинення лікування хворими є саме ПЯ, хороший профіль безпеки терапії – важливий фактор ефективності лікування.

Таким чином, стратифікація пацієнтів за групами ризику з виявленням цитогенетичних аномалій (*Del(17p)*, *TP53*) та мутаційного статусу *IGHV* необхідна для визначення прогнозу пацієнтів та вибору стратегії лікування. Нові таргетні молекули мають значну перевагу щодо тривалості лікування без рецидиву або смерті у пацієнтів з ХЛЛ, в тому числі групи високого ризику прогресування та смерті, порівняно зі стандартною ІХТ. Результати сучасних досліджень підтвердили ефективність і безпеку застосування акалабрутинібу при ХЛЛ. Ці дані знайшли своє відображення у рекомендаціях ESMO й NCCN та в українському уніфікованому протоколі з ведення пацієнтів з ХЛЛ (наказ МОЗ України № 1635 від 09.09.2022) [7, 13, 14].

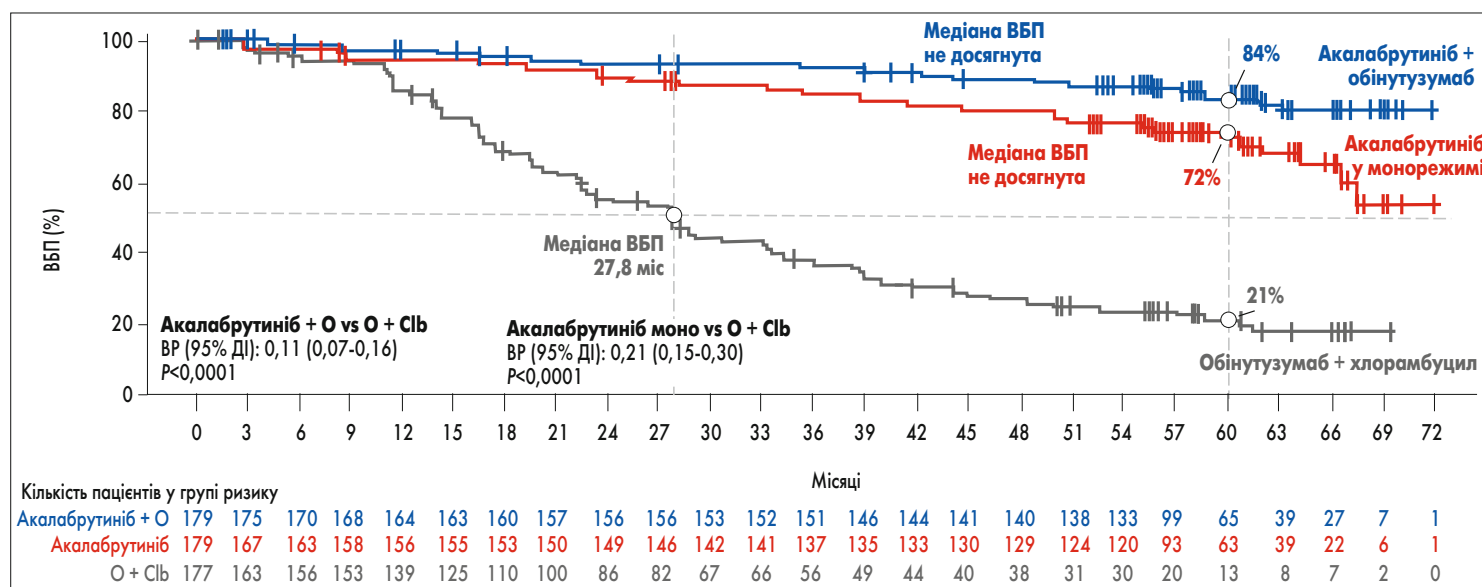


Рис. 1. ВБП за результатами дослідження ELEVATE-TN: 5 років спостереження

О – обінутузумаб; Clb – хлорамбуцил; ВР – відношення ризику; ДІ – довірчий інтервал.  
Shattop J.P. et al. Poster Presented at: ASCO; June 3-7, 2022.

Продовження на стор. 30.



## Перехід на нові стандарти діагностики та прорив у лікуванні пацієнтів із хронічним лімфоцитарним лейкозом в Україні

Продовження. Початок на стор. 29.



**Завідувачка науково-дослідного відділення хіміотерапії гемобластозів та ад'ювантних методів лікування Національного інституту раку (м. Київ), доктор медичних наук, професор Ірина Анатоліївна Крячок** у своїй доповіді продовжила висвітлення проблеми ведення пацієнтів з ХЛЛ, зокрема з рецидивами і рефрактерними формами.

— Перебіг ХЛЛ супроводжується накопиченням мутацій з формуванням резистентних клонів. Якщо на початку захворювання може бути наявний лише один резистентний клон, то з часом їх кількість значно збільшується (рис. 2А).

Це сприяє прогресуванню захворювання та відповідно супроводжується погіршенням клінічної симптоматики, перебіг захворювання стає більш агресивним [15, 16]. Відомо, що ХЛЛ може прогресувати до агресивної форми, яка є рефрактерною до ХТ. Пацієнти цієї групи зазвичай мають коротку виживаність (медіана <12 міс) і більш схильні до розвитку ПЯ, зокрема інфекцій (рис. 2Б).

Першочерговим етапом ведення пацієнтів з ХЛЛ, згідно з міжнародними рекомендаціями, є їх стратифікація за групами ризику з визначенням цитогенетичних аномалій, які включають *Del(17p)* та мутацію *TP53*. Відповідно до останньої редакції настанови ESMO щодо ведення пацієнтів з ХЛЛ, друга лінія терапії призначається на основі наявності/відсутності у пацієнта з ХЛЛ цитогенетичних аномалій, а також тривалості ремісії захворювання [7]. Так, при наявності *Del(17p)* або мутації *TP53* у другій лінії терапії рекомендовані такі схеми: ібрутиніб або акалабрутиніб [I, A], венетоклак + ритуксимаб [I, A], монотерапія венетоклаксом [III, A], іделалісид + ритуксимаб [II, B] та аlogenна трансплантація стовбурових клітин для хворих молодого віку; повторення ІХТ або призначення *de novo* може бути рекомендоване лише пацієнтам, які мали тривалу ремісію (>36 міс).

Наразі у світі схвалено п'ять опцій лікування рецидивуючої/рефрактерної форми (р/р) ХЛЛ — ібрутиніб [18], іделалісид + ритуксимаб [19], акалабрутиніб [20], дуvelісид [21], венетоклак [22] та венетоклак + ритуксимаб [23]. Однак сьогодні в Україні доступні лише чотири опції лікування р/рХЛЛ: ібрутиніб, акалабрутиніб, венетоклак і венетоклак + ритуксимаб. Оскільки всі вищенаведені таргетні препарати мають різні механізми дії, постає питання щодо вибору найбільш ефективного та безпечної препарату для лікування р/рХЛЛ. Якщо проаналізувати наявні на сьогодні дані, перевагу мають ВТКі або венетоклак, тоді як РІЗКі менш ефективні [24].

Наразі наявна значна кількість досліджень, у яких оцінювали ефективність застосування малих таргетних молекул при р/рХЛЛ.

У 2014 р. були презентовані результати багатоцентрового відкритого дослідження III фази RESONATE, у якому порівнювали ефективність використання ібрутинібу та офатумумабу у пацієнтів з ХЛЛ [25]. Було визначено, що застосування ібрутинібу значно покращує ВБП, загальну виживаність і рівень відповіді на терапію пацієнтів із ХЛЛ. Схожі дані були отримані у дослідженні HELIOS: додавання ібрутинібу до бендамустину та ритуксимабу сприяло значному покращенню результатів лікування та не супроводжувалося розвитком ПЯ порівняно з контрольною групою [26]. При цьому застосування ібрутинібу було ефективнішим, якщо препарат використовували після меншої кількості ліній попередньої терапії ХЛЛ.

У 2019 р. були оприлюднені результати дослідження RESONATE-2, у якому проаналізовано довгострокові результати терапії ВТКі. Так, 60-місячна ВБП у пацієнтів, які отримували ібрутиніб у першій лінії терапії, склала 70%, включно з пацієнтами з цитогенетичними факторами високого ризику [27]. При 7-річному спостереженні було визначено, що застосування ібрутинібу в першій лінії терапії та при р/рХЛЛ залишається ефективним: ВБП при використанні препарату у першій лінії терапії складала 80%, при р/рХЛЛ — 32% [28].

Відомим представником групи інгібіторів BCL-2 є венетоклак, який за час свого застосування зарекомендував себе як ефективний препарат для лікування ХЛЛ, в тому числі р/рХЛЛ. У 2018 р. були презентовані результати міжнародного багатоцентрового рандомізованого відкритого клінічного дослідження III фази MURANO, в якому порівнювали ефективність застосування у пацієнтів з р/рХЛЛ комбінованої терапії венетоклаксом і ритуксимабом з бендамустином та ритуксимабом [29]. Результати 5-річного аналізу продемонстрували, що використання венетоклаксу дає змогу зберегти переваги щодо ВБП, починаючи від первинного аналізу і до 5-річного аналізу [30-32]. Як за результатами первинного аналізу, так і 5-річного аналізу довша ВБП зареєстрована у пацієнтів, у яких не було мінімальної залишкової хвороби (undetectable minimal residual disease — uMRD). Через 5 років після завершення дослідження MURANO перевага за показником ЗВ застосування венетоклаксу та ритуксимабу порівняно з бендамустином та ритуксимабом зберігалася на всіх етапах дослідження. Через 3 роки після закінчення лікування ризик смерті у групі венетоклаксу був на 60% нижчим.

Щодо безпеки застосування венетоклаксу, за отриманими даними, найпоширенішим ПЯ була нейтропенія, менш поширеними ПЯ — тромбоцитопенія, пневмонія та ін. Звичайно, розвиток ПЯ був ключовим чинником відміни терапії. Загальна частота передчасної відміни венетоклаксу складала 24,7% (48 з 194 пацієнтів). Проте розвиток ПЯ іноді можна контролювати шляхом корекції дози препарату. Так, аналіз даних 5-річного

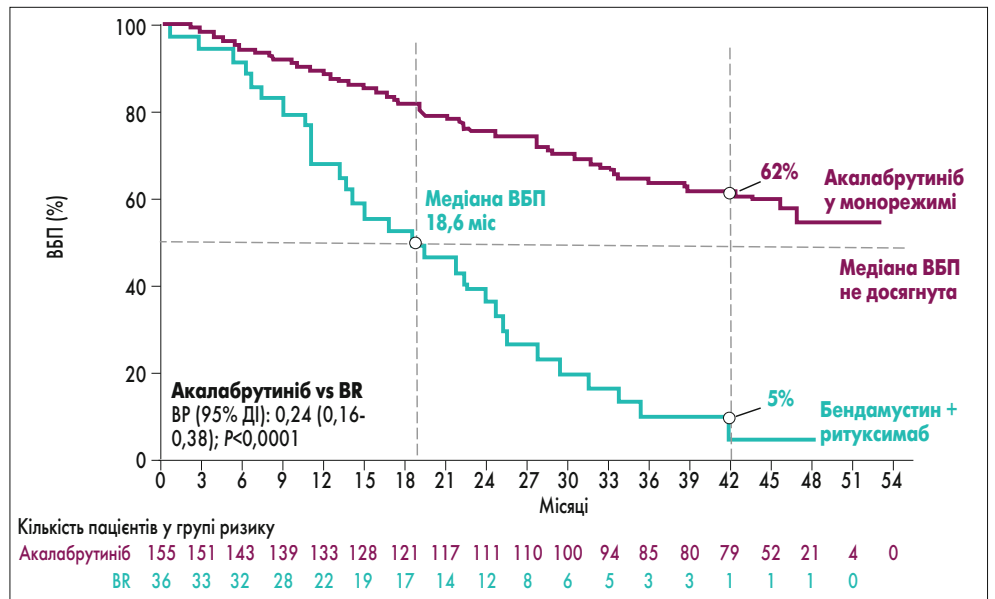


Рис 3. ВБП за результатами дослідження ASCEND: акалабрутиніб vs бендамустин + ритуксимаб (BR); 4 роки спостереження

Jurczak W. et al. Poster Presented at: ASCO; June 3-7, 2022.

спостереження продемонстрував, що профіль безпеки схем з венетоклаксом є керованим, при цьому частота ПЯ 3-4 ступеня знижується протягом курсу лікування, а протягом 3 і 5 років після завершення лікування нових небажаних подій виявлено не було.

Акалабрутиніб — новий представник групи ВТКі, схвалений для лікування онкогематологічних захворювань як у США, так і в Європі [33, 34]. Підґрунтям для схвалення застосування препарату при ХЛЛ були результати рандомізованого багатоцентрового відкритого дослідження III фази ASCEND, у якому оцінювали безпеку й ефективність використання препарату у пацієнтів з р/рХЛЛ [35, 36]. Загалом до дослідження було включено 310 пацієнтів з р/рХЛЛ, які отримали принаймні один курс терапії, що не включав інгібітори BCL-2 або ВТКі у попередніх лініях. Учасників рандомізували у такі групи:

- монотерапії акалабрутинібом у дозі 100 мг двічі на добу до прогресування захворювання або розвитку неприйнятної токсичності;
- порівняння з терапією на вибір дослідника:

- іделалісид у дозі 150 мг двічі на добу у комбінації з ритуксимабом у дозі 375 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла внутрішньовенно у 1-й день першого циклу, потім у дозі 500 мг/м<sup>2</sup> внутрішньовенно через кожні 2 тижні до отримання 4 доз, а потім через кожні 4 тижні до отримання 3 доз, що загалом відповідає 8 інфузіям (IdR);
- бендамустин у дозі 70 мг/м<sup>2</sup> (у 1-й та 2-й дні кожного 28-денного циклу) у комбінації з ритуксимабом (375 мг/м<sup>2</sup>/500 мг/м<sup>2</sup>) у 1-й день кожного 28-денного циклу протягом до 6 циклів (BR).

Пацієнти були стратифіковані за мутаційним статусом *Del(17p)*, функціональним статусом за шкалою ECOG (0 або 1 проти 2) та кількістю отриманих курсів терапії (1-3 проти ≥4). Також важливо зазначити, що у цьому дослідженні була обговорена можливість кросоверу. Так, після підтвердження прогресування захворювання 52% пацієнтів, які були рандомізовані за вибором дослідника для отримання комбінації IdR/BR, перейшли на монотерапію акалабрутинібом.

За результатами дослідження ASCEND, медіана ВБП у групі акалабрутинібу досягнута не була, у групі IdR/BR вона складала 16,1 міс (95% ДІ 14,0-17,1; рис. 3). ВБП у групі акалабрутинібу не залежала від попередніх ліній терапії. Проте якщо пацієнт отримав одну або дві попередні лінії терапії, ВБП була дещо вищою порівняно із групою хворих, які попередньо отримували чотири і більше ліній терапії. Що стосується цитогенетичних аномалій, то згідно з результатами акалабрутинібу демонстрував однакову ефективність щодо ВБП (80%), незалежно від наявності/відсутності *Del(17p)* та/або мутації *TP53*. Протягом 4 років

спостереження медіана ВБП у групі акалабрутинібу не була досягнута. При цьому у 62% пацієнтів групи акалабрутинібу не виявлено прогресування чи смерті, тоді як в групі бендамустину й ритуксимабу (стандартної схеми лікування в Україні) кількість пацієнтів без подій становила лише 5%, тобто 95% пацієнтів мали прогресування захворювання або померли (рис. 3). Водночас частота загальної відповіді була зіставною з такою у групі порівняння: акалабрутиніб 83%, IdR/BR 84%. Говорячи про безпеку терапії, особливістю акалабрутинібу є його відносно низький профіль токсичності: нейтропенія спостерігалася у 19%. Такий прийнятний профіль безпеки асоціювався з низькою частотою переривання терапії, яка складала 23%, відміни препарату — 19%, в тому числі з приводу ПЯ — 11%.

Особливий інтерес представляє рандомізоване багатоцентрове відкрите дослідження III фази ELEVATE-RR, у якому порівнювали ефективність акалабрутинібу у дозі 100 мг з ібрутинібом у дозі 420 мг у пацієнтів з р/рХЛЛ із групи високого ризику [37]. У цьому дослідженні вперше порівнювали ВТКі II покоління з ібрутинібом. Згідно з отриманими даними, обидва препарати мають зіставні результати за ВБП. Що стосується профілю безпеки, у групі ібрутинібу частота ПЯ будь-якого ступеня тяжкості була на 37% вищою, ніж у пацієнтів, які отримували акалабрутиніб. Окрім того, застосування акалабрутинібу супроводжувалося статистично нижчою частотою фібриляції передсердь та артеріальної гіпертензії, а також кровотеч, ніж ібрутинібу.

Відповідно до сучасних стандартів надання медичної допомоги пацієнтам з р/рХЛЛ, вибір нового агента повинен бути виваженим і ґрунтуватися на доказах ефективності та безпеки такої терапії, в тому числі враховувати такі фактори, як зручність застосування, тривалість лікування та можливість економії коштів. Сучасні дані підтверджують, що таргетна терапія сьогодні має істотні переваги перед стандартним лікуванням р/рХЛЛ, особливо це стосується пацієнтів високого ризику з цитогенетичними порушеннями. Сукупність даних досліджень ASCEND та ELEVATE-RR підтверджує, що акалабрутиніб є кращим варіантом лікування ХЛЛ, в тому числі р/рХЛЛ, у дорослих пацієнтів і має сприятливіший профіль безпеки, ніж інші варіанти класичної терапії. Нові дані знайшли своє відображення і в останній настанові NCCN (2023), у якій акалабрутиніб рекомендований до застосування як у першій, так і в наступних лініях терапії ХЛЛ, тоді як ХТ не рекомендована пацієнтам цієї групи [13].

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала **Анна Хиць**

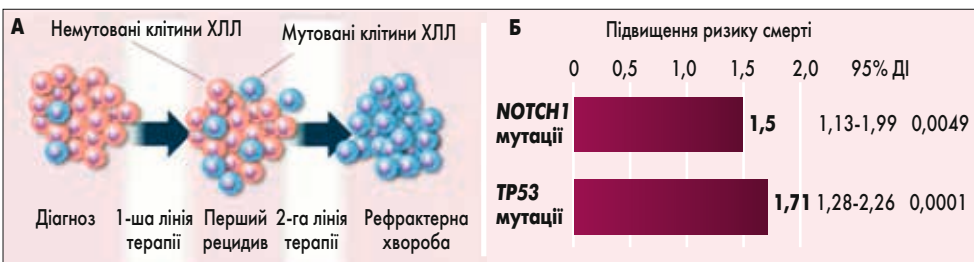


Рис. 2. Клональні зміни клітин при ХЛЛ та їх наслідки [17]: А — клональність клітин змінюється протягом перебігу ХЛЛ; Б — накопичення мутованих клонів асоціюється з підвищенням ризиком смерті



# ВІСНИК online

щомісячний дайджест  
для лікарів

Щомісяця ми збираємо найкращі (за читацьким рейтингом) матеріали з усіх наших друкованих видань — газет і журналів. Тепер ви можете швидко та легко знімати інформаційні «вершки».

Як? - Просто підпишіться на щомісячну розсилку «Вісник online» та читайте без обмежень!





## Роль ранньої профілактики у запобіганні розвитку кровотеч у немовлят з гемофілією А



К.В. Вільчевська

**Гемофілія – спадкове X-зчеплене захворювання, яке характеризується порушенням згортання крові через дефіцит фактора VIII (FVIII; гемофілія А) чи фактора IX (FIX; гемофілія В), що супроводжується частими крововиливами в суглоби, м'язи та внутрішні органи й призводить до інвалідизації пацієнтів. Тому з метою запобігання розвитку ускладнень кровотеч, які погіршують якість життя хворих, важливо забезпечити їм належну профілактику, що дозволить брати активну участь у різних сферах діяльності суспільства на рівні зі здоровими особами. Раніше профілактичне лікування пацієнтів з гемофілією передбачало введення дефіцитного концентрату фактора згортання з частотою 3 рази на тиждень, що не завжди зручно. Проте сьогодні в Україні є можливість застосування нефакторних препаратів, представником яких є біоспецифічне моноклональне антитіло еміцизумаб (Roche). Його перевагами є тривалість дії, що дозволяє вводити препарат 1 раз на 28 днів, та більш зручний спосіб введення (підшкірний) порівняно з профілактичним внутрішньовенним введенням концентрату фактора згортання.**

Тема профілактики та лікування ускладнень гематологічних захворювань активно висвітлювалася провідними гематологами у рамках науково-практичної конференції «Діагностика та лікування гематологічних захворювань: підведення підсумків 2022 року», яка пройшла 20-21 грудня. Зокрема, про оновлені дані щодо ролі ранньої профілактики у наймолодших пацієнтів з гемофілією А, оприлюднені на конгресі Американського товариства гематологів (American Society of Hematology, ASH) 2022 року розповіла завідувачка центру патології гемостазу Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» МОЗ України, кандидат медичних наук Катерина Вікторівна Вільчевська.

Гемофілія – орфанне захворювання, яке діагностується у ранньому дитячому віці та супроводжується інвалідизацією пацієнтів. Одним із головних завдань ведення хворих цієї групи є запобігання виникненню кровотеч шляхом призначення ранньої профілактики. Немовлята від народження до 12 місяців з гемофілією А часто не отримують профілактичного лікування, що зумовлює зростання ризику розвитку кровотеч

та їх ускладнень, таких як внутрішньочерепні крововиливи й ураження суглобів. Це супроводжується підвищенням рівня інвалідизації і смертності та може мати руйнівний вплив на життя дитини (J.A. Mason et al., 2021; N.J. Anderson et al., 2017).

Частота внутрішньочерепних крововиливів незалежно від віку є вищою серед осіб з гемофілією порівняно з загальною популяцією (2,30 проти 0,25 на 1000 людино-років; A.F. Zwagemaker et al., 2021). При цьому новонароджені з гемофілією мають найвищий ризик розвитку внутрішньочерепних крововиливів, він в 11,2 раза вищий, ніж у немовлят з гемофілією віком 1-12 місяців (A.F. Zwagemaker et al., 2021; N.J. Anderson et al., 2020). Після періоду новонародженості ризик внутрішньочерепних крововиливів у хворих на гемофілію є найвищим у дітей раннього віку (A.F. Zwagemaker et al., 2021). У когортному дослідженні у Великій Британії середній вік дітей з гемофілією, у яких уперше стався внутрішньочерепний крововилив, становив 5 місяців, з них тільки 6% попередньо отримували профілактичну терапію (E.A. Chalmers et al., 2018). Тобто частота внутрішньочерепних крововиливів

при гемофільї А вища у новонароджених, ніж у немовлят старшого віку, що свідчить про їх незахищеність від кровотеч за умови невчасного початку профілактичного лікування. Відсутність належної профілактики кровотеч при гемофільї А у немовлят створює ризик розвитку тривалих проблем зі здоров'ям суглобів, оскільки дво- чи триразова кровотеча в один і той же суглоб може призвести до його незворотного ушкодження, що врешті знижує якість життя (J.A. Mason et al., 2021).

З метою запобігання виникненню ускладнень у хворих на гемофілію Всесвітня федерація гемофільї розробила рекомендації. У цьому документі зазначено, що педіатричним пацієнтам із тяжкою формою гемофільї А чи В необхідно розпочинати ранню профілактику концентратами факторів згортання крові або іншими гемостатичними агентами до початку захворювання суглобів, оптимально – до 3-річного віку, щоб запобігти спонтанним і проривним кровотечам, включаючи гемартрози, які можуть призвести до уражень суглобів (A. Srivastava et al., 2020).

За даними М.Е. Mancuso та співавт. (2021), регулярна профілактична терапія знижує ризик розвитку внутрішньочерепних крововиливів більше ніж на 50%, автори рекомендують починати профілактику якнайшвидше після встановлення діагнозу гемофільї А для запобігання внутрішньочерепним крововиливам. Зокрема, в осіб з гемофілією А у сімейному анамнезі профілактику слід починати з народження. Довгострокові спостереження свідчать, що навіть внутрішньосуглобові кровотечі легкого ступеня, які повторюються після народження дитини до початку профілактики, можуть призвести до гемофільної артропатії й інвалідизації. І навпаки – початок профілактики гемофільї А на ранньому етапі життя забезпечував найкращі віддалені результати

(M.J. Manco-Jonson et al., 2007; J. Oldenburg et al., 2015).

При проведенні профілактики концентратом FVIII у немовлят з гемофілією А можуть виникнути окремі труднощі. Зокрема, встановлення катетера для внутрішньовенного введення препарату є болючою травматичною процедурою, яка може супроводжуватися зростанням ризику розвитку кровотечі, інфекції та тромбозу (у рідкісних випадках; B.V. Warren et al., 2020). Труднощі профілактики концентратами факторів згортання можуть бути пов'язані також зі зростанням імовірності розвитку інгібіторів до FVIII, що найчастіше спостерігається протягом перших 50 днів введення препарату (H.M. van den Berg et al., 2019). У дітей відмічається швидше виведення концентрату FVIII, ніж у дорослих, тому дітям потрібні частіші ін'єкції концентрату FVIII (3-4 рази на тиждень). Тобто профілактика ускладнень гемофільї шляхом введення концентрату FVIII у немовлят утруднена через необхідність частих внутрішньовенних інфузій і ризик розвитку інгібіторів до концентратів факторів згортання крові (N.J. Anderson et al., 2017).

В Україні у пацієнтів з гемофілією сьогодні є можливість застосовувати нефакторні препарати. У 3-му виданні рекомендацій Всесвітньої федерації гемофільї зазначено, що схваленим препаратом для профілактики у всіх хворих на тяжку форму гемофільї А, включаючи немовлят, незалежно від віку та статусу інгібіторів FVIII, є еміцизумаб. У цьому ж документі вказано, що підшкірний шлях введення еміцизумабу спрощує початок профілактичного лікування дітей у дуже ранньому віці без необхідності встановлення катетера. Для пацієнтів, у яких венозний доступ є проблематичним, слід розглянути нефакторну заміну терапію, яку можна вводити підшкірно. У рекомендаціях Медичної та наукової консультативної ради (NHF's Medical and Scientific Advisory Council) зазначено, що у немовлят варто розглянути можливість профілактики еміцизумабом у будь-який час після народження, враховуючи підвищений ризик розвитку

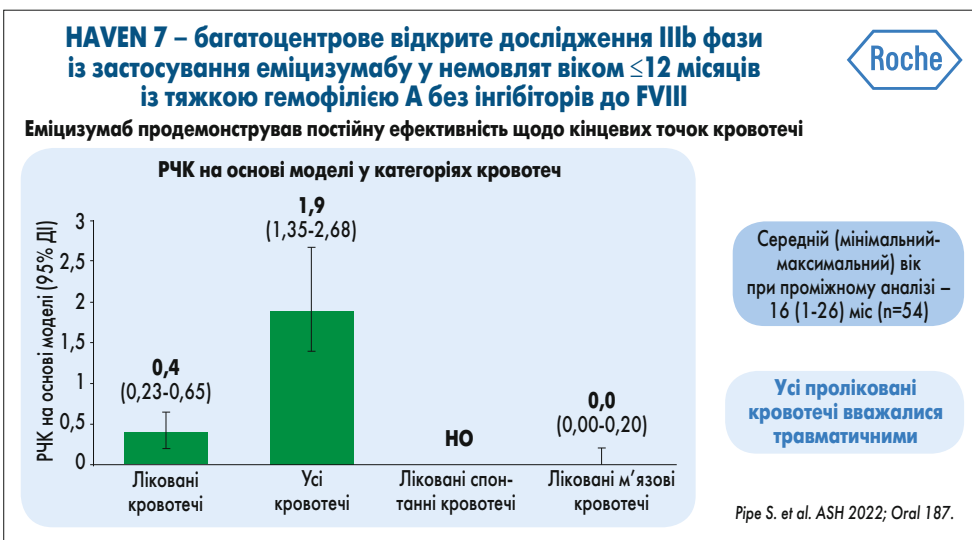


Рис. 1. Річна частота кровотеч на основі моделі

РЧК – річна частота кровотеч; НО – не оцінено.

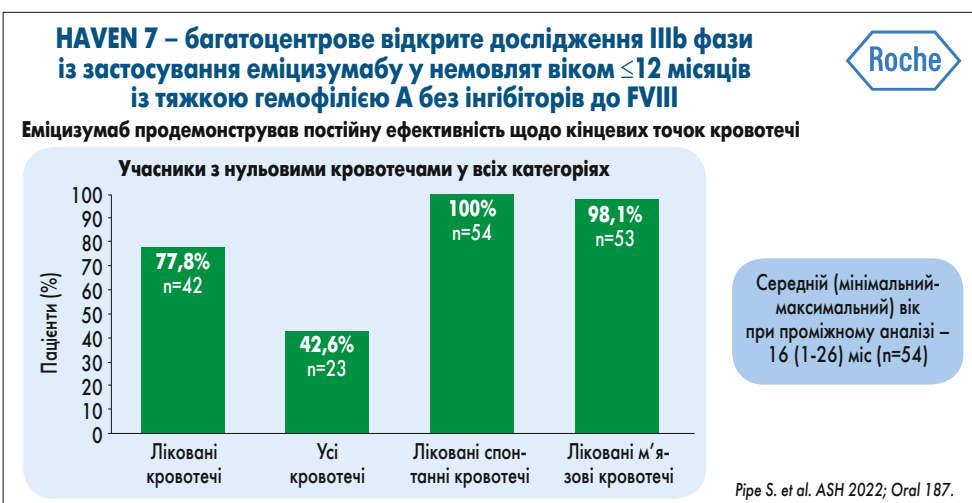


Рис. 2. Частка пацієнтів без кровотеч усіх категорій

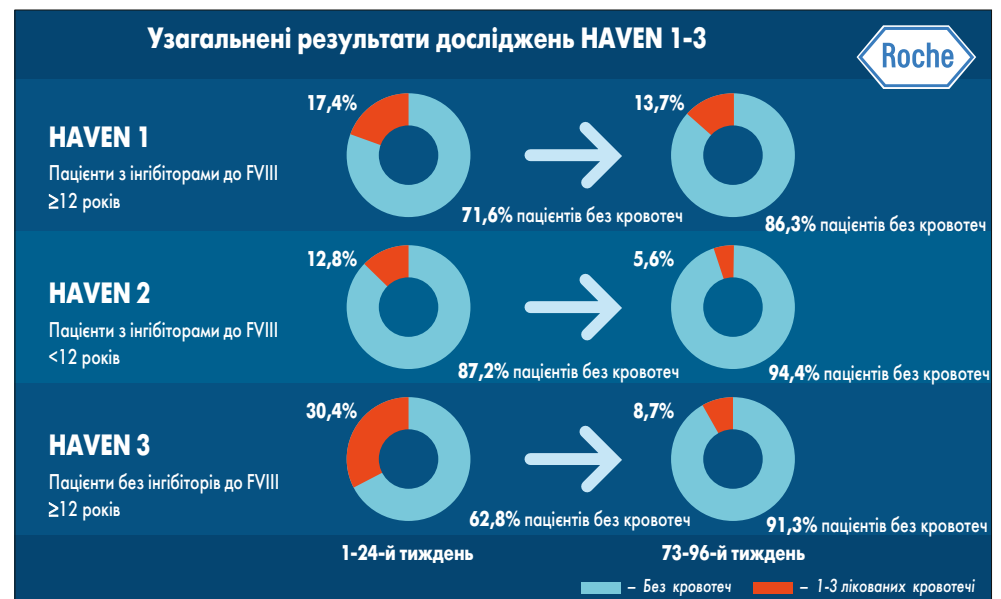


Рис. 3. Ефективність профілактики еміцизумабом за результатами аналізу програми досліджень HAVEN (за матеріалами конгресу ISTH 2020 р.)



внутрішньочерепних крововиливів до початку профілактики концентратом FVIII.

Досвід застосування нефакторного препарату сьогодні відповідає незадоволеним потребам популяції. Підшкірне введення еміцизумабу надає можливість проведення ранньої профілактики у немовлят з гемофілією А від народження, при цьому зростає масив доказів щодо ефективності й безпеки лікарського засобу. Рішення про початок прийому еміцизумабу слід приймати в кожному конкретному випадку окремо шляхом його обговорення між медичними працівниками, батьками чи опікуном.

Довгострокові спостереження є виправданими для вивчення ефективності використання еміцизумабу від народження у немовлят з гемофілією А. Зокрема, у дослідженні HAVEN 7 протягом 8 років проводили збір та обмін даними щодо безпеки та здоров'я суглобів з метою обґрунтування ранньої профілактики еміцизумабом у немовлят із гемофілією А від народження (G. Young et al., 2021; S. W. Pipe et al., 2022; A. Srivastava et al., 2020; M. E. Mancuso et al., 2021).

У рамках форуму ASH-2022 було представлено проміжні результати багатоцентрового відкритого дослідження III фази HAVEN 7. Його метою було оцінювання ефективності, безпеки, фармакокінетики та фармакодинаміки еміцизумабу у немовлят віком до 12 місяців із тяжкою гемофілією А без інгібіторів до FVIII, а також збір довгострокових даних щодо ефективності та безпеки препарату у плані запобігання розвитку внутрішньосуглобових крововиливів протягом 8 років для подальшого розуміння впливу профілактики еміцизумабом від народження до раннього дитинства. На початку дослідження пацієнтам призначали еміцизумаб у насичувальній дозі 3 мг/кг маси тіла протягом 4 тижнів з подальшим введенням у підтримувальній дозі протягом 48 тижнів і розподілом у групи отримання препарату у дозі 1,5 мг/кг на тиждень чи 3 мг/кг на 2 тижні, чи 6 мг/кг на 4 тижні протягом наступних 7 років. На початку дослідження середній вік хворих становив 5,1 місяця, 74,1% із них у мали родичів з гемофілією. Серед учасників дослідження 44,4% раніше не отримували лікування, а у 66,7% хворих спостерігалася щонайменше одна кровотеча до отримання першої дози еміцизумабу. Тобто у дослідження включали попередньо не лікованих або частково лікованих новонароджених віком до 12 місяців із тяжкою формою гемофілії А без інгібіторів до FVIII та без внутрішньочерепних крововиливів.

На момент проміжного аналізу 54 учасники отримали мінімум одну дозу еміцизумабу. Середня тривалість лікування складала 42,1 тижня. Після навантажувальної дози середня мінімальна концентрація становила 63,2 мкг/мл (95% довірчий інтервал – ДІ – 59,5–66,8). Мінімальні рівноважні концентрації склали 60–65 мкг/мл та були вищими, ніж повідомлялося у попередніх дослідженнях HAVEN, і підтримувалися протягом усього дослідження. При цьому середні рівноважні мінімальні концентрації дещо збільшувалися з віком і досягали плато на рівні 65 мкг/мл через 6 місяців. Лікування еміцизумабом не вплинуло на середні концентрації факторів IX та X, при цьому відмічалася нормалізація активованого часткового тромбoplastинного часу до 3 тижнів у більшості учасників дослідження.

У цьому клінічному дослідженні жодне небажане явище не призвело до відміни препарату, потреби у модифікації дози або переривання його прийому. Усі небажані явища, які виникли під час лікування, не були пов'язані з використанням еміцизумабу. При вивченні імуногенності препарату у 48 пацієнтів у жодного з них не виявлено нейтралізуючих антитіл до еміцизумабу. У процесі аналізу проміжних результатів дослідження відмічалася ефективність препарату щодо кінцевих точок дослідження.

Під час проміжного аналізу даних пацієнтів, середній вік яких дорівнював 16 місяців, середня річна частота кровотеч (РЧК) на основі моделі (95% ДІ) становила 0,4 (95% ДІ 0,23–0,65) для всіх випадків пролікованих кровотеч, 1,9 (95% ДІ 1,35–2,68) – для всіх випадків кровотеч і 0 (95% ДІ 0,00–0,20) – для пролікованих м'язових кровотеч. РЧК для лікованих спонтанних кровотеч не оцінювали (рис. 1). У 77,8% (n=42) учасників не відмічалися кровотечі після лікування, тоді як у 42,6% (n=23) дітей не було жодного випадку кровотеч. Жоден пацієнт не потребував лікування спонтанних кровотеч, а 98,1% учасників – м'язових кровотеч (рис. 2). Усі проліковані кровотечі у дослідженні вважалися травматичними.

Отже, результати проміжного аналізу свідчать, що учасники мали низьку РЧК, при цьому в усіх пацієнтів не було спонтанних кровотеч під час лікування. Фармакокінетичний аналіз підтверджував дані про те, що у немовлят з гемофілією ефективні концентрації в плазмі крові були досягнуті та підтримувалися. Профілактика еміцизумабом добре переносилася, у жодного немовляти не виникло внутрішньочерепного крововиливу та не отримано позитивного результату на нейтралізуючі антитіла.

Дослідження HAVEN 7 триває, його метою є збір та обмін довгостроковими даними про безпеку профілактики еміцизумабом від народження до раннього дитячого віку протягом 8 років для подальшого розуміння значення препарату у збереженні здоров'я суглобів упродовж тривалого часу (S.W. Pipe et al., 2022).

Згідно з матеріалами конгресу Міжнародного товариства з тромбозу та гемостазу (International Society of Thrombosis and Haemostasis, ISTH, 2020), при порівнянні ефективності профілактики еміцизумабом у рамках програми HAVEN у пацієнтів з/без інгібіторів до FVIII молодших і старших 12 років відмічалася збільшення частки осіб без кровотеч. Це свідчить про перехід гемофілії з тяжкої форми у легку та появу нових перспектив у лікуванні захворювання (рис. 3).

Сьогодні також вивчається і застосування еміцизумабу у немовлят із гемофілією А в умовах клінічної практики, однак все ще існує потреба в додаткових клінічних даних щодо його ефективності та безпеки у профілактиці ускладнень гемофілії А (M. Shima et al., 2019; M. Mancuso et al., 2021; A. Srivastava et al., 2020).

**Таким чином, за даними проміжного дослідження III фази HAVEN 7, еміцизумаб відіграє важливу роль у ранній профілактиці тяжкої гемофілії А у немовлят віком до 12 місяців щодо запобігання розвитку ускладнень кровотеч, таких як внутрішньочерепні крововиливи та ураження суглобів, що призводять до інвалідизації пацієнтів і погіршення якості їхнього життя.**

#### Підготувала Ірина Пікалюк

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](mailto:ukraine.medinfo@roche.com). ТОВ «Рош Україна», м. Київ, 03150, вул. Велика Васильківська, 139. Тел.: +380 (44) 298-88-33, факс: +380 (44) 298-88-33. Тел. тільки для України: 0800-501-50. [www.roche.ua](http://www.roche.ua). Багатомовна глобальна гаряча лінія для медичних працівників та пацієнтів за тел.: +36 146-182-58. WhatsApp/SMS: +36 707-177-394; e-mail: [patientcare@roche.com](mailto:patientcare@roche.com).

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

Препарат еміцизумаб, реєстраційне посвідчення UA/16914/01/01/, UA/16914/01/02.

M-UA-00000742



# Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

## Шановні читачі!

### Оформити передплату на наш видання Ви можете

- через редакцію, написавши листа на адресу [podpiska@health-ua.com](mailto:podpiska@health-ua.com)
- через онлайн-сервіс передплати на сайті «Укрпошти» <https://peredplata.ukrposhta.ua>
- в будь-якому поштовому відділенні зв'язку України за каталогом «Укрпошти» в розділі «Охорона здоров'я. Медицина»
- через регіональні передплатні агентства

### Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку. При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати
  - надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників
  - надіслати адресу доставки в зручний для Вас спосіб: поштою: «Видавничий дім «Здоров'я України», вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123, електронною поштою: [podpiska@health-ua.com](mailto:podpiska@health-ua.com)
- «Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»**  
Нове в медицині та медичній практиці  
Передплатний індекс – **35272**  
Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік  
Вартість редакційної передплати:
- на 1 місяць – 316,93 грн
  - на 3 місяці – 948,29 грн
  - на 6 місяців – 1890,58 грн
  - на 12 місяців – 3776,16 грн

### НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «РЕКЛАМНЕ АГЕНТСТВО «Здоров'я України»  
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35. e-mail: [podpiska@health-ua.com](mailto:podpiska@health-ua.com)  
ЄДРПОУ 39530644, UA63351005000026004629765000  
AT «УкрСиббанк», МФО 351005

## Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Акушерство, гінекологія, репродуктологія»  
Передплатний індекс – **89326**  
Періодичність виходу – 4 рази на рік  
Вартість передплати на рік – 631,76 грн, на півріччя – 318,88 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»  
Передплатний індекс – **37634**  
Періодичність виходу – 7 разів на рік  
Вартість передплати на рік – 1104,55 грн, на півріччя – 474,95 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія»  
Передплатний індекс – **37638**  
Періодичність виходу – 5 разів на рік  
Вартість передплати на рік – 791,45 грн, на 1 місяць – 156,29 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»  
Передплатний індекс – **37632**  
Періодичність виходу – 4 рази на рік  
Вартість передплати на рік – 632,60 грн, на півріччя – 319,30 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»  
Передплатний індекс – **37639**  
Періодичність виходу – 6 разів на рік  
Вартість передплати на рік – 949,00 грн, на півріччя – 477,50 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»  
Передплатний індекс – **37633**  
Періодичність виходу – 4 рази на рік  
Вартість передплати на рік – 635,16 грн, на півріччя – 320,58 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»  
Передплатний індекс – **37631**  
Періодичність виходу – 4 рази на рік  
Вартість передплати на рік – 632,60 грн, на півріччя – 319,30 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія, інтенсивна терапія»  
Передплатний індекс – **49561**  
Періодичність виходу – 4 рази на рік  
Вартість передплати на рік – 630,88 грн, на півріччя – 318,44 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»  
Передплатний індекс – **86683**  
Періодичність виходу – 4 рази на рік  
Вартість передплати на рік – 630,88 грн, на півріччя – 318,44 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»  
Передплатний індекс – **37635**  
Періодичність виходу – 4 рази на рік  
Вартість передплати на рік – 620,80 грн, на півріччя – 310,44 грн

### НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»  
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.  
e-mail: [podpiska@health-ua.com](mailto:podpiska@health-ua.com)  
ЄДРПОУ 38419785, UA25351005000026007628853200  
в AT «УкрСиббанк», МФО 351005



**НАША АДРЕСА:**  
«Видавничий дім «Здоров'я України», 04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35  
e-mail: [podpiska@health-ua.com](mailto:podpiska@health-ua.com), [www.health-ua.com](http://www.health-ua.com)



[www.health-ua.com](http://www.health-ua.com)



# Сучасні досягнення у лікуванні раку яєчника

**Незважаючи на розвиток сучасної медицини, рак яєчника (РЯ) залишається однією з найсерйозніших проблем сучасної онкогінекології, посідаючи третє місце у структурі онкопатології репродуктивної системи. Проблема ведення хворих на РЯ пов'язана з дуже низькою виживаністю хворих цієї групи. Смертність внаслідок РЯ перевищує смертність від усіх інших онкогінекологічних захворювань разом узятих, посідаючи п'яте місце серед причин смерті жінок. Веденню пацієнок з РЯ була присвячена Всеукраїнська науково-практична конференція «Гнатишаківські читання», яка відбулася 9 грудня 2022 року.**



Керівник науково-дослідного відділення онкогінекології Національного інституту раку МОЗ України (м. Київ), президент ГО «Всеукраїнська асоціація гінекологічних онкологів», доктор медичних наук, професор Валентин Станіславович Свіницький розповів про стандартні хірургічні процедури у хворих на занедбаний РЯ.

– Відповідно до сучасних даних, Україна сьогодні лідує щодо частоти захворюваності на РЯ та смертності внаслідок цього захворювання як у Європі, так і у світі. Статистичні дані за 2020-2021 рр. свідчать, що смертність внаслідок РЯ становить 23,2%, іншими словами, кожна четверта пацієнтка з РЯ помирає протягом 12 міс після встановлення діагнозу. Ці дані є критичними, оскільки РЯ характеризується хронічним рецидивуючим і досить повільним перебігом.

У 2017 р. опубліковані рекомендації Європейського товариства медичної онкології (ESMO) та ESGO щодо ведення хворих з РЯ, згідно з якими відбір пацієнок для проведення CRS чи неoad'ювантної хімотерапії (НАХТ) слід виконувати в спеціалізованих центрах на основі мультидисциплінарного підходу [6]. При цьому CRS з повним видаленням пухлини є найважливішим прогностичним фактором для пацієнок із поширеним РЯ, а також головною метою хірургічного лікування. За можливості показане хірургічне втручання з повним видаленням пухлини (враховуючи поширеність процесу та загальний стан хворої), виконання первинної CRS рекомендовано лапаротомним доступом.

Дискусія щодо застосування первинної CRS або НАХТ ведеться вже багато років. І хоча в доробку світової медичної спільноти наявна значна кількість досліджень, у яких порівнювали ефективність одного методу з іншим, дискусії з приводу терапії РЯ тривають і досі [7-9]. У 2020 р. Y.A. Lyons та співавт. визначили, що застосування CRS характеризується кращими віддаленими результатами, ніж НАХТ [10].



Якості життя хворих на РЯ після персоналізованого використання CRS та ХТ була присвячена доповідь професора кафедри променевої діагностики, терапії, радіаційної медицини і онкології Одеського національного медичного університету, доктора медичних наук Андрія Горьовича Рибина.

– РЯ залишається одним із найпоширеніших злоякісних новоутворень жіночої репродуктивної системи. Щорічно у світі реєструють понад 300 тис. нових випадків РЯ. Проблема ведення хворих цієї групи є дуже висока смертність. Смертність внаслідок РЯ щорічно сягає 100 тис. випадків, випереджаючи таку внаслідок раку тіла та шийки матки. При цьому летальність на першому році після встановлення діагнозу становить 35%, а загальна п'ятирічна виживаність не досягає і 40%.

На сьогодні ключовою проблемою ведення хворих на РЯ є ризик його імплантаційного метастазування. Зокрема, основною локалізацією метастазування є очеревина, призводячи до канцероматозу очеревини, що і зумовлює основні клінічні прояви захворювання та є головною причиною ускладнень і смертності внаслідок РЯ (табл.) [11]. Клінічні симптоми

Таблиця. Рецидивний РЯ	
Локалізація рецидиву	Фактори ризику
Очеревина – 75%: • малий таз – 15% • малий таз + черевна порожнина (нижній відділ) – 15% • малий таз + черевна порожнина (нижній і верхній відділ) – 72%	Первинний канцероматоз очеревини Неоптимальна CRS
Лімфатичні вузли – 38%: • 87% під діафрагмою • 53% над діафрагмою	Первинна лімфаденопатія Перитонектомія сечового міхура
Віддалені органи – 47%	Діафрагмальна перитонектомія



Академік Академії вищої школи України, професор кафедри онкології і радіології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, доктор медичних наук Борис Тарасович Білинський представив меморіальну доповідь про життя та професійний шлях професора Ана-

толія Івановича Гнатишака, пам'яті якого присвячений захід.

– Анатолій Гнатишак народився 20 лютого 1917 р. на Лемківщині у родині греко-католицького священика. У 1935 р. закінчив Перемишльську гімназію і вступив до медичного факультету Львівського університету, в якому успішно навчався з 1935 по 1941 рр. Звичайно, початок Другої світової війни вніс значні корективи у життя А.І. Гнатишака: після закінчення Львівського університету він працював ординатором у хірургічному відділенні Львівської залізничної лікарні (1941-1943). У 1944 р. переїхав до Німеччини, працював у лікарні в Ольбернгау. У жовтні 1945-го повернувся до Львова, був ординатором у клініці дитячої хірургії, а з 1946 р. – асистентом кафедри загальної хірургії. Важливою віхою його життєвого шляху була зустріч і багаторічна співпраця з видатним онкологом, професором Г.П. Ковтуновичем, адже саме вона сприяла тому, що А.І. Гнатишак присвятив своє життя хірургії й онкології.

За своє професійне життя А.І. Гнатишак опублікував понад 150 наукових робіт, серед яких 7 монографій. Підготував 40 кандидатів і 10 докторів медичних наук. Був засновником кафедри онкології та співзасновником (з проф. Г.П. Ковтуновичем) Львівської онкологічної школи. Протягом 20 років був заступником Республіканського товариства онкологів (нині – Українське науково-медичне товариство онкологів), учасником і організатором кількох з'їздів онкологів. Також був активним громадським діячем, зокрема на культурній ниві лемків: брав участь у роботі крайового товариства «Лемківщина» та Фондації дослідження Лемківщини у Львові.



Експерт МОЗ України за спеціальністю «Онкологія», завідувач кафедри онкології ДУ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», доктор медичних наук, професор Олексій Олексійович Ковальов представив доповідь «Комплексне геномне профілювання як основа персоналізованої терапії РЯ».

– Перші згадки про РЯ пов'язані з Ефраїмом Мак-Дуеллом, який 13 грудня 1809 р. провів першу в світі овариотомію [1]. Нині, через 200 років після першої згадки про РЯ, розвиток сучасної медицини дозволяє розглядати пухлинні клітини через фокус геному, транскриптому, протеому, метаболізму, ліпідому, епігеному та мікробіому [2]. Секвенування не окремих екзонів, а всього геному за межами кодуєчих ділянок дало змогу виділити такі підтипи РЯ: 4 транскрипційні підтипи, 3 підтипи мікроРНК та 4 підтипи метилювання промоторів. Згідно з молекулярною класифікацією

РЯ виділяють імунореактивний, диференційований, проліферативний і мезенхімальний підтипи. Окремі серозні пухлини також можуть мати декілька молекулярних підтипів [3].

Проте молекулярна класифікація і розподіл пухлин залежно від молекулярного підтипу лише мінімально впливає на вибір хімотерапії (ХТ) при РЯ. Відповідно до сучасних рекомендацій, при епітеліальному РЯ стандартом є терапія на основі препаратів платини. Стандарт лікування платинорезистентного раку наразі відсутній. Молекулярно-спрямована терапія передбачає визначену наявність однієї чи кількох драйверних мутацій, тоді як вибір таргетної терапії ґрунтується на припущенні, що ці геномні зміни є «діючими» [4].



Голова комітету з освіти Європейського товариства онкогінекології (ESGO; м. Рим, Італія), професор Анна Фаготті зупинилася на сучасних стандартах первинної циторедуктивної хірургії (cytoreductive surgery – CRS), фокусуючи увагу на значенні малоінвазивної хірургії при лікуванні РЯ на пізній стадії.

– Сучасні дані підтверджують ефективність малоінвазивної хірургії як на ранніх, так і на пізніх стадіях РЯ. Відповідно до сучасних рекомендацій Національної онкологічної мережі США (NCCN, 2022), лапароскопічна хірургія показана хворим на пізніх стадіях РЯ. Ця рекомендація ґрунтується власне на тому факті, що залишкова пухлина є найважливішим прогностичним фактором у пацієнок з РЯ. При цьому ефективність малоінвазивного методу буде залежати від трьох змінних: досвід і кваліфікація хірурга, заклад охорони здоров'я, де проводиться операція, різноманітні характеристики пацієнта, а також самого захворювання. І якщо детально зупинитися на всіх факторах, які впливають на результат лікування, то перші три є змінними.

Так, першим з чотирьох факторів є освіта хірурга. Наразі відомо, що пацієнтки, прооперовані високоспеціалізованими гінекологами-онкологами, мають кращі показники виживаності порівняно з тими, які були прооперовані загальними хірургами. Такі ж дані наявні і стосовно високоспеціалізованих центрів охорони здоров'я порівняно зі звичайними лікарнями. Третій фактор включає характеристики самої пацієнтки. За сучасними протоколами, ведення онкохворих потребує якісної оцінки їх загального стану. Однією з ключових характеристик хворої, яка має підтвержену асоціацію з виживаністю в післяопераційний період, є вік. Наявна значна кількість досліджень, результати яких свідчать, що пацієнтки старшого віку зазвичай мають вищу частоту залишкової пухлини, але характеризуються меншим балом за оцінкою складності оперативного втручання [5]. Інші фактори, які обов'язково оцінюють перед проведенням оперативного втручання, є наявність/відсутність хронічних захворювань, а також функціональні показники, що стосуються повсякденного життя хворої. Таким чином, всі пацієнтки потребують належного обстеження мультидисциплінарною командою фахівців у відповідному акредитованому спеціалізованому закладі системи охорони здоров'я.



канцероматозу очеревини включають пухлинний асцит, виражений тазовий/абдомінальний больовий синдром, ішемію та обструкцію кишечника, сечоводів, перфорацію порожнистих органів, а також такі симптоми, як збільшення розмірів живота, диспа-реунію і диспепсію.



Комбінованому лікуванню рецидивного РЯ присвятив доповідь директор дослідницької групи перитонеального карциноматозу, завідувач відділення загальної та онкологічної хірургії в Centre Hospitalier Lyon-Sud (м. Ліон, Франція), доктор медичних наук **Olivier Glehen**.

— Справді, основною локалізацією метастазування РЯ є очеревина, далі йдуть лімфатичні вузли та інші, більш віддалені органи, в тому числі кишечник. Перш ніж говорити про ведення рецидивного РЯ, важливо його умовно класифікувати на три групи. Перша група включає платинорезистентний РЯ, друга – платиночутливий РЯ, а третя група – рецидиви РЯ після множинної ХТ. Звичайно, кожна з груп РЯ характеризується певними особливостями ведення та стратегіями лікування.

Сьогодні наявні докази ефективності застосування CRS як при первинному РЯ, так і при його рецидивах [12]. При цьому основною метою CRS є повнота циторедукції (completeness of cytoreduction – CC) 0 – макроскопічні резидуальні пухлинні вогнища на очеревині після CRS відсутні. За результатами європейського дослідження DEKSTOP медіана загальної виживаності у групі CC-0 становить 45,2%, тоді як в групі CC-1 цей показник не досягає і 20% [18]. Тобто результати дослідження DEKSTOP засвідчили, що оперативне втручання при рецидиві РЯ доречне лише тоді, коли є можливість провести повну CRS. Після того були розроблені критерії AGO, що включають прогностичні фактори, які необхідно оцінити для відбору пацієнок, котрим показано виконання

вторинної CRS. До них належать загальний стан хворої за шкалою ECOG 0 балів, відсутність залишкової пухлини після первинної циторедукції або I/II стадія за FIGO, а також асцит не більше 500 мл.

У 2020 р. були опубліковані результати дослідження AGO-OVAR DESKTOP III, відповідно до яких вторинна CRS може мати високу клінічну ефективність у хворих із платиночутливим серозним рецидивуючим РЯ, у котрих прогнозується висока ймовірність повної резекції (n=408). Порівняно з неповною повна резекція збільшувала медіану загальної виживаності на 33,1 міс та знижувала ризик смерті на 60% [13].



Проблему збереження фертильності у жінок з пограничними пухлинами яєчників висвітлила завідувачка відділення репродуктології клініки «Альтернатива» (м. Львів), кандидат медичних наук **Любов Олегівна Михайлишин**.

— У 2020 р. було презентовано настанови Європейської асоціації репродуктивної медицини (ESHRE) щодо можливості збереження фертильності у жінок з пограничними пухлинами яєчників [14]. Наразі у світі широко використовують всього п'ять методів збереження фертильності: оваріальна біопсія, оваріальна стимуляція, технологія *in vitro* Maturation (IVM), оваріальна транспозиція та використання агоністів гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ). Кожен з п'яти методів збереження фертильності має свої переваги та недоліки. Так, застосування агоністів ГнРГ знижує ризик передчасної оваріальної недостатності при ХТ, проте їх не слід використовувати замість інших, більш ефективних варіантів збереження фертильності, оскільки застосування цих засобів не забезпечує високої результативності щодо збереження репродуктивної функції [15-17]. Оваріальна транспозиція також не належить до високоєфективних методів збереження фертильності.

Технологія IVM – новий підхід до збереження фертильності, який передбачає дозрівання яйцеклітин поза організмом. Цей метод можна розглядати як клінічно підтверджений варіант у стратегії збереження фертильності в онкохворих, у яких неможлива стимуляція яєчників. Однак ефективність програм IVM є нижчою, ніж традиційне екстракорпоральне запліднення з отриманням зрілих овоцитів [18]. Ключові етапи IVM:

- Незрілі овоцити можна отримати з тканини яєчника після операції чи аспірувати з антральних фолікулів яєчника в будь-який час менструального циклу, без проведення жодної оваріальної стимуляції.
- Аспірація проводиться трансвагінально під місцевою або загальною анестезією.
- Після отримання незрілих овоцитів на стадії gv в умовах лабораторії протягом 24-48 год проводиться їх дорощення в спеціальних середовищах до стадії МІІ (зрілі).
- Зрілі овоцити обробляють кріопротекторами, кріоконсервують методом вітрифікації та зберігають при температурі -196 °С.

Проте ці методи не набули широкого застосування у репродуктології. Так, відповідно до даних J. Donneza та співавт. (2017), з 2004 р. і по сьогодні у результаті кріоконсервації яєчничкової тканини народилося всього 140 дітей у всьому світі [19]. Сучасні дані щодо частоти застосування різних методів збереження фертильності свідчать, що найбільшого поширення набула кріоконсервація овоцитів або ембріонів, тоді як інші методи менш поширені [20]. Враховуючи неідеальність всіх методів, сьогодні у світі активно проводиться низка досліджень, спрямованих на розроблення нових методів збереження фертильності у пацієнок онкологічного профілю, зокрема застосування таргетованих нанокансульт ХТ-агента, використання протекторів і створення нових препаратів із нижчою гонадотоксичністю.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала **Анна Хиць**

# Анкета читача



**Здоров'я України**  
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

**Для нас важливо знати вашу думку!**

Анкету також можна заповнити тут:



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.....

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?

.....

.....



# Фонд підтримки дорослих онкопацієнтів Inspiration family: досвід медичної евакуації українських онкопацієнтів



Inspiration  
Family

Повномасштабне вторгнення країни-агресора росії на територію нашої держави обмежило доступ пацієнтів до медичної та реабілітаційної допомоги. Особливо це стосується прифронтових зон та деокупованих територій. У зв'язку з цим Міністерство охорони

здоров'я (МОЗ) України у співпраці з Європейською комісією організувало медичну евакуацію хворих на лікування за кордон. Про дві війни українських онкопацієнтів, етапи медичної евакуації і потреби у галузі охорони здоров'я та онкологічної допомоги в період війни розказала нашій редакції директорка фонду підтримки дорослих онкопацієнтів Inspiration family Анна Узлова.



А. Узлова



Анна Узлова та Інеса Матюшенко  
на The World Cancer Congress 2022 у Женеві

## ? Розкажіть, будь ласка, про медичну евакуацію, її етапи. Що вона включає?

— Наш фонд з перших днів війни почав координувати лікування онкопацієнтів за кордоном у співпраці з міжнародними організаціями. Першими, хто зв'язався з нами, були Youth Cancer Europe. Ми відкрили гугл-форму, яку заповнювали онкопацієнти, збирали всі необхідні медичні документи. Іноді це було дуже важко, оскільки часто вся медична інформація залишається не у пацієнта на руках, а в лікарні. Команда наших волонтерів перекладала документи англійською мовою. Онкологи, які нам допомагали, писали консультативні висновки, розшифровували записи та допомагали зрозуміти стан пацієнта, чи витримає він дорогу, чи дійсно необхідно їхати за кордон чи потрібне лікування можливе на території України. Коли почалася війна, працювало тільки 18 онкоцентрів із 28. Багато пацієнтів не мали доступу до лікарень, медичної допомоги та медикаментів. Всі, хто мав можливість, їхали на лікування за кордон або на захід України. Завдяки нашій співпраці з Youth Cancer Europe майже 130 пацієнтів у перші 3 місяці війни отримали змогу продовжити лікування в 12 країнах Європи, серед яких Польща, Румунія, Німеччина, Австрія.

У квітні ми разом із фондом Netherlands for Ukraine змогли вивезти 28 онкопацієнтів на лікування в Нідерланди, разом із супроводжуючими це близько 60 людей. Зараз вже немає можливості організувати великі групи пацієнтів для виїзду за кордон, оскільки в усій Європі є великі проблеми із житлом, його важко знайти навіть за гроші. Тому є труднощі з розселенням людей, хоча клініки готові приймати пацієнтів і надалі.

Близько 9 місяців тому Міністерство охорони здоров'я разом із Європейською комісією ініціювало співробітництво щодо лікування за кордоном українців, які постраждали від військової агресії рф.

Щоб потрапити на медавакуацію, пацієнт має звернутися до обласного закладу охорони здоров'я до відповідального за направлення на лікування за кордон

на період дії воєнного стану або до пацієнтської організації, такої, як наш фонд Inspiration family, які також залучені до цієї програми та допомагають із поданням документів, або заповнити заявку на сайті МОЗ. Проте наш досвід показує, що швидше інформація потрапляє до МОЗ через пацієнтські організації.

## ? Які категорії пацієнтів підлягають евакуації за цією програмою?

— Під медичну евакуацію підпадають дорослі пацієнти з новоутвореннями, що потребують надання високоспеціалізованої медичної допомоги. Це можуть бути хірургічні втручання, ампутація, терапія на обкладанні, не доступному в Україні, або дороговартісними препаратами, які не покриваються коштом держави. Щоб записатися на медичну евакуацію, пацієнт має взяти у свого онколога форму 027 (виписку з медичної карти амбулаторного (стаціонарного) хворого), а також надати документи, які підтверджують діагноз (гістологія, ІГХ) та обстеження за останній місяць. Кожен випадок розглядається індивідуально. Проте ми можемо сказати, які пацієнти не підлягають медичній евакуації.

- Ті, що за шкалою функціонального стану ECOG мають 3 та більше балів.
- Ті, яким призначене лікування доступне в Україні та закуповується коштом держави.
- Також відмову можуть отримати пацієнти, які мають прогресування захворювання і вичерпані протоколи лікування; у випадках, коли показана тільки терапія знеболення.

Коли онколог каже, що протоколи лікування вичерпані, близьким пацієнтів важко змиритися з цим, тому вони намагаються самостійно вивезти лежачого або у тяжкому стані пацієнта. Є стереотип, що за кордоном лікують все, але це не так. Ми у таких випадках розмовляємо з близькими і намагаємося пояснити, що за кордоном, швидше за все, скажуть те саме, що і в Україні. Дорога може зайняти більше доби та погіршити стан пацієнта. Просимо обговорювати транспортування пацієнта з лікарем. Взагалі комунікація з лікарем є надзвичайно важливою для пацієнта та його близьких. Емпатія і взаєморозуміння — це те, чого дуже не вистачає у нашій медицині. Часто лікарі не пояснюють пацієнтам, що про одужання мова не йде, але важливо, щоб саме онколог проговорював стан пацієнта. Хотілося б, щоб підхід до лікування був більш пацієнтоцентричним на кожному етапі.

## ? Ким координується програма? Хто формує евакуаційні листи?

— Програма координується МОЗ, яке надсилає запит до країн-членів Європейського Союзу та країн-членів європейської економічної зони про необхідність медичної евакуації. МОЗ отримує пропозиції та підтверджує можливість евакуації.

Час від моменту подання заявки пацієнта на евакуацію до прийняття рішення може становити 1-2 тижні, але були випадки, коли пацієнти чекали навіть 1-2 місяці. Швидкість також залежить від того, як швидко пацієнт надасть усі необхідні документи. Якщо він не на зв'язку зі своїм лікарем, ми просимо наших партнерів-онкологів допомогти із формою 027.

## ? Де знайти медичні центри, які здійснюють координацію громадян для лікування за кордоном на період воєнного стану?

— Не потрібно шукати центри. Подати заявку пацієнт може самостійно такими способами:

- через сайт МОЗ: <https://moz.gov.ua/opituvannya>;
- через сімейного лікаря або онколога;
- через пацієнтську організацію, наприклад, написавши на сторінці у соціальних мережах фонду Inspiration family.

## ? Як здійснюється подальший логістичний маршрут онкохворого за кордон?

— Щоб поїхати на лікування за кордон, у пацієнта обов'язково має бути дійсний закордонний паспорт. Чоловіки призовного віку, які подаються на медичну евакуацію, для виїзду повинні оформити групу інвалідності, на яку мають право онкопацієнти. Після того, як пацієнту погодили медичну евакуацію, йому необхідно приїхати до розподільчого центру у Львові (Першого територіального медичного об'єднання). З тими пацієнтами, що не мають фізичної можливості самостійно дістатися до місця призначення, питання вирішується індивідуально.

У Львові здійснюється огляд пацієнтів, за потреби надається необхідна медична допомога, оформлюється медична документація, проводиться переклад медичних записів пацієнта англійською мовою (за допомоги ВООЗ). Далі «швидкою» пацієнта транспортують до спеціального медичного літака/залізничного вагона/автомобіля. МОЗ співпрацює з міністерствами охорони здоров'я країн ЄС та клініками, які підтвердили готовність прийняти на лікування українських громадян.



Співзаснованиці фонду Inspiration Family



Транспортування відбувається з хабів чи аеропортів Польщі, Румунії, Словаччини. Пацієнт одразу потрапляє до лікарні на огляд, після цього волонтери допомагають з реєстрацією у країні та житлом.

Вид лікування – амбулаторне чи стаціонарне – буде визначений стороною, що приймає, залежно від діагнозу та стану пацієнта, необхідності отримання невідкладної медичної допомоги.

Рішення щодо тактики обстеження та подальшого лікування приймають лікарі, спираючись на протоколи, затверджені в цих країнах. Тобто пацієнту можуть змінити протокол лікування і не продовжити рекомендоване в Україні.

За результатами первинного огляду та/або обстеження приймається одне з рішень:

- пацієнта беруть на стаціонарне лікування;
- пацієнта переводять на лікування до іншого лікувального закладу для надання спеціалізованої медичної допомоги;
- пацієнта скеровують до тимчасового житла (хостелу, готелю, апартаментів, шелтера або прихистку для тимчасово переміщених осіб) для очікування проведення планових чи відстрочених втручань. Може бути запропоновано візити до клініки або призначено дату госпіталізації.

**?** Які країни (фонди) співпрацюють із МОЗ у напрямку медичної евакуації онкохворих? Скільки коштує лікування для пацієнтів?



Інеса Матюшенко із онкопацієнтками у лікарні в Нідерландах

– Це країни ЄС. Також МОЗ використовує пропозиції та можливості партнерських клінік країн, які не є членами Євросоюзу, зокрема, США, Канади тощо. Пацієнти, яких ми подавали на медичну евакуацію, їхали до Данії, Фінляндії, Норвегії, Швеції, Італії.

Фінансування надання медичної та реабілітаційної допомоги здійснює країна Європейського Союзу, що приймає пацієнта, через застосування Директиви 2001/55/ЄС (надання тимчасового захисту).

Отримання невідкладної медичної допомоги є безоплатним. Отримання планової медичної допомоги потребує додаткового оформлення документів. У переважній більшості випадків пацієнтам буде запропоновано отримати статус тимчасового захисту. Він дає можливість оформлення медичної страховки, за рахунок якої буде здійснюватися фінансування лікування. Проте в деяких випадках оформлення цих документів не обов'язкове. Сторона, що приймає, знаходить інші джерела фінансування (місцеві бюджети, благодійні фонди тощо).

**?** Що робити пацієнтам, які вже опинилися за кордоном? Оформлювати тимчасовий захист?

– Тимчасовий захист не є статусом біженця. У першу чергу треба знайти пункт реєстрації біженців або волонтерів у яскравих жилетах. Найчастіше вони знаходяться на території вокзалу чи аеропорту. Також можна шукати місцеві благодійні організації, наприклад, «Червоний Хрест» або «Карітас». Їх представництва є у більшості міст. Після реєстрації пацієнту можуть запропонувати соціальне житло. Щоб отримати медичну допомогу, потрібно оформити страховку.

4 березня ЄС активував Директиву про тимчасовий захист, щоб запропонувати швидко та ефективну допомогу людям, які тікають від війни в Україні, включаючи медичну допомогу. Тобто українці можуть отримати безкоштовно ті медичні послуги та препарати, які є безкоштовними для резидентів цієї країни. Якщо пацієнт розраховує отримати безкоштовне лікування дороговартісними препаратами, то може їх отримати, якщо страхування покриває їх резидентам країни. Але якщо пацієнт самостійно хоче виїхати на лікування за кордон, потрібно взяти до уваги певні фактори.

Європейська медична система дуже бюрократизована. Перш ніж пацієнт потрапить до лікаря, він має зареєструватися, отримати житло і тільки після цього записатися на прийом. У кожній країні є певні відмінності, але система приблизно однакова. Та якщо ви скористаєтесь можливістю медичної евакуації через МОЗ, міністерство зможе спростити цю процедуру, забезпечити спецтранспорт, житлом і знайти клініку.

Період очікування початку лікування може сягати від декількох тижнів до декількох місяців. Після візиту до лікаря, можливо, потрібні будуть повторні обстеження, далі – консилиум лікарів, що приймає рішення про подальше лікування (цей пункт стосується усіх пацієнтів – і тих, хто їде самостійно, і тих, хто їде по медавакуації). Якщо пацієнт знаходиться у тяжкому стані, то довга дорога й очікування початку лікування можуть істотно погіршити його стан.

Якщо в Україні були вичерпані всі протоколи лікування через прогресування хвороби і призначена знеболювальна терапія, то в Європі, на жаль, також не будуть продовжувати лікування, а запропонують хоспіс.

**?** Які організації допомагають українцям за кордоном?

– Жінкам із раком молочної залози допомагає організація OmeaLife у Польщі. Фахівці аналізують медичні документи та координують лікування, перекладають польською медичну документацію, реєструють пацієнок у клініках, допомагають із діагностикою та лікуванням. Звернутися туди можна за телефоном +48 575-221-137 або написати на пошту ukraina@omealife.pl.

Blue Heron (blueheronfoundation.org) – міжнародний фонд, який допомагає дорослим онкопацієнтам з України і пропонує супровід лікування в Румунії та Молдові. Фонд зібрав міжнародну команду онкологів, координаторів і перекладачів, які супроводжують кожного онкопацієнта на всіх етапах лікування.

Щоб отримати медичне обслуговування в Німеччині, важливо зареєструватися за місцем проживання в муніципалітеті або відділі реєстрації іноземців. Тоді людям, які виїхали з України, нададуть необхідну медичну допомогу. Платити за це не потрібно. Після цього пацієнти мають знайти відповідну клініку для лікування.

Zertifizierte Organ Krebs Zentren – це спеціалізовані центри, які займаються діагностикою та лікуванням раку. Їхні адреси можна знайти на сайті.



Команда Inspiration Family з пацієнтами та польськими волонтерами дорогою в Нідерланди



Анна Узлова й Інеса Матюшенко із співзасновницею фонду Netherlands for Ukraine Ксенією Негруцою-Годскою

Поради для онкопацієнтів зібрані на сайті Інформаційної служби онкології.

Також МОЗ зібрав вичерпну інформацію про те, як і де українцям, які перебувають за кордоном, отримати безкоштовну медичну допомогу, від консультацій та обстежень до стаціонарного лікування (<https://moz.gov.ua/medichna-dopomoga-vimushenim-pereselencjam-zakordonom>).

**?** Де шукати інформацію про медичну евакуацію онкопацієнтам?

– На сторінках фонду.

- Сайт: <https://inspirationfamily.org/>.
- Група у Facebook: <https://www.facebook.com/groups/inspirationfamilysupportgroup/>.
- Сторінка у Facebook: <https://www.facebook.com/InspirationFamilyUkraine>.
- Телеграм-канал: <https://t.me/onkosupportua>.
- Інстаграм: <https://instagram.com/inspirationfamilyua>.

**Про благодійний фонд Inspiration family**

Місія фонду Inspiration family – створення пацієнтоцентричної системи надання онкологічної допомоги в Україні шляхом об'єднання зусиль держави, лікарів, пацієнтів та громадського сектору. Ми продовжуємо її втілювати, але під час війни у нас з'явилися нові напрямки роботи.

Ми працюємо у форматі координаційного штабу, надаючи консультації щодо прав пацієнтів, про безоплатні послуги, які забезпечує держава, про те, як перевірити наявність ліків в онкоцентрах. Співпрацюємо з онкологами. Координуємо пацієнтів щодо лікування за кордоном, направляючи на медичну евакуацію через МОЗ або міжнародні організації.

Опрацьовано більше 1550 звернень онкопацієнтів з питань роботи онкоцентрів, надання ними безоплатних послуг, наявності ліків та гуманітарної допомоги, а також лікування за кордоном.

Більше 170 пацієнтів вже отримують лікування за кордоном завдяки нашій співпраці із міжнародними організаціями, а також за програмою МОЗ.

85 пацієнтів отримали переклади медичних документів завдяки роботі наших волонтерів (а це понад 400 сторінок).

Ми займаємося медичним фандрайзингом, збираючи кошти на закупівлю ліків в онкоцентрах. Також активно розвиваємо міжнародну співпрацю. Наразі двоє лікарів та одна медсестра з відділення онкогематології Національного інституту раку проходять стажування у клініці «Хадасса» (Ізраїль). Вони проходять навчання з проведення алотрансплантації кісткового мозку та CAR-T терапії, яку в Україні поки не проводять. Ми дуже віримо, що скоро така процедура буде доступна.

Наш фонд є амбасадором українських онкопацієнтів, ми виступаємо на міжнародних конференціях, розповідаючи міжнародній спільноті, як відбувається лікування раку в період війни та яка допомога необхідна онкопацієнтам, у яких тепер дві війни.

Підготувала Анна Хиць



# Протокол надання медичної допомоги хворим на рак нирки

Рекомендовано Спілкою онкоурологів України

Сучасний розвиток медицини передбачає постійне удосконалення заходів з діагностики, лікування та профілактики захворювань з урахуванням вимог доказової медицини. Система стандартизації медичної допомоги орієнтована на розроблення медико-технологічних документів, які допомагають лікарю ефективно діяти в конкретних клінічних ситуаціях, уникаючи неефективних і помилкових втручань.

Протокол надання медичної допомоги хворим на рак нирки створено згідно з методикою, затвердженою наказом Міністерства охорони здоров'я України (МОЗ) № 751 від 28.09.2012 р. «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованим у Міністерстві юстиції України 29.11.2012 р. за № 2001/22313. Протокол розроблений на основі рекомендацій Європейської асоціації урологів «Рак нирки» та Національної онкологічної мережі США (NCCN). У протоколі зосереджено увагу на основних етапах надання медичної допомоги пацієнтам із раком нирки. При розробленні протоколу керувалися такими завданнями, як забезпечення якості, ефективності медичної допомоги та рівних можливостей доступу до неї пацієнтів з раком нирки, створення єдиних принципів здійснення профілактики, діагностики, лікування та реабілітації хворих, а також обґрунтування кадрового забезпечення та ресурсного оснащення закладу охорони здоров'я.

## I. Паспортна частина

### 1.1. Діагноз – нирковоклітинний рак (НКТ)

### 1.2. Шифр за міжнародною класифікацією хвороб X перегляду – C64

### 1.3. Призначення

Протокол призначений для лікарів загальної практики – сімейних лікарів, онкологів, гематологів, хірургів-онкологів, радіологів, лікарів з променевої терапії, лікарів, що провадять господарську діяльність з медичної практики як фізичні особи-підприємці, керівників закладів охорони здоров'я різних форм власності та підпорядкування, організаторів охорони здоров'я.

### 1.4. Мета

Визначення комплексу заходів з раннього та своєчасного виявлення, діагностики та лікування НКТ, а також медичної допомоги після закінчення спеціального лікування пацієнтам старшим 18 років.

## II. Загальна частина

Діагноз рак нирки встановлюється в медичних закладах на основі ультразвукового дослідження (УЗД), спіральної комп'ютерної томографії (СКТ), магнітно-резонансної томографії (МРТ), результатів гістологічного (цитологічного) дослідження біоптату та/або на основі морфологічного дослідження післяопераційного матеріалу. Перед початком спеціального лікування необхідне всебічне обстеження з метою правильного встановлення ознак росту злоякісної пухлини, стадії захворювання.

Лікарі загальної практики – сімейні лікарі відіграють ключову роль в організації раннього (своечасного) виявлення безсимптомного раку, заохоченні населення до профілактичних обстежень, сприянні виконанню усіх рекомендацій фахівців онкологічного профілю під час протипухлинного лікування. Саме на них покладається відповідальність у забезпеченні належної паліативної допомоги пацієнтам, які виявляють бажання перебувати вдома у термінальній стадії захворювання. Істотну допомогу в роботі лікаря загальної практики – сімейного лікаря надають фельдшери та медсестри за фахом «Медсестринство в онкології».

## III. Основна частина

### 3.1. Первинна медична допомога

Положення протоколу	Обґрунтування	Дії лікаря
1. Профілактика	Етіологічні фактори ризику розвитку НКТ включають куріння, ожиріння, підвищений артеріальний тиск і, можливо, цукровий діабет. Наявність раку нирки в анамнезі у родичів першого ступеня споріднення також асоціюється з підвищеним ризиком розвитку НКТ. Роль дієти і контакту з канцерогенами у розвитку НКТ не доведена. Помірне вживання алкоголю має захисний ефект з поки не відомих причин. Ефективна профілактика включає уникнення куріння й ожиріння	<b>Обов'язкові</b> 1. Ведення лікарем загальної практики – сімейним лікарем реєстру населення 2. Надання населенню інформації щодо факторів ризику захворювання на рак нирки
2. Діагностика а) скарг немає	Більшість пухлин нирки протягом тривалого часу не мають клінічних проявів і не пальпуються. Близько 50% усіх випадків НКТ виявляють принагідно за допомогою неінвазивних методів візуалізації, під час діагностичного пошуку з приводу неспецифічних для НКТ симптомів	<b>Обов'язкові</b> 1. Надання населенню інформації щодо факторів ризику захворювання на рак нирки 2. З метою покращення амбулаторно-поліклінічної допомоги населенню та раннього виявлення хворих на рак нирки доцільно проводити щорічну диспансеризацію з обов'язковим включенням УЗД нирок
б) скарги наявні	Класична тріада клінічних симптомів (біль, макрогематурія, новоутворення, що пальпується) в теперішній час зустрічається в 6-10% хворих. Серед місцевих проявів хворі найчастіше відмічають біль і гематурію. Третій симптом (пухлина, що пальпується) на момент встановлення діагнозу позитивний у 12-15% випадків. Паранеопластичні синдроми виявляють приблизно у 30% пацієнтів із симптомним НКТ. Артеріальна гіпертензія наявна у 15% пацієнтів	<b>Обов'язкові</b> 1. Збір скарг і даних анамнезу, спрямованих на виявлення тривожних симптомів 2. Фізикальне обстеження 3. УЗД нирок <b>Бажані</b> 1. Усі пацієнти зі скаргами на біль у попереку та гематурію мають бути направлені до спеціаліста – онкоуролога, уролога 2. Пацієнти з підвищеним артеріальним тиском, що не коригується гіпотензивними препаратами, мають бути направлені на УЗД нирок і надиркових залоз

Положення протоколу	Обґрунтування	Дії лікаря
3. Лікування	Спеціалізована допомога онкологічним хворим здійснюється винятково в спеціалізованому онкологічному чи урологічному закладі. Проведення імунно- чи таргетної терапії в амбулаторних умовах продовжується згідно з рекомендаціями фахівця спеціалізованого закладу	<b>Обов'язкові</b> Під час обстеження та спеціального лікування лікар загальної практики має сприяти виконанню пацієнтом усіх рекомендацій онкологів, урологів та інших фахівців із спеціалізованого онкологічного чи урологічного закладу
4. Подальше спостереження – диспансеризація	Пацієнти без ознак злоякісного новоутворення після спеціального лікування перебувають на обліку в онколога, уролога, лікаря загальної практики – сімейної медицини, який сприяє виконанню пацієнтом усіх рекомендацій урологів, онкологів та інших фахівців зі спеціалізованого онкологічного чи урологічного закладу. Частота післяопераційного спостереження має бути індивідуальною для кожного конкретного хворого та базуватись на належності пацієнта до певної групи ризику виникнення місцевого або системного рецидиву. Пацієнти з прогресуванням захворювання після спеціального лікування мають отримувати адекватне знеболювання та паліативну медичну допомогу, симптоматичне лікування	<b>Обов'язкові</b> 1. Наявність амбулаторної карти та плану диспансерного нагляду 2. Надання інформації пацієнтам, які перенесли спеціальне лікування, щодо можливих віддалених побічних ефектів лікування, необхідності проведення періодичних обстежень у зв'язку з високою небезпекою виникнення рецидиву або іншої пухлини 3. Надання рекомендацій щодо способу життя, режиму харчування та фізичних навантажень 4. Динамічне спостереження за станом пацієнта на основі даних анамнезу та фізикального обстеження <b>Бажані</b> Навчання навичок комунікації з онкологічними хворими під час курсів підвищення кваліфікації на базі онкологічного диспансеру або центру, спостереження хворого, розроблене на основі рекомендацій психологів

### 3.2. Вторинна (спеціалізована) медична допомога

Положення протоколу	Обґрунтування	Дії лікаря
1. Діагностика Пацієнти проходять обстеження за направленням сімейного лікаря або при самозверненні. Пацієнти, у яких за результатами досліджень запідозрено рак нирки, мають бути направлені до закладу високоспеціалізованої медичної допомоги для подальшого обстеження та проведення спеціального лікування	Спеціалізована допомога онкологічним хворим здійснюється винятково в спеціалізованому онкологічному чи урологічному закладі. Діагностика передбачає чітке встановлення стадії захворювання, визначення загального стану пацієнта та виявлення протипоказань до оперативного лікування з боку суміжних органів і систем	<b>Обов'язкові</b> 1. Збір скарг і даних анамнезу 2. Фізикальне обстеження 3. Лабораторне дослідження крові (загальний, біохімічний аналіз крові, коагулограма, HbSag, RW) та загальний аналіз сечі 4. УЗД органів червоної порожнини, заочеревинного простору та малого таза 5. Електрокардіографія (ЕКГ) 6. Фіброскопія гастроудоденоскопія (ФЕГДС) <b>Бажані</b> 1. СКТ органів грудної, червоної порожнини, заочеревинного простору та малого таза із внутрішньовенним болюсним введенням контрастної речовини 2. Консультації суміжних спеціалістів за необхідності
2. Догоспітальний етап	Визначення тактики лікування після повного обстеження хворого	<b>Обов'язкові</b> Повне догоспітальне обстеження хворого, якщо не було виконано при амбулаторній діагностиці
3. Госпіталізація	Стаціонарне лікування відповідно до симптоматики	<b>Обов'язкові</b> За наявності гематурії з метою зупинки кровотечі показане проведення гемостатичної терапії
4. Лікування	Лікування виниклих ускладнень	<b>Обов'язкові</b> При гемотампонаді сечового міхура – накладання цистостоми чи встановлення уретрального катетера та її усунення
5. Виписка з рекомендаціями на післягоспітальний період	Проведення подальшої терапії та симптоматичного лікування	<b>Критерії виписки</b> 1. Завершення обсягу запланованого лікування 2. Відсутність ускладнень тяжкого ступеня 3. Надання рекомендацій стосовно подальшої тактики лікування 4. Оформлення виписки
6. Амбулаторне лікування	Проведення імунно- чи таргетної терапії в амбулаторних умовах продовжується згідно з рекомендаціями лікаря спеціалізованого закладу Психологічна реабілітація	<b>Обов'язкові</b> 1. Контроль виконання рекомендацій лікаря спеціалізованого закладу 2. Контрольне УЗД органів червоної порожнини, заочеревинного простору та малого таза 3. Рентгенографія органів грудної порожнини
7. Реабілітація	Психологічна реабілітація Санаторно-курортне лікування (за винятком фізичних методів лікування)	Санаторно-курортне лікування мінеральними водами при стабільному стані пацієнта після завершення лікування в місцевих санаторіях загального профілю
8. Диспансерне спостереження, включаючи рекомендації щодо харчування, режиму праці, фізичної активності та санаторно-курортного лікування	Див. 4.6. Диспансерне спостереження	



## 3.2.1. Вторинна (не онкологічна, не урологічна) медична допомога

Положення протоколу	Обґрунтування	Дії лікаря
1. Діагностика	Паранеопластичний синдром, який має місце у 30% пацієнтів, характеризується гіпертензією, кахексією, втратою маси тіла, гіпертермією, нейроміопатією, амілоїдозом, анемією, порушенням функції печінки, гіперкальціємією, поліцитемією. Поява вищевказаних симптомів може бути єдиною ранньою ознакою НКР. Біль у попереку та гематурія можуть вказувати на наявність раку нирки	<b>Обов'язкові</b> Усі пацієнти зі скаргами на біль в попереку, гематурію мають бути направлені до спеціаліста – онкоуролога, уролога
2. Лікування	Спеціалізована допомога онкологічним хворим здійснюється винятково в спеціалізованому онкологічному чи урологічному закладі	Подальше лікування у спеціалізованому закладі після повного одужання від основного захворювання

## 3.3. Третинна (онкологічна, урологічна) медична допомога

Положення протоколу	Обґрунтування	Дії лікаря
1. Діагностика	Діагностика передбачає чітке встановлення стадії захворювання, визначення загального стану хворого, показань і протипоказань до виду лікування з урахуванням загального соматичного стану пацієнта	<b>Обов'язкові</b> (якщо не виконано раніше) 1. Збір скарг та даних анамнезу 2. Фізикальне обстеження 3. Лабораторне дослідження крові (загальний, біохімічний аналіз крові, коагулограма, HbSag, RW) та загальний аналіз сечі 4. ЕКГ 5. ФЕГДС 6. СКТ органів грудної, черевної порожнин, заочеревинного простору та малого таза із внутрішньовенним болюсним введенням контрастної речовини 7. Визначення об'єму функціонуючої паренхіми нирки 8. Нефрометрія за NCIU для визначення показань до виду оперативного втручання <b>За показаннями</b> 1. Динамічна нефросцинтиграфія 2. МРТ головного мозку 3. Остеосцинтиграфія 4. Ангіографія 5. Пункційна біопсія пухлини 6. Фіброколоноскопія (ФКС) 7. Екскреторна урографія 8. МРТ органів черевної порожнини та заочеревинного простору 9. Консультації суміжних спеціалістів
2. Догоспітальний етап	Визначення подальшої тактики лікування після повного обстеження хворого здійснюється консилиумом у складі онколога, хіміотерапевта та променевого терапевта	<b>Обов'язкові</b> Повне догоспітальне обстеження хворого (якщо не було виконане при діагностиці)
3. Госпіталізація	Рак нирки не чутливий до променевої чи хіміотерапії, тому єдиним радикальним методом лікування раку нирки є хірургічний. Симптоматична променева терапія використовується з метою зменшення болювого синдрому у пацієнтів із неоперабельними кістковими метастазами чи метастазами в головному мозку, які не реагують на проведену консервативну терапію. Хіміотерапія як монотерапія у хворих на метастатичний НКР не є ефективним методом лікування. Таргетна терапія та імунотерапія показали переваги у лікуванні метастатичного раку нирки	<b>У відділення хірургічного профілю</b> з метою • проведення хірургічного видалення пухлини чи метастазів <b>У відділення терапевтичного профілю</b> з метою • проведення паліативної дистанційної променевої терапії на метастатичні вогнища (в кістках чи головному мозку); • проведення таргетної терапії або імунотерапії
4. Лікування (в тому числі й амбулаторне)	Перевага віддається резекції нирки у всіх випадках, коли нирку можна зберегти. Онкологічна ефективність резекції нирки аналогічна нефректомії. Нефректомія призводить до розвитку хронічної ниркової недостатності відразу після операції у 26%, а через 10 років – у 50% пацієнтів. Лапароскопічний метод видалення пухлини є менш травматичним порівняно з відкритою операцією, однак визнаним недоліком є триваліший час теплової ішемії. Показанням до використання малоінвазивних методів лікування (черезшкірна абляція) є маленькі, випадково виявлені пухлини кіркового шару у пацієнтів похилого віку	<b>Методи лікування</b> <b>а) хірургічні</b> • відкрита чи лапароскопічна резекція нирки • відкрита чи лапароскопічна нефректомія • видалення локального рецидиву чи солітарного метастаза <b>б) променева терапія</b> • паліативна дистанційна променева терапія на метастатичні вогнища в кістках чи головному мозку <b>в) консервативне лікування</b> • системна терапія • симптоматична терапія
5. Виписка з рекомендаціями на післягоспітальний період	Спостереження онколога, уролога, сімейного лікаря за місцем проживання Рекомендації щодо уникнення надмірного фізичного навантаження Проведення подальшої терапії чи симптоматичного лікування за місцем проживання	<b>Критерії виписки</b> 1. Завершення обсягу запланованого лікування 2. Відсутність ускладнень тяжкого ступеня 3. Надання рекомендацій стосовно подальшої тактики лікування 4. Оформлення виписки
6. Реабілітація	Психологічна реабілітація	Санаторно-курортне лікування при стабільному стані пацієнта після завершення лікування в місцевих санаторіях загального профілю (за винятком фізичних методів лікування)
7. Диспансерне спостереження, включаючи рекомендації щодо харчування, режиму праці, фізичної активності та санаторно-курортного лікування	Див. 4.6. Диспансерне спостереження	

Клінічний маршрут хворих на рак нирки для установ, що надають третинну (онкологічну, урологічну) медичну допомогу, подано на рисунку 4.1.

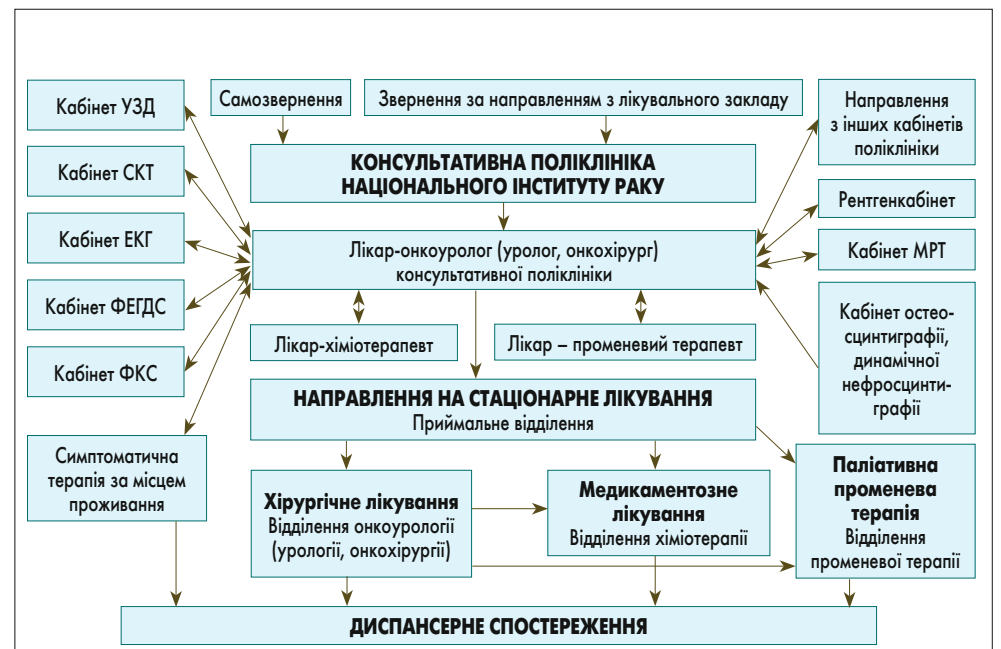


Рис. 4.1. Клінічний маршрут хворого на рак нирки

## 3.4. Екстрена медична допомога

Положення протоколу	Обґрунтування	Дії лікаря
1. Діагностика	Спрямована на чітке встановлення причини погіршення стану	<b>Обов'язкові</b> 1. Збір скарг і даних анамнезу 2. Фізикальне обстеження 3. УЗД органів черевної порожнини, заочеревинного простору та малого таза 4. ЕКГ 5. СКТ органів грудної, черевної порожнин, заочеревинного простору та малого таза із внутрішньовенним контрастуванням 6. Консультація суміжних спеціалістів
2. Лікування	Надання невідкладної медичної допомоги	<b>Обов'язкові</b> 1. При макрогематурії – усунення тампонади сечового міхура, гемостатична терапія 2. Встановлення пункційної нефростоми при уретерогідронефрозі, вираженому болювому синдромі внаслідок блоку нирки
3. Виписка з рекомендаціями на післягоспітальний період	Подальше лікування в спеціалізованому закладі	<b>Критерії виписки</b> 1. Завершення обсягу запланованого лікування 2. Відсутність ускладнень тяжкого ступеня 3. Надання рекомендацій стосовно подальшої тактики лікування 4. Оформлення виписки

## IV. Опис етапів медичної допомоги

## 4.1. Перелік обов'язкових обстежень, з якими пацієнт має прийти до закладу третинного рівня надання медичної допомоги

- Лабораторне дослідження крові (загальний аналіз крові із лейкоцитарною формулою, біохімічний аналіз крові – рівень сечовини, креатиніну, загального білка, білірубіну, глюкози, електролітів; коагулограма, HbSag, RW), загальний аналіз сечі.
- ЕКГ.
- ФЕГДС.
- СКТ органів грудної, черевної порожнин, заочеревинного простору та малого таза із внутрішньовенним контрастуванням.

## 4.2. Перелік обстежень, які виконуються за показаннями

- ФКС – при скаргах з боку шлунково-кишкового тракту або підозрі на його залучення в пухлинний процес.
- Динамічна нефросцинтиграфія проводиться для визначення окремої функції кожної нирки з метою встановлення ймовірності виникнення ниркової недостатності в післяопераційний період.
- Екскреторна урографія показана хворим із проявами макрогематурії для диференційної діагностики від папілярних новоутворень верхніх сечових шляхів.
- МРТ нирок, сечових шляхів, органів черевної порожнини показана при підозрі на пухлинний тромбоз нижньої порожнистої вени, для уточнення діагнозу при підозрі на уротеліальний рак верхніх сечових шляхів; головного мозку – при наявності неврологічної симптоматики.
- МРТ показана пацієнтам з алергією на контрастну речовину, що застосовується для підсилення при комп'ютерній томографії (КТ), і вагітним без порушення функції нирок.
- Остеосцинтиграфія обов'язково проводиться при наявності болю в кістках та підвищенні вмісту лужної фосфатази в сироватці крові.
- Біопсія пухлини нирки з метою верифікації діагнозу показана при пухлинах діаметром до 3 см з високою ймовірністю доброякісності або у разі відмови хворого від оперативного втручання з метою верифікації діагнозу та проведення нехірургічного лікування.

## 4.2.1. Рекомендації щодо діагностичної оцінки НКР

- Контрастна мультипараметрична мультиспіральна КТ органів грудної та черевної порожнини рекомендована для проведення діагностики та стадіювання НКР.
- Слід використовувати МРТ для оцінювання ураження вен пухлинними тромбами з метою зменшення променевого навантаження або у разі неможливості застосування контрастного підсилення при КТ.
- Необхідно застосовувати неіонізуючі методи, переважно контрастне УЗД, для динамічного спостереження за пухлинами невеликого розміру, пухлинними тромбами та диференціації незрозумілих утворень у нирках.
- Сканування кісток скелета та позитронно-емісійну комп'ютерну томографію (ПЕТ-КТ) не рекомендується проводити рутинно з метою стадіювання НКР.

Продовження на стор. 40.



# Протокол надання медичної допомоги хворим на рак нирки

Рекомендовано Спілкою онкоурологів України

Продовження. Початок на стор. 38.

5. Біопсію пухлини нирки рекомендується виконувати перед проведенням абляції пухлини і системної терапії при відсутності раніше отриманих патогістологічних даних.

6. Черезшкірна біопсія рекомендується пацієнтам, які перебувають під активним спостереженням.

7. Черезшкірну біопсію пухлини нирки слід проводити під контролем коаксіальної техніки.

8. Проведення біопсії кіст нирки не рекомендовано.

9. Для гістологічної верифікації солідних пухлин нирок слід використовувати тонко-голкову біопсію. Застосування аспіраційної біопсії не доцільне.

## 4.3. Лікування

### 4.3.1. Лікування локалізованого раку нирки

Більшість популяційних аналізів показують значно нижчу канцерспецифічну смертність пацієнтів, яких лікують хірургічним методом, ніж нехірургічними методами.

За даними клінічних досліджень, резекція нирки забезпечує кращі онкологічні та функціональні результати, ніж радикальна нефректомія, незважаючи на обраний хірургічний доступ. У разі застосування вищезгаданих методик не виявлено статистично достовірної різниці щодо рівня канцерспецифічної виживаності.

#### 4.3.1.1. Загальні зауваження щодо ведення локалізованого раку нирки

1. Загальна виживаність після резекції нирки зрівняна з такою після радикальної нефректомії на стадії c/pT1 НКР.

2. Виконання іпсилатеральної адреналектомії під час резекції нирки чи нефректомії не рекомендоване пацієнтам без клінічних ознак інвазії в надниркову залозу, позаяк не впливає на виживаність, однак її варто проводити при пухлині верхнього сегмента.

3. У пацієнтів із високим ризиком слід виконувати регіонарну лімфаденектомію, оскільки вона має клінічні переваги.

4. У хворих на НКР з масивною гематурією чи боєм у попереку, в яких пухлина є неоперабельною, емболізація може бути корисною як паліативний метод лікування.

5. Після лапароскопічної радикальної нефректомії смертність нижча, ніж після відкритої нефректомії.

6. Лапароскопічна та відкрита радикальна нефректомія характеризуються зрівняними ранніми онкологічними результатами при пухлинах T1-T2a.

7. Резекція нирки може бути виконана відкритим, лапароскопічним чи робот-асистованим методом залежно від досвіду хірурга.

8. Резекція нирки може супроводжуватися вищим відсотком позитивного краю, ніж радикальна нефректомія.

9. У більшості хворих, які перебувають під активним спостереженням, динаміка росту малих пухлин нирки низька, а прогресування до метастатичного захворювання відбувається рідко (1-2%).

10. Не можна зробити однозначних висновків щодо смертності та онкологічних результатів криоабляції та радіочастотної абляції при НКР. Дослідження низької якості свідчать про вищу частоту виникнення місцевих рецидивів при використанні термоабляції порівняно з резекцією нирки.

#### 4.3.1.2. Рекомендації щодо лікування локалізованого раку нирки

1. Пацієнтам з локалізованим НКР слід рекомендувати хірургічне лікування.

2. Резекція нирки має пріоритет перед радикальною нефректомією у хворих на НКР стадії T1.

3. Показання до резекції нирки чи нефректомії мають базуватися на даних нефрометрії за NCIU (визначенні частки функціонуючої паренхіми нирки та локалізації пухлини).

4. Виконання резекції нирки показане при наявності понад 55% функціонуючої паренхіми нирки на боці ураження.

5. Проведення протягом 2-3 міс неoad'ювантної таргетної терапії дозволяє зменшити розмір пухлини, збільшити об'єм функціонуючої паренхіми нирки на боці ураження та виконати резекцію.

6. Резекція нирки без ішемії або з локальною ішемією покращує функціональні результати порівняно з такими при центральній ішемії нирки.

7. Не слід виконувати іпсилатеральну адреналектомію, якщо немає клінічних ознак інвазії в надниркову залозу, проте з метою запобігання виникненню локального рецидиву її проведення обґрунтоване при локалізації пухлини у верхньому сегменті нирки.

8. Пацієнтам із несприятливим клінічним прогнозом, у тому числі з пухлинами великих розмірів, рекомендують розширену лімфаденектомію.

9. Хворим на НКР з масивною гематурією чи боєм у попереку, у яких пухлина є неоперабельною, пропонують емболізацію.

10. Пацієнтам із пухлинами стадії T2 чи місцево-поширеними пухлинами, яким не може бути виконана резекція нирки за даними нефрометрії за NCIU, рекомендують лапароскопічну радикальну нефректомію.

11. Не слід виконувати малоінвазивну радикальну нефректомію хворим зі стадією T1, яким можна провести резекцію нирки будь-яким способом, включаючи відкритий.

12. Не слід виконувати малоінвазивну хірургічну операцію, якщо такий підхід може погіршити онкологічні, функціональні та післяопераційні результати.

13. При малих пухлинах нирки у хворих старшого віку та/або з вираженою супутньою патологією рекомендовані активне спостереження, радіочастотна абляція чи криоабляція.

14. Якщо пропонуються радіочастотна абляція, криоабляція чи активне спостереження, слід повідомити пацієнта про вищий ризик місцевого рецидиву та/або прогресування захворювання.

### 4.3.2. Лікування місцево-поширеного НКР

Крім зауважень і рекомендацій, викладених у розділі 4.3.1 для локалізованого НКР, додаткового висвітлення потребують методи лікування місцево-поширеного процесу.

#### 4.3.2.1. Загальні зауваження щодо ведення місцево-поширеного раку нирки

1. У хворих на місцево-поширений НКР з клінічно збільшеними лімфатичними вузлами не доведено користі для виживаності виконання лімфаденектомії, однак її проведення надає інформацію для стадіювання захворювання.

2. Враховуючи дані досліджень із доказовою базою, проведення нефректомії з тромбектомією при неметастатичному НКР може бути корисним.

3. Емболізація пухлини та встановлення венозних фільтрів не покращують результати лікування.

4. Ад'ювантне використання цитокінів не покращує виживаність хворих після нефректомії.

5. Після нефректомії у вибраних пацієнтів із високим ризиком в одному з двох доступних для ознайомлення досліджень призначення сунітинібу в ад'ювантному режимі покращувало безрецидивну виживаність, але не загальну виживаність.

6. Після нефректомії призначення сорафенібу, пазопанібу або акситинібу в ад'ювантному режимі не покращує безрецидивної та загальної виживаності.

#### 4.3.2.2. Рекомендації щодо лікування місцево-поширеного НКР

1. У пацієнтів з клінічно збільшеними лімфатичними вузлами лімфодисекція може бути виконана з метою покращення локального контролю та стадіювання захворювання.

2. Видалення пухлини нирки з тромбектомією показане у пацієнтів з неметастатичним НКР.

3. Не слід призначати сорафеніб, пазопаніб або акситиніб в ад'ювантному режимі.

4. Сунітиніб в ад'ювантному режимі не рекомендований хворим групи високого ризику згідно з настановами International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC)/Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) після видалення пухлини.

### 4.3.3. Лікування поширеного та метастатичного раку нирки

#### 4.3.3.1. Локальна терапія поширеного/метастатичного раку нирки

Циторедуктивна нефректомія як первинна процедура може бути використана при лікуванні пацієнтів із задовільним загальним станом, хорошим прогнозом за IMDC/MSKCC та іншими прогностичними факторами.

Циторедуктивна нефректомія все ще застосовується у лікуванні хворих на метастатичний НКР:

- з паліативною метою;
- при поодиноких метастазах у разі можливості виконання метастазектомії;
- у разі хорошої відповіді або стабілізації процесу після первинної системної терапії.

Проведення нефректомії підвищує ризик відкладення системної терапії внаслідок хірургічної травми, погіршення загального стану чи прогресування захворювання.

Крім того, деякі пацієнти не є кандидатами на циторедуктивну нефректомію, оскільки їх первинна пухлина вважається нерезектабельною.

Виконання циторедуктивної резекції нирки дозволяє зменшити об'єм пухлини, зберегти максимальну кількість функціонуючої паренхіми органа при мінімальній хірургічній травмі, що забезпечує зниження рівня ниркової недостатності та, як наслідок, — кращі результати системної терапії.

#### 4.3.3.1.1. Загальні зауваження щодо локальної терапії

##### поширеного/метастатичного раку нирки

1. Призначення сунітинібу перед нефректомією у хворих на метастатичний НКР із сумнівним прогнозом за IMDC/MSKCC дає можливість отримати перевагу щодо виживаності при аналізі вторинних кінцевих точок та визначити пацієнтів, резистентних до системної терапії.

2. Результати призначення тільки сунітинібу нічим не відрізняються від результатів негайної циторедуктивної нефректомії з подальшим прийомом сунітинібу у пацієнтів із сумнівним і поганим прогнозом за IMDC/MSKCC.

3. Циторедуктивна нефректомія у пацієнтів із симультанним видаленням одного метастаза чи олігометастазів покращує виживаність і відтермінує початок системної терапії.

4. Виконання циторедуктивної резекції у поєднанні із системною терапією підвищує виживаність без прогресування та загальну виживаність порівняно з циторедуктивною нефректомією.

5. Пацієнти із поганим прогнозом за IMDC/MSKCC ( $\geq 4$  факторів ризику) не отримують переваги від хірургічного лікування.

6. За винятком метастазів у головному мозку, та, можливо, в кістках, метастазектомія залишається оптимальним методом локальної терапії.

7. Результати ретроспективних порівняльних досліджень вказують на вищу ефективність повної метастазектомії у контексті загальної та канцерспецифічної виживаності, відтермінування призначення системної терапії.

8. Променева терапія на ділянку кісткових метастазів і метастазів у головному мозку при НКР значно полегшує локальні симптоми (наприклад, біль).

#### 4.3.3.1.2. Рекомендації щодо локального лікування

##### поширеного/метастатичного раку нирки

1. Не слід виконувати циторедуктивну резекцію чи нефректомію у хворих із поганим прогнозом за IMDC/MSKCC.

2. Не потрібно проводити негайну циторедуктивну резекцію чи нефректомію пацієнтам із сумнівним прогнозом за IMDC/MSKCC, які мають безсимптомну синхронну первинну пухлину та потребують системної терапії інгібітором фактора росту ендотелію судин (VEGFR) чи інгібітором тирозинкінази (ІТК).

3. У пацієнтів із сумнівним прогнозом за IMDC/MSKCC, які мають безсимптомну синхронну первинну пухлину і потребують системної терапії VEGFR-ІТК, слід розпочати системну терапію без циторедуктивної резекції чи нефректомії.



4. Потрібно обговорити можливу затримку виконання циторедуктивної резекції чи нефректомії під час терапії VEGFR-ІТК у пацієнтів із сумнівним прогнозом за ІМДС/MSKCC, які мають довготривалу стійку відповідь та/або мінімальне залишкове метастатичне ураження.

5. У пацієнтів із хорошим прогнозом і хорошими показниками, які не потребують системної терапії, слід провести негайну циторедуктивну резекцію чи нефректомію.

6. У пацієнтів з олігометастазами необхідно виконати негайну циторедуктивну резекцію чи нефректомію, якщо можна досягти повного видалення метастазів.

7. Для контролю місцевих симптомів слід запропонувати абляційну терапію, включаючи метастазектомію, пацієнтам із метастатичним захворюванням і сприятливими факторами, у яких досягне повне видалення пухлини.

8. При клінічно важливих метастазах у кістках або мозку для місцевого контролю та полегшення симптомів рекомендують стереотаксичну променевою терапію.

#### 4.3.3.2. Системна терапія (хіміотерапія, імунотерапія, вакцини)

У зв'язку з тим що НКР розвивається із проксимальних каналців збиральної системи, цей вид пухлини має високий рівень експресії гена множинної медикаментозної стійкості і його продукту Р-глікопротеїну. Це є причиною резистентності до більшості хіміопрепаратів.

##### 4.3.3.2.1. Загальні зауваження щодо системної терапії поширеного та метастатичного раку нирки

1. Монотерапію інтерлейкіном (ІЛ)-2 та інтерфероном (ІФН) не можна використовувати для лікування місцево-поширеного та метастатичного НКР у зв'язку з її значно нижчою ефективністю порівняно з таргетною терапією та інгібіторами контрольних точок.

2. Застосування ІФН у комбінації з бевацизумабом значно менш ефективне порівняно з таргетною терапією.

3. Використання комбінації пембролізумабу й акситинібу у первинних пацієнтів з метастатичним НКР будь-якої групи за ІМДС забезпечує кращі результати порівняно з сунітинібом.

4. Акситиніб може бути залишений як монотерапія у пацієнтів з метастатичним НКР за виражених проявів токсичності терапії пембролізумабом.

5. Монотерапія ніволумабом є первинним варіантом вибору після прогресування на фоні 1-ї або 2-ї ліній таргетної терапії.

6. Сунітиніб чи пазопаніб можуть бути використані як 1-ша лінія терапії у пацієнтів зі сприятливим і сумнівним прогнозом за ІМДС, котрі мають протипоказання до проведення терапії інгібіторами контрольних точок.

7. Кабозантиніб може бути використаний як 1-ша лінія терапії у пацієнтів із метастатичним НКР та сумнівним і поганим прогнозом за ІМДС, котрі мають протипоказання до проведення терапії інгібіторами контрольних точок.

8. Принципи вибору системної терапії підсумовані в таблицях 4.1 та 4.2.

##### 4.3.3.2.2. Рекомендації щодо системного лікування поширеного та метастатичного раку нирки

1. Хіміотерапія чи імунотерапія ІФН-альфа чи ІЛ-2 у хворих на метастатичний НКР неефективні.

2. Основні напрями системної терапії метастатичного НКР включають таргетну терапію та терапію інгібіторами контрольних точок або їх комбінацію.

Прогноз за ІМДС	Стандарт лікування	Альтернатива у пацієнтів, які мають протипоказання до терапії інгібіторами контрольних точок
Сприятливий	Пембролізумаб/акситиніб [1b]	Сунітиніб [1b] Пазопаніб* [1b]
Сумнівний і несприятливий	Пембролізумаб/акситиніб [1b]	Кабозантиніб [2a] Сунітиніб [1b] Пазопаніб [1b]

\*Пазопаніб лише для пацієнтів із проміжним ризиком; [1b] – базуються на результатах досліджень III фази; [2a] – базуються на результатах контрольованих досліджень II фази.

Попередня терапія	Стандарт лікування	Альтернатива
Інгібітори контрольних точок	Будь-яка терапія інгібіторами фактора росту ендотелію (VEGF), що не використовувалася до цього [4]	
ІТК	Кабозантиніб [1b] Ніволумаб [1b]	Акситиніб [2b]

[1b] – базуються на результатах досліджень III фази; [2b] – аналіз підгруп рандомізованого дослідження III фази; [4] – думка експерта.

##### 4.3.3.3. Таргетна терапія

При спорадичних формах світлоклітинного НКР відбувається інактивація фактора, індукваного гіпоксією (HIF), що призводить до експресії VEGF та фактора росту тромбоцитів (PDGF), які ініціюють неоангіогенез. Цей процес істотно впливає на розвиток і прогресування НКР. Деякі таргетні препарати схвалені для використання при метастатичному НКР у США, Європі й Україні: сорафеніб, сунітиніб, бевацизумаб + ІФН-альфа, пазопаніб, еверолімус та акситиніб.

Більшість оприлюднених клінічних досліджень стосувалися світлоклітинного варіанта НКР, тому немає чітких рекомендацій щодо несвітлоклітинних варіантів. У більшості досліджень, метою яких була подальша реєстрація схвалених таргетних агентів, хворих стратифікували за групами ризику відповідно до шкали MSKCC. З часу розроблення критеріїв Моцера в еру цитокінів ІМДС створено модель ризиків, що дає змогу точніше оцінити прогноз у пацієнтів із метастатичним НКР, які отримують лікування в еру таргетної терапії.

##### 4.3.3.3.1. ІТК

**Сорафеніб** – це пероральний мультикіназний інгібітор з активністю проти Raf-1 еррин/треонінкіназ, D-Raf, VEGFR-2, PDGFR, FLT-3 та c-KIT. У дослідженні III фази, в якому порівнювали ефективність сорафенібу та плацебо після невдалої імунотерапії, показано покращення виживаності без прогресування ( $p < 0,01$ ). Загальна виживаність покращилася у хворих, що перейшли з групи плацебо до групи сорафенібу. У хворих із попередньо не лікованим метастатичним НКР сорафеніб не був ефективнішим за ІФН-альфа. У кількох дослідженнях при рефрактерності до сунітинібу використовували сорафеніб як препарат для групи контролю проти акситинібу, довітинібу або темсіролімусу. У жодному з цих досліджень не показано переваги виживаності порівняно з сорафенібом.

**Сунітиніб** – пероральний ІТК, що має протипухлинну й антиангіогенну активність. У 2-й лінії монотерапії забезпечує часткову ефективність в 34-40% випадків і стабілізацію захворювання  $> 3$  міс у 27-29% пацієнтів з метастатичним НКР. Використання препарату в 1-й лінії монотерапії сприяло досягненню довшої безрецидивної виживаності порівняно з ІФН-альфа. Загальна виживаність була вищою для пацієнтів, що отримували сунітиніб впродовж 26,4 та 21,8 міс, незважаючи на кросовер (зміну групи лікування). У дослідженні EFECT використання сунітинібу в дозі 50 мг/день (4 тижні прийому/2 тижні без препарату) порівнювали з постійним безперервним застосуванням препарату в дозі 37,5 мг/добу у пацієнтів зі світлоклітинним варіантом метастатичного НКР. Середній час до прогресування захворювання в групі сунітинібу 50 мг був значно довшим, ніж в іншій групі (9,9 проти 7,1 міс відповідно). Не виявлено істотних відмінностей у загальній виживаності хворих (23,1 проти 23,5 міс;  $p = 0,615$ ). Токсичність була рівноцінна в обох групах. Через неістотний, але в цифровому значенні більший період до прогресування захворювання в першій групі автори рекомендували прийом сунітинібу в дозі 50 мг протягом 4 тижнів з перервою на 14 днів. Альтернативний режим – 2-тижневий прийом препарату з наступним тижнем без сунітинібу – застосовують у разі високої токсичності препарату.

**Пазопаніб** – пероральний інгібітор ангіогенезу. У дослідженні ефективності пазопаніб порівнювали з плацебо у пацієнтів з нелікованим метастатичним НКР і пацієнтів, що отримували цитокіни. Було відмічено значне покращення виживаності без прогресування та відповідь з боку пухлини на лікування пазопанібом. Медіана виживаності без прогресування у разі застосування пазопаніб порівняно з плацебо склала 9,2 проти 4,2 міс; 11,1 проти 2,8 міс у підгрупі нелікованих хворих; 7,4 проти 4,2 міс у підгрупі пацієнтів, яких раніше лікували цитокінами. За результатами дослідження, у якому порівнювали ефективність пазопаніб та сунітинібу (COMPARZ), пазопаніб визначено препаратом вибору 1-ї лінії терапії. Було показано, що пазопаніб не погіршував виживаності без прогресування та загальної виживаності пацієнтів порівняно з сунітинібом, також показники якості життя були кращими в групі пазопаніб. Препарати мають дещо різні профілі токсичності. В іншому дослідженні, у якому вивчали вибір пацієнтів (PISCES), з'ясовано, що хворі частіше надавали перевагу пазопаніб, ніж сунітинібу. Основним недоліком досліджень є те, що постійний прийом препарату (пазопаніб) порівнювався з переривчастим прийомом (сунітиніб).

**Акситиніб** – пероральний селективний інгібітор VEGFR-1, -2 та -3 другого покоління. Спочатку його досліджували як препарат 2-ї лінії терапії. У дослідженні AXIS (акситиніб проти сорафенібу у пацієнтів з метастатичним НКР із прогресуванням на тлі прийому цитокінів або таргетних препаратів) було показано, що довшу медіану виживаності без прогресування забезпечував акситиніб. Найбільша різниця цього показника була відмічена у пацієнтів після неуспішної терапії цитокінами. Для тих пацієнтів, у яких відбулося прогресування захворювання на тлі застосування сунітинібу, акситиніб забезпечував більшу виживаність без прогресування (4,8 проти 3,4 міс відповідно). Асоційована з прийомом акситинібу токсичність  $> 3$  ступеня проявлялася діареєю (в 11% осіб), гіпертензією (в 16%) та слабкістю (в 11%). Нудота спостерігалася в 32%, блювання – в 24%, астения – в 21% пацієнтів. Загальну виживаність оцінювали без кросоверу, при цьому статистично достовірної різниці між досліджуваними групами не виявлено.

Також акситиніб досліджувався як препарат 1-ї лінії терапії. У дослідженні акситинібу проти сорафенібу в 1-й лінії терапії нелікованого світлоклітинного метастатичного НКР різниці медіани виживаності без прогресування не було показано. За результатами цього дослідження акситиніб не був дозволений до використання як препарат 1-ї лінії терапії метастатичного НКР.

##### 4.3.3.3.2. Моноклональні антитіла до циркулюючого VEGF

**Бевацизумаб** – гуманізоване моноклональне антитіло. У дослідженні AVOREN порівнювали лікування комбінацією бевацизумабу та ІФН-альфа з монотерапією ІФН-альфа. Медіана загальної відповіді склала 31% в групі бевацизумабу + ІФН-альфа та 13% при використанні монотерапії ІФН-альфа ( $p < 0,0001$ ). Медіана виживаності без прогресування істотно збільшилась із 4,5 міс при терапії ІФН-альфа до 10,2 міс при використанні схеми бевацизумаб + ІФН-альфа ( $p < 0,0001$ ), але тільки в групі низького та проміжного ризику прогресування. Результати схожого порівняльного дослідження (CALGB90206) бевацизумабу + ІФН-альфа проти монотерапії ІФН-альфа свідчили про більшу медіану виживаності без прогресування для групи комбінованого лікування. Загальний рівень відповіді на терапію був також вищим для групи комбінованого лікування.

##### 4.3.3.3.3. Інгібітори мішені рапаміцину ссавців

**Еверолімус** – пероральний інгібітор мішені рапаміцину ссавців (mTOR). У дослідженні RECORD-1 порівнювали результати лікування еверолімусом + підтримуюча терапія з плацебо + підтримуюча терапія в тому ж режимі у пацієнтів, що раніше отримували терапію анти-VEGF-агентами. Медіана виживаності без прогресування склала 4,0 міс у групі еверолімусу та 1,9 міс у групі плацебо ( $p < 0,001$ ) і в фінальному аналізі була продовжена до 4,9 міс. У стратифікованому аналізі у пацієнтів, що отримували лише 1 ІТК, виживаність без прогресування дорівнювала 5,4 міс. У дослідженні RECORD-3 сунітинібу проти еверолімусу у нелікованих пацієнтів, що передбачало зміну лікування на сунітиніб або еверолімус при прогресуванні захворювання, виявлено більшу медіану виживаності без прогресування для 1-ї лінії лікування сунітинібом. Показники виживаності в послідовності сунітиніб-еверолімус високі, але остаточний аналіз ще не завершений.

##### 4.3.3.4. Імунотерапія інгібіторами контрольних точок

Блокада імунної контрольної точки моноклональними антитілами-мішенями та інгібуючого Т-клітинного рецептора PD-1 або цитотоксичного асоційованого

Продовження на стор. 42.



# Протокол надання медичної допомоги хворим на рак нирки

Рекомендовано Спілкою онкоурологів України

Продовження. Початок на стор. 38.

з Т-лімфоцитами антигену 4 (CTLA-4) спрямована на відновлення специфічного до пухлини Т-клітинного імунітету. Монотерапія інгібіторами контрольних точок була досліджена як терапія 2-ї та 3-ї ліній. У дослідженні ІІІ фази ніволумабу проти еверолімусу після однієї або двох ліній терапії, спрямованої на VEGF (CheckMate 025 NCT01668784), відмічено довшу загальну виживаність, кращу якість життя та меншу кількість побічних проявів 3-4 ступеня на користь ніволумабу. Ніволумаб забезпечує вищу загальну виживаність порівняно з еверолімусом (95% довірчий інтервал – ДІ – 0,57-0,93;  $p < 0,002$ ) у разі VEGF-рефрактерного НКР із медіаною 25,0 проти 19,6 міс при використанні еверолімусу (1b). У це дослідження були включені пацієнти, які отримали кілька ліній терапії, спрямованої на VEGF, і досягли хорошого результату, що сприяло початку широкого застосування інгібіторів контрольних точок. Учасниками дослідження були також 15% пацієнтів із поганим прогнозом за MSKCC. У них перевага ніволумабу отримана лише в контексті підвищення загальної виживаності. Сьогодні біомаркер PD-L1 не застосовується для відбору пацієнтів для цієї терапії.

У жодному клінічному дослідженні не доведено ефективність використання одного інгібітора контрольних точок у монорежимі для лікування первинних пацієнтів. У рандомізованому дослідженні ІІ фази, у якому порівнювали терапію атезоліумабом і сунітинібом, відношення ризиків становило 1,19 (95% ДІ 0,82-1,71), що не дозволило використовувати атезоліумаб як єдиний терапевтичний агент у 1-ї лінії, незважаючи на високий рівень відповіді у пацієнтів з позитивним біомаркером. Дані дослідження ІІ фази Keynote-427 для пемброліумабу свідчать про високий рівень відповіді – 38% (до 50% у пацієнтів з PD-L1+), проте виживаність без прогресування залишилась невисокою, на рівні 8,7 міс (95% ДІ 6,7-12,2). На підставі цих результатів та за відсутності даних рандомізованих досліджень ІІІ фази терапія інгібіторами контрольних точок у монорежимі не рекомендується як альтернатива терапії 1-ї лінії.

Дані щодо комбінованої терапії з використанням інгібіторів контрольних точок підсумовані в таблиці 4.3.

Дослідження	№	Досліджувані групи	Первинні точки	Групи ризику	ВБП Медіана (95% ДІ) ВР
KEYNOTE-426 NCT02853331	861	Пемброліумаб 200 мг (IV Q3W) + акситиніб 5 мг (PO BID) проти сунітинібу 50 мг (PO QD 4/2 тижні)	ВБП і ЗВ	IMDC Хороший 31% Сумнівний 56% Поганий 13% MSKCC Не визначений	Пемброліумаб + акситиніб 15,1 (12,6-17,7) Сунітиніб 11,1 (8,7-12,5) ВР 0,69 (95% ДІ 0,57-0,84); $p < 0,0001$
AVELIN 101 NCT 02684006	886	Авелумаб 10 мг/кг маси тіла (IV Q2W) + акситиніб 5 мг (PO BID) проти сунітинібу 50 мг (PO QD 4/2 тижні)	ВБП у групі PD-L1+ та ЗВ	IMDC Хороший 22% Сумнівний 62% Поганий 16% MSKCC Хороший 23% Сумнівний 66% Поганий 12%	(PD-L1+) Авелумаб + акситиніб 13,8 (11,1 – NE) Сунітиніб 7,2 (5,7-9,7) ВР 0,61 (95% ДІ 0,475-0,790); $p < 0,0001$
motion 151 NCT02420821	915	Атезоліумаб 1200 мг IV + бевацизумаб 15 мг/кг IV в 1-й та 22-й дні кожного 42-денного циклу проти сунітинібу 50 мг (PO QD 4/2 тижні)	ВБП у групі PD-L1+ та ЗВ	IMDC Не визначений MSKCC Хороший 20% Сумнівний 70% Поганий 10%	(PD-L1+) Атезоліумаб + бевацизумаб 11,2 (8,9-15,0) Сунітиніб 7,7 (6,8-9,7) ВР 0,74 (95% ДІ 0,57-0,96); $p = 0,02$
checkmate 214 NCT02231749	1096	Ніволумаб 3 мг/кг + іпіліму-маб 1 мг/кг (IV Q3W) 4 дози потім ніволумаб 3 мг/кг (IV Q2W) проти сунітинібу 50 мг (PO QD 4/2 тижні)	ВБП і ЗВ у групах сумнівного та поганого прогнозу за IMDC	IMDC Хороший 23% Сумнівний 61% Поганий 17% MSKCC Не визначений	(IMDC сумнівний/поганий) Ніволумаб + іпіліму-маб 11,8 (8,7-15,5) Сунітиніб 8,4 (7,0-10,8) ВР 0,82 (99,1% ДІ 0,64-1,05); $p = 0,03$

Q3W – через кожні 3 тижні; QD – 1 раз на день; BID – двічі на день; PO – перорально; IV – внутрішньовенно;  
ВБП – виживаність без прогресування; ЗВ – загальна виживаність; ВР – відношення ризиків; NE – не оцінюється.

Згідно з даними, представленими в таблиці 4.3, можна стверджувати, що оптимальною схемою терапії пацієнтів будь-якої групи за IMDC є комбінація пемброліумабу й акситинібу, що подовжує медіану виживаності без прогресування до 15,1 міс.

#### 4.3.3.5. Променева терапія

Симптоматична променева терапія використовується з метою зменшення болювого синдрому у пацієнтів із неоперабельними кістковими метастазами чи метастазами в головному мозку, які не реагують на проведену консервативну терапію (табл. 4.4).

Вид лікування	Загальна доза	Разова доза
Променева терапія при одиночному метастазі в хребці (одноразово)	8 Гр	8 Гр
Повторна променева терапія на ділянку кісткового вогнища (не менше 6 міс)	8 Гр (1 фракція) або 20 Гр (5 фракцій)	8 Гр 4 Гр
Променева терапія на олігометастатичне вогнище (менше 2 см)	Радіохірургія	Радіохірургія
Променева терапія на ділянку метастазів у головному мозку (множинних)	До 30 Гр (10 фракцій) або 20 Гр (5 фракцій)	3 Гр щоденно 4 Гр щоденно

Променева терапія на ділянку вогнищ у кістках чи головному мозку має супроводжуватися прийомом бісфосфонатів 1 раз на 28 днів.

#### Протипоказання:

- відсутність морфологічного підтвердження діагнозу;
- розпад пухлини з масивною кровотечею;
- загальні протипоказання до променевої терапії.

#### 4.4. Виписка з рекомендаціями після госпіталізації

При виписуванні пацієнта надається виписка з медичної карти стаціонарного хворого встановленої форми, яка містить інформацію про отримане лікування, особливості перебігу захворювання, рекомендації щодо подальшого лікування та спостереження.

Лікар має обов'язково оформити виписку із медичної карти амбулаторного (стаціонарного) хворого (форма № 027/о). Пацієнтам, які перенесли спеціальне лікування, слід надати інформацію про можливі віддалені побічні ефекти лікування, необхідність проведення періодичних обстежень відповідно до плану диспансеризації, рекомендації щодо способу життя, режиму харчування та фізичних навантажень.

#### 4.5. Алгоритм реабілітації

Положення протоколу	Обґрунтування	Дії лікаря
При виписуванні пацієнту надається виписка з медичної карти стаціонарного хворого встановленої форми, яка містить інформацію про отримане лікування, особливості перебігу захворювання, рекомендації щодо подальшого лікування, спостереження та реабілітації	1. Відсутність ускладнень терапії, що потребують лікування в стаціонарі 2. При необхідності – санаторно-курортне лікування мінеральними водами при стабільному стані пацієнта після завершення лікування в місцевих санаторіях загального профілю	<b>Обов'язкові</b> Психологічна реабілітація <b>Бажані</b> Надання рекомендацій та/або протипоказань щодо проведення санаторно-курортного лікування (враховуючи методи й обсяг лікування, стан хворого та результати його обстежень)

#### 4.6. Диспансерне спостереження

У зв'язку з небезпекою виникнення рецидиву та/або метастазів хворі на НКР підлягають диспансерному спостереженню з плановими оглядами в закладі спеціалізованої допомоги, у якому отримували лікування, або за місцем реєстрації.

Спостереження після радикального лікування НКР дає можливість онкологу, урологу моніторувати або виявляти:

- післяопераційні ускладнення;
- функцію нирок;
- локальний рецидив після резекції нирки або абляційної терапії;
- метастаз у контрлатеральній нирці;
- появу віддалених метастазів.

Післяопераційне спостереження додає важливу інформацію про перебіг НКР і має бути виконане урологом, який повинен чітко констатувати час рецидиву або розвитку метастазів. Післяопераційні ускладнення і функція нирок легко оцінюються на основі історії хвороби, скарг пацієнта, фізикального обстеження та визначення рівня креатиніну сироватки крові чи швидкості клубочкової фільтрації.

Динамічне спостереження має на меті насамперед визначити наявність місцевого рецидиву або метастазів на ранній стадії. При метастатичному захворюванні більше поширення пухлини може обмежити можливість хірургічного лікування, яке є стандартом при виявленні резектабельних, особливо солітарних метастазів. До того ж, рання діагностика рецидивів може позитивно вплинути на ефективність системної терапії, якщо пухлинне ураження незначно поширене.

Чутливість рентгенографії органів грудної порожнини для виявлення дрібних метастазів досить низька, а УЗД малоінформативне. Спостереження не повинно покладатися на ці методи візуалізації. При пухлинах із низьким ризиком інтервали спостереження мають бути адаптовані відносно дози опромінення та діагностичної користі. Для зменшення радіаційного опромінення може бути використана МРТ.

При пухлинах середнього або високого ризику рецидиву слід застосовувати КТ грудної клітки та черевної порожнини, незважаючи на значний ризик, пов'язаний з опроміненням, який необхідно враховувати при повторних КТ.

Динамічне спостереження має також включати клінічну оцінку функції нирок і серцево-судинної системи.

Позитронно-емісійна томографія і ПЕТ-КТ, а також остеосцинтиграфія скелета не є стандартними методами динамічного спостереження при НКР через обмежену специфічність і чутливість.

В останні роки були розроблені та перевірені на великих групах хворих післяопераційні прогностичні системи та номограми, що включають незалежні прогностичні фактори. Ці системи можуть бути більш точними в прогностичному відношенні, ніж класифікація TNM чи градація за Фурманом, для розрахунку виживаності при НКР. Вагомою ознакою номограм є можливість підрахунку точності прогнозу, що дає об'єктивну інформацію за всіма новими параметрами. Зараз розроблено декілька нових доопераційних номограм з високою точністю прогнозу, однак вони не рекомендуються як стандарт.

Американське товариство клінічної онкології запропонувало номограму, точність якої складає 86,3%. Суть визначення виживаності полягає в тому, що на номограмі проводиться перпендикулярна лінія від показника за кожним пунктом (T, N, M і т.д.) до відповідного показника балів. Перпендикулярна лінія, проведена від загальної суми балів, набраних за кожним пунктом, до показника виживаності буде відповідати виживаності у кожного конкретного хворого (рис. 4.2).



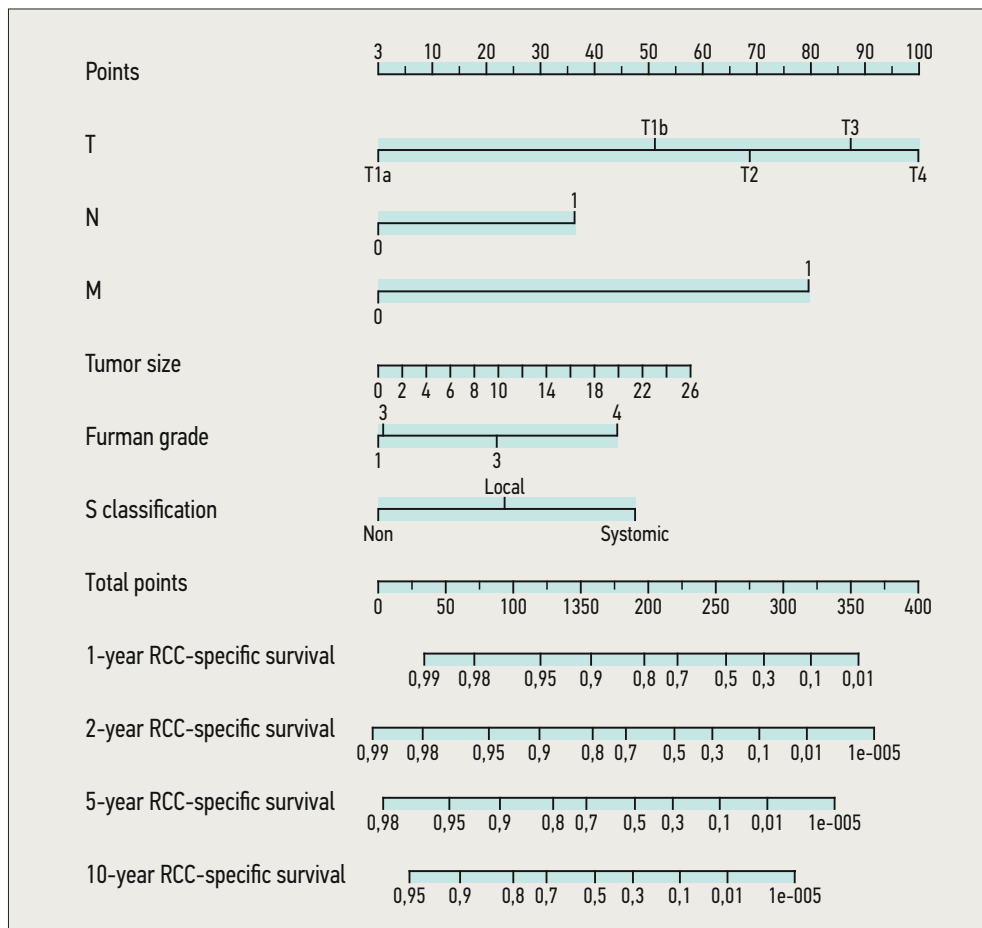


Рис. 4.2. Номограма визначення 1-, 2-, 5- та 10-річної виживаності хворих на НКР

T – первинна пухлина; N – метастази у регіонарних лімфатичних вузлах; M – віддалені метастази; Tumor size – розміри пухлини; Furman grade – градація ядра пухлинної клітини за Фурманом; S classification – клінічні симптоми: відсутні, локальні, системні.

Європейська асоціація урологів (EAU) пропонує номограми, подані в таблицях 4.5 та 4.6.

Параметр	Бали
<b>Розподіл згідно з первинною пухлиною – категорія T</b>	
T1a	0
pT1b	2
pT2	3
pT3-pT4	4
<b>Розмір пухлини</b>	
<10 см	0
>10 см	1
<b>Статус регіонарних лімфатичних вузлів</b>	
pNx/pNo	0
pN1-pN2	2
<b>Ступінь ядерної атипії</b>	
1-2	0
3	1
4	3
<b>Некрози пухлини</b>	
Немає	0
Наявні	1

Розрізняють групи низького (0-2 бали), проміжного (3-5 балів) і високого (>6 балів) ризику виникнення рецидиву.

Ризик	1 рік	3 роки	5 років	10 років
Низький	0,5	2,1	2,9	7,5
Проміжний	9,6	20,2	26,2	35,7
Високий	42,3	62,9	68,8	76,4

Алгоритм динамічного спостереження за пацієнтами після лікування НКР необхідний, але у ньому має бути врахований не лише профіль ризику пацієнта, а й ефективність лікування (табл. 4.7).

Групи ризику	Лікування	Тривалість спостереження						
		6 міс	1 рік	2 роки	3 роки	4 роки	5 років	Більше 5 років
Низький	Тільки НЕ/РН	УЗД	СКТ	УЗД	СКТ	УЗД	СКТ	Не проводиться
Проміжний	НЕ/РН/кріо/РЧА	СКТ	СКТ	СКТ	УЗД	СКТ	СКТ	СКТ 1 раз на 2 роки
Високий	НЕ/РН/кріо/РЧА	СКТ	СКТ	СКТ	СКТ	СКТ	СКТ	СКТ 1 раз на 2 роки

Кріо – кріотерапія; СКТ – спіральна комп'ютерна томографія органів грудної та черевної порожнини або МРТ; РН – резекція нирки; РЧА – радіочастотна абляція; НЕ – радикальна нефректомія; УЗД – ультразвукове дослідження черевної порожнини, нирок і ложа видаленої нирки.

Лікар, що здійснює спостереження, обов'язково має забезпечити ведення реєстраційної карти хворого на злоякісне новоутворення (форма №030-6/о) та відображати в ній заходи з диспансеризації. Основні схеми лікування пацієнтів із раком нирки подані на рисунках 4.3, 4.4.

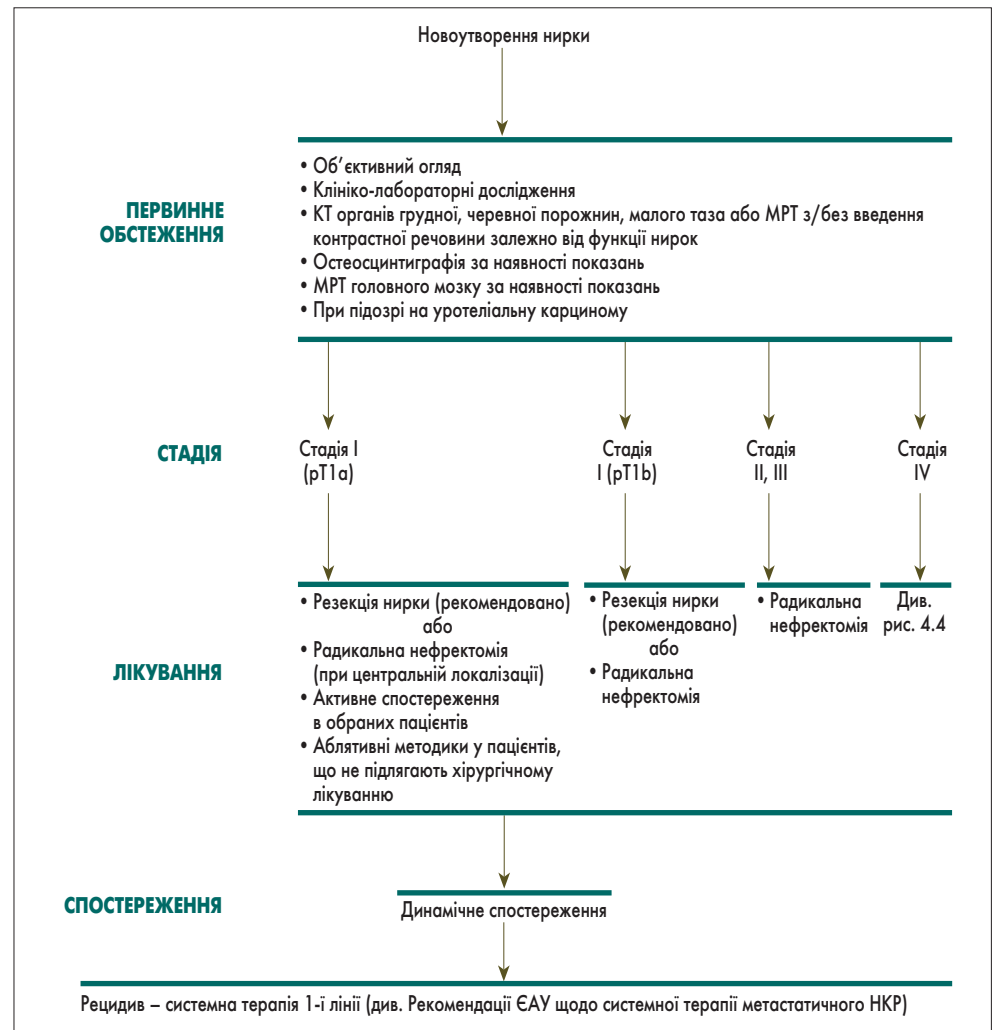


Рис. 4.3. Схема лікування хворих на рак нирки (I-III стадія)

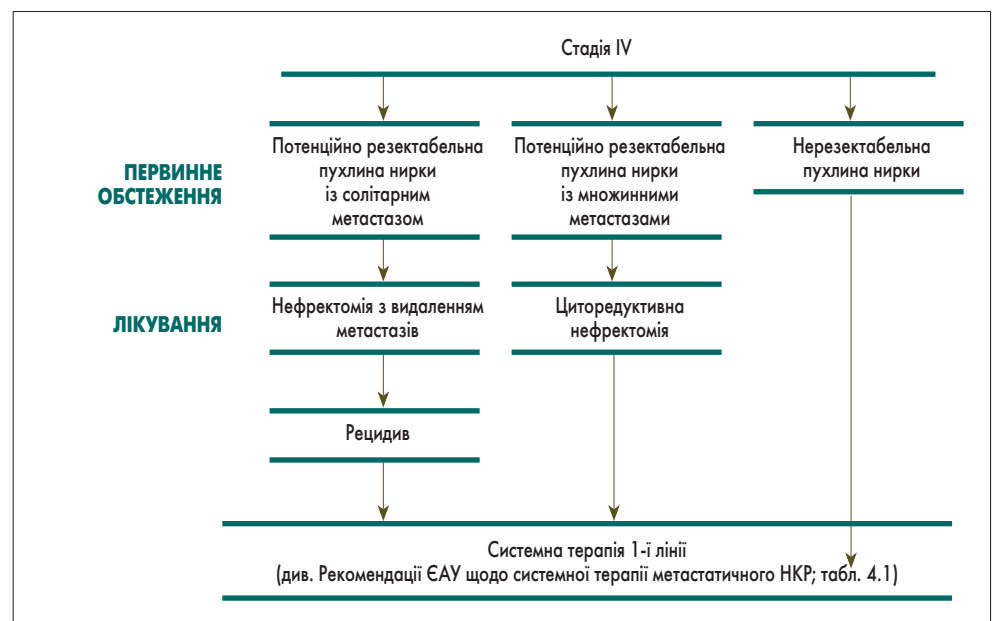


Рис. 4.4. Схема лікування хворих на рак нирки (IV стадія)

**V. Ресурсне забезпечення виконання протоколу**

При розробленні та застосуванні локального клінічного протоколу медичної допомоги (клінічного маршруту пацієнта) необхідно перевірити реєстрацію в Україні засобів матеріально-технічного забезпечення і відповідність призначення лікарських засобів Інструкції для медичного застосування лікарського засобу, затвердженій МОЗ України. Посилання на Державний реєстр лікарських засобів України: <http://www.drz.kiev.ua/>.

**VI. Індикатори якості медичної допомоги**

**6.1. Перелік індикаторів якості медичної допомоги**

1. Наявність у лікарів, які надають первинну медичну допомогу, локального протоколу ведення пацієнта з раком нирки.
2. Наявність у лікарів, які надають вторинну (спеціалізовану) медичну допомогу, локального протоколу ведення пацієнта з раком нирки.
3. Частка пацієнтів, для яких отримано інформацію про медичний стан протягом звітного періоду.
4. Частка випадків раку нирки, виявлених протягом звітного періоду, для яких діагноз підтверджено морфологічно.
5. Виживаність пацієнтів із раком нирки.

Підготовлено за матеріалами Протокол надання медичної допомоги хворим на рак нирки. Рекомендовано Спілкою онкоурологів України. – К.: ТОВ «Рекламна агенція «Медичні видання», 2021.

**Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Рак нирки». Затверджено наказом МОЗ України від 20.06.2022 р. № 1061.**

Повний текст протоколу: <https://www.dec.gov.ua/mtd/rak-nyrky>.



## КЛЮЧ ДО ТРИВАЛІШОГО ЖИТТЯ

## ВАШИХ ПАЦІЄНТІВ з мТНРГЗ\*:

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



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

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

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

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

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

Матеріал призначений виключно для фахівців сфери охорони здоров'я.

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

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

Якщо у Вас виникли питання з медичної інформації про продукцію компанії МСД, напишіть нам на [medinfo@merck.com](mailto:medinfo@merck.com).

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

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

UA-KEY-00271