



№ 4 (90) 2024 р.
10 200 примірників*
Передплатний індекс 37634



Онкологія

Гематологія

Хіміотерапія

Доктор медичних наук

Катерина Харченко

Онкогінекологія
в умовах війни:
можливості та обмеження
медичної допомоги в Україні

Читайте на сторінці 23

Кандидат медичних наук

Юрій Кондрацький

Застосування протоколу ERAS
у хірургічному лікуванні
онкологічних захворювань
верхніх відділів
шлунково-кишкового тракту

Читайте на сторінці 5

Конференція



Педіатрична онкогематологія:
нові парадигми лікування

Читайте на сторінці 10

Зарубіжні рекомендації

Стратифікація ризику
при проведенні скринінгу
колоноректального раку
та епіднагляду
після поліпектомії

Читайте на сторінці 12

Стандарт
медичної допомоги

Хронічний
больовий синдром
у дорослих і дітей

Читайте на сторінці 20

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 обінтузумаб + хлорамбуцил¹
(BP = 0.21 (95 % ДІ: 0.15-0.30), p<0.0001)

на **76%**
зниження ризику прогресування
або смерті при монотерапії КАЛКВЕНС
у пацієнтів з р/р ХЛЛ порівняно
зі схемою бендамустан + ритуксимаб²
BP = 0.24 (95 % ДІ: 0.16-0.38), p<0.0001



Висока селективність
щодо БТК з новим профілем
безпеки для пацієнта^{3,4}

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.
Фармакогруппа: Антинеопластичні засоби, Інгібітори протейнінази. Склад: діюча речовина: acalabrutinib; 1 тверда капсула містить акалабрутиніб 100 мг. Показання. Калквенс показаний як монотерапія або в комбінації з обінтузумабом 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 (≥ 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 (≥ 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 акалабрутиніб двічі на добу (що відповідає загальній добовій дозі 200 мг). Див. інформацію про дозування в інструкції для медичного застосування обінтузумабу. Інтервал між дозами повинен становити приблизно 12 годин. Терапію лікарським засобом Калквенс необхідно продовжувати до прогресування захворювання або виникнення неприйнятної 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 фармаконадгляд) 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

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



КОРЛІСА®

КАРФІЛЗОМІБ:

ПОДОВЖУЄ РЕМІСІЮ

ПІСЛЯ РЕЦИДИВУ МНОЖИННОЇ МІЄЛОМИ*

Корліса / Карфілзоміб ПОКАЗАННЯ

Лікарський засіб показаний для лікування дорослих пацієнтів з множинною мієломою, які:

отримали принаймні один попередній курс протипухлинної терапії, в комбінації з:

- даратумумабом та дексаметазоном
- леналідомідом та дексаметазоном
- або тільки з дексаметазоном



* Dittmarová MA, et al. Lancet Oncol 2016; 17:27–36. Місться на увазі що карфілзоміб у складі Корліса подовжує ремісію після рецидиву множинної мієломи.

Рестраційне посвідчення UA 20332/01/01. Назва МОЗ №1866 від 30.10.2023

Витяг з інструкції для медичного застосування лікарського засобу КОРЛІСА (CORLISA). Склад: діюча речовина: карфілзоміб; 1 флакон містить карфілзомібу 60 мг; допоміжні речовини: сульфобутиловий ефір бетаксуктатрію (сульфобутиловий ефір бета-циклодекстрину), кислота лимонна безводна, натрію гідроксид. **Лікарська форма.** Порошок для розчину для інфузій. Фармакологічна група: Протипухлинні засоби. Інші протипухлинні засоби. Інгібітори протеасом. Карфілзоміб. Код ATX L01XG02. **Клінічні характеристики.** **Показання.** Лікарський засіб показаний для лікування дорослих пацієнтів з множинною мієломою, які отримали принаймні один попередній курс протипухлинної терапії, в комбінації з даратумумабом та дексаметазоном, леналідомідом та дексаметазоном або тільки з дексаметазоном. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої допоміжної речовини. Протипоказано жінкам у період грудного вигодовування. У випадку застосування лікарського засобу Корліса® в комбінації з іншими лікарськими засобами див. також протипоказання у відповідних інструкціях для медичного застосування цих лікарських засобів. **Спосіб застосування та дози.** Терапію лікарським засобом Корліса® слід проводити під наглядом лікаря, який має досвід застосування протипухлинних препаратів. **Дозування.** Доза розраховується відповідно до площі поверхні тіла (ППТ) пацієнта. Пацієнти з ППТ більше 2 м² повинні отримувати дозу, розраховану для ППТ 2,2 м². Кортування дози не потрібне, якщо зміни маси тіла не перевищують 20%. Корліса® у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном. При застосуванні в комбінації з леналідомідом та дексаметазоном лікарський засіб вводять у вигляді 10-хвилинної внутрішньовенної інфузії протягом двох послідовних днів щотижня протягом трьох тижнів (дні 1, 2, 8, 9, 15 і 16), з наступною перервою протягом 12 днів (дні 17–28), як зазначено у таблиці 1. Кожен 28-денний період вважається одним циклом терапії. Початкова доза карфілзомібу становить 20 мг/м² (максимальна доза — 44 мг) у 112 дні першого циклу. Якщо пацієнт переносить початкову дозу, її слід збільшити до 27 мг/м² на 8 день першого циклу (максимальна доза — 60 мг). Починаючи з 13 циклу, введення карфілзомібу у 819 дні пропущується. Корліса® у комбінації з дексаметазоном. При застосуванні в комбінації з дексаметазоном лікарський засіб вводять у вигляді 30-хвилинної внутрішньовенної інфузії протягом двох послідовних днів щотижня протягом трьох тижнів (дні 1, 2, 8, 9, 15 і 16), з наступною перервою протягом 12 днів (дні 17–28), як зазначено у таблиці 2. Кожен 28-денний період вважається одним циклом терапії. Початкова доза карфілзомібу в 112 дні першого циклу становить 20 мг/м² (максимальна доза — 44 мг), якщо пацієнт переносить початкову дозу, її слід збільшити до 27 мг/м² на 8 день першого циклу (максимальна доза 123 мг). Лікування може тривати до прогресування захворювання або появи ознак непереносимості токсичності. **Побічні реакції.** Загальний огляд профілю безпеки препарату. Серйозні побічні реакції, які можуть виникнути під час лікування карфілзомібом, включають: серйозну нудотність, інфаркт міокарда, зупинку серця, ішемію міокарда, інтерстиціальну легочну хворобу, лімфомію, гострий респіраторний дистрес-синдром, гостру дилатану недостатність, легеневу гіпертензію, задихану, артеріальну гіпертензію, у тому числі гіпертензивний криз, гостру ниркову недостатність, синдром літкої пухлини, інфузійну реакцію, шлунково-кишкову кровотечу, внутрішньочерепний крововилив, легеневу кровотечу, реактивну вірусну гепатиту В, CO2E, тромботичну мікроангіопатію та ТТЛПГУС, інші побічні реакції. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Д-р Редді'с Лабораторієс Пвтд (Виробничий відділ – 7). Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Дільниця № Р1–Р9, Фаза – III, ВСЕЗ, Довада, Візакпатнам Дистрікт, Андра Прадеш, Індія. Інформація про лікарський засіб, призначена для медичних і фармацевтичних працівників. Перед призначенням ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: ТОВ «Др.Редді'с Лабораторієс», Столичне шосе, 103, оф. 11–А, м. Київ, Україна, 03131, тел. +38044923173. COR-12.06.2024-ONCO-7.1, ч. 1.

Роль інгібіторів протеасом другого покоління у подоланні рецидивів і рефрактерності при множинній мієломі: досвід застосування карфілзомібу

Множинна мієлома (ММ) залишається невиліковним захворюванням з неминучим розвитком рецидивів і рефрактерності до протипухлинної терапії. Впровадження новітніх лікарських засобів, зокрема, інгібіторів протеасом другого покоління, істотно розширило терапевтичні опції для пацієнтів з рецидивною / рефрактерною (р/р) формою ММ. На сателітному симпозиумі, який відбувся під час XIII Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Діагностика та лікування гематологічних захворювань», було розглянуто сучасні стратегії лікування р/рММ з особливим фокусом на застосуванні карфілзомібу. У рамках сателітного симпозиуму провідні українські експерти галузі онкогематології поділилися думками щодо нових інгібіторів протеасом у терапії р/рММ, зокрема, щодо клінічного досвіду застосування карфілзомібу та перспектив його ширшого впровадження у вітчизняну практику.



Завідувачка клініки хіміотерапії та онкогематології ДНП «Національний інститут раку» (м. Київ), доктор медичних наук, професор Ірина Анатоліївна Крячок представила доповідь «Сьогоднішні підходи до лікування хворих з р/рММ».

— ММ є другим за частотою гематологічним злоякісним новоутворенням у світі, що складає 10% від усіх онкогематологічних захворювань.

За епідеміологічними даними, кожна 132-га людина має ризик захворіти на ММ упродовж життя. Незважаючи на значний прогрес у лікуванні, близько 50% пацієнтів живуть приблизно 5 років після встановлення діагнозу. ММ переважно діагностується у людей похилого віку, при цьому лише до 20% випадків виявляються на ранній стадії, тоді як решта — на пізніших стадіях захворювання, що асоціюється з гіршим прогнозом.

Відповідно до сучасних даних, 5-річна загальна виживаність пацієнтів з ММ на сьогодні складає близько 56%. Поширеність захворювання зростає з віком, досягаючи піку у віковій групі 65-74 роки. Однак третина пацієнтів є старшими за 75 років. Ця вікова група особливо вразлива, оскільки характеризується наявністю коморбідних станів і зниженим функціональним статусом, що впливає на якість життя й ефективність терапії. Слід зазначити, що поширеність ММ і несприятливий прогноз є вищими в країнах з низьким і середнім рівнем доходу, до яких наразі належить Україна. Це пов'язано з обмеженою доступністю сучасних методів діагностики та лікування хворих на ММ.

Сьогодні існує широкий спектр опцій для першої лінії лікування пацієнтів з ММ. Вони включають інгібітори протеасом (бортезоміб), імуномодулятори (леналідомід), моноклональні антитіла (даратумумаб) у комбінації з дексаметазоном. В Україні доступна триплетна схема бортезоміб + леналідомід + дексаметазон (VRD), яку призначають при ММ згідно з міжнародними рекомендаціями. Для певної категорії пацієнтів, за умови фінансової спроможності, може бути запропонована схема з додаванням даратумумабу.

Важливим методом консолідації ремісії у пацієнтів з ММ залишається високодозова хіміотерапія з аутологічною трансплантацією гемопоетичних стовбурових клітин. Прикро, що в Україні значна частка пацієнтів, які є кандидатами на трансплантацію, не отримують її з різних причин. При пізніх рецидивах ММ пріоритетним напрямом є долучення пацієнтів до клінічних досліджень, що дозволяє отримати доступ до інноваційних лікарських засобів.

Відповідно до міжнародних настанов, при виборі терапії р/рММ важливо враховувати низку факторів, зокрема, номер рецидиву (перший, другий або наступний), попередні лінії терапії та рефрактерність до окремих препаратів (леналідоміду чи бортезомібу). Важливо враховувати, що на пізніх стадіях захворювання може розвиватися резистентність до трьох або більше класів протипухлинних агентів, що значно обмежує терапевтичні опції.

Згідно з рекомендаціями Європейської асоціації гематологів (ЕНА) та Європейського товариства медичної онкології (ESMO), терапевтичні опції для пацієнтів з р/рММ окрім традиційних схем на основі бортезомібу, леналідоміду та даратумумабу включають низку нових препаратів. Серед них особливе місце посідає карфілзоміб — інгібітор протеасом другого покоління. Так, відповідно до останніх настанов, для пацієнтів з рефрактерністю до леналідоміду рекомендовані схеми на основі помалідоміду. У разі збереженої чутливості до бортезомібу спектр терапевтичних опцій достатньо

широкий і включає комбінації на основі карфілзомібу, помалідоміду чи венетоклаксу з бортезомібом або леналідомідом.

Водночас варіабельність схем терапії для р/рММ є меншою порівняно з першою лінією. При другому й наступних рецидивах перевага надається залученню пацієнтів у клінічні дослідження, що дозволяє отримати доступ до інноваційних лікарських засобів. На жаль, в умовах воєнного стану проведення клінічних досліджень в Україні значно ускладнене, а пацієнти, включені у них до початку повномасштабного вторгнення, потребували релокації в інші центри.

Рекомендації Національної онкологічної мережі США (NCCN) передбачають стратифікацію пацієнтів з р/рММ на дві групи залежно від рефрактерності до бортезомібу або леналідоміду. Вибір схеми терапії ґрунтується на принципі повторного призначення препаратів, до яких збережена чутливість, з додаванням нових агентів. Водночас точне визначення рефрактерності до бортезомібу або леналідоміду при застосуванні комбінованих режимів може бути утрудненим. Розвиток рецидиву на фоні підтримуючої терапії бортезомібом або леналідомідом розглядається як свідчення резистентності до відповідного препарату.

На ефективність протипухлинної терапії у пацієнтів з ММ впливає низка факторів, зокрема, загальний стан пацієнта, коморбідна патологія, симптоми захворювання, токсичність попереднього лікування та індивідуальні вподобання хворого. В Україні важливе значення має також фінансова токсичність, пов'язана з обмеженим доступом до інноваційних лікарських засобів. Основними завданнями терапії ММ залишаються досягнення максимальної ефективності, збереження якості життя пацієнта та врахування його побажань.

Сьогодні на фармацевтичному ринку України доступний препарат карфілзомібу під торговою назвою **Корліса**® виробництва компанії Dr. Reddy's Laboratories Ltd. Реєстрація препарату стала важливим кроком на шляху до розширення терапевтичних опцій для пацієнтів з р/рММ у нашій країні. Ефективність і безпека карфілзомібу були продемонстровані у низці ключових клінічних досліджень. Зокрема, у дослідженнях ASPIRE та ENDEAVOR застосування карфілзомібу асоціювалося зі статистично значущим і клінічно релевантним покращенням виживаності без прогресування (ВБП) та загальної виживаності (ЗВ) порівняно зі стандартними режимами терапії на основі леналідоміду та бортезомібу відповідно.

Таким чином, впровадження карфілзомібу в клінічну практику дозволяє розширити спектр терапевтичних опцій для пацієнтів з р/рММ. Дані сучасних досліджень підтвердили ефективність і безпеку використання препарату для цієї категорії пацієнтів, що дозволяє розглядати карфілзоміб як важливий компонент сучасних схем лікування.



Із доповіддю «Діагностичні підходи та стратифікація ризиків при р/рММ» виступив **керівник Центру гематології, хіміотерапії гемобластозів та трансплантації кісткового мозку Клінічної лікарні «Феофанія» ДУС, завідувач кафедри клінічної лабораторної діагностики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук, професор Сергій Вікторович Клименко**,

проаналізувавши ключові аспекти оцінки прогнозу та вибору тактики лікування у пацієнтів із цією патологією.

— ММ — складне онкогематологічне захворювання, яке характеризується хронічним рецидивуючим перебігом.

На відміну від дифузної В-великоклітинної лімфоми, крива виживаності пацієнтів з ММ демонструє поступове зниження без вираженого плато. Це зумовлює необхідність використання численних терапевтичних опцій і ретельної стратифікації пацієнтів на різних етапах перебігу захворювання.

Перебіг ММ проходить певні етапи, починаючи з моноклональної гаммапатії неясного значення (MGUS), яка згодом трансформується у тліючу (smoldering) мієлому і, врешті-решт, в симптоматичну ММ. Клінічно виражена ММ характеризується чергуванням періодів ремісії та рецидивів із поступовим зменшенням чутливості пухлинного клону до лікування. На термінальній стадії захворювання пухлина є рефрактерною до наявних терапевтичних опцій.

Стратифікація пацієнтів на групи ризику — важлива складова вибору оптимальної тактики лікування. Історично використовували стадіювання за Durie — Salmon, проте на сьогодні доступний ширший спектр прогностичних інструментів. До них належать:

- 1) цитогенетичні аномалії, асоційовані з високим ризиком (транслокації $t(4;14)$, $t(14;16)$, $gain/amp(1q)$ та ін.);
- 2) лабораторні показники (рівень β_2 -мікроглобуліну, альбуміну тощо);
- 3) клінічні характеристики (екстремедулярні ураження, плазмоклітинна лейкокемія, вік);
- 4) функціональні параметри, які визначаються після ініціації терапії (первина рефрактерність, швидке прогресування протягом 18 міс після встановлення діагнозу).

У рутинній клінічній практиці широко застосовується Міжнародна система стадіювання (International Staging System, ISS), що базується на визначенні рівнів β_2 -мікроглобуліну та альбуміну. Загалом ММ асоціюється з широким спектром цитогенетичних аномалій, які умовно поділяють на первинні (ініціюючі) та вторинні генетичні події. До первинних подій належать перебудови гена важких ланцюгів імуноглобулінів (IgH), що локалізований на хромосомі $14q32$. Найчастіше виявляють транслокації $t(4;14)$, $t(6;14)$, $t(11;14)$, $t(14;16)$, $t(14;20)$, які можуть виникати ще на етапі MGUS або тліючої мієломи. Вторинні генетичні аберации, такі як інактивація гена $TP53$, асоціюються з прогресуванням захворювання та гіршим прогнозом.

Дані щодо цитогенетичних аномалій інкорпоровані в сучасні системи стратифікації ризику ММ. Зокрема, значного поширення сьогодні набула шкала Revised International Staging System (R-ISS), яка окрім традиційних лабораторних показників (β_2 -мікроглобулін, альбумін) враховує наявність $del(17p)$, $t(4;14)$ та $t(14;16)$, а також рівень лактатдегідрогенази (ЛДГ). Визначення цих прогностично несприятливих цитогенетичних маркерів рекомендоване для всіх пацієнтів на момент встановлення діагнозу ММ. Стратифікація за R-ISS дозволяє ефективно виділити групу високого ризику. Так, 5-річна ЗВ для пацієнтів з R-ISS I (низький рівень β_2 -мікроглобуліну, нормальний рівень альбуміну, сироваткової ЛДГ, відсутність цитогенетичних аномалій високого ризику) становить 82%, тоді як для пацієнтів з R-ISS III цей показник знижується до 40%.

Важливість розширеного цитогенетичного профілювання при ММ зумовлена прогностичною цінністю аномалій, не включених до шкали R-ISS. Яскравим прикладом є ампліфікація $1q21$ — цитогенетична аберация, асоційована з агресивним перебігом захворювання і коротшою ЗВ. На сьогодні доведено «дозозалежний» вплив цієї аномалії на прогноз: пацієнти з ампліфікацією (≥ 4 копії $1q21$) мають гірші показники виживаності порівняно з пацієнтами з трисоміями чи нормальним каріотипом за 1-ю хромосомою.

Іншим підходом до стратифікації є оцінка кількості несприятливих цитогенетичних маркерів у конкретного пацієнта. Наявність двох і більше абераций високого ризику (так звана double-hit або triple-hit мієлома) асоціюється з край несприятливим прогнозом і потребує інтенсифікації першої лінії терапії. Тому серед комплексних систем оцінки ризику варто назвати шкалу mSMART 3.0 (Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy), яка крім класичних цитогенетичних факторів, визначених в R-ISS, інтегрує дані щодо ампліфікації $1q21$, а також клінічні характеристики

Продовження на стор. 4.

(ранній рецидив після трансплантації, прогресування протягом 1 року після встановлення діагнозу). Додатковим параметром, який слід враховувати в рутинній практиці, є відсутність у пацієнта можливості застосування нових лікарських засобів, що істотно звучує терапевтичні опції в умовах обмежених ресурсів.

Ще однією багатопараметричною шкалою є R2-ISS, яка включає оцінку ампліфікації *Iq* крім лабораторних і цитогенетичних маркерів, що входять до R-ISS. Модель R2-ISS дуже ефективна у стратифікації пацієнтів на групи ризику та може бути рекомендована для використання в клінічній практиці. Відтак вибір оптимальної системи стратифікації має базуватись на діагностичних можливостях конкретного закладу, економічній доцільності та меті застосування (клінічні дослідження, рутинна практика). Визначення групи високого ризику має бути адаптованим до локального протоколу ведення пацієнтів з ММ.

Незважаючи на наявність численних прогностичних систем, загальноприйнятим критерієм високого ризику при ММ, відповідно до консенсусу Міжнародної робочої групи з мієломи (International Myeloma Working Group, IMWG), є очікувана медіана ЗВ менше 3 років для кандидатів на трансплантацію і менше 2 років для пацієнтів, яким трансплантація не показана. Тож всі наявні системи стратифікації пацієнтів з ММ підводять до того, наскільки прогнозована виживаність для пацієнтів з ММ. Так, ретельна оцінка динаміки рівня М-протеїну, мієлограми та радіологічних даних дозволяє вчасно діагностувати рецидив або рефрактерність та обґрунтовано змінювати терапевтичну тактику.

При виборі оптимальної схеми лікування рецидивів слід зважати на ефективність і токсичність попередніх ліній терапії, наявність екстремедулярних вогнищ, швидкість підвищення рівня М-протеїну, вік і коморбідний статус пацієнта. Біохімічний рецидив за відсутності клінічних проявів не завжди потребує негайного початку лікування, в деяких випадках можна застосувати вибірково тактику. Варто зазначити, що спектр цитогенетичних аномалій при прогресуванні ММ може змінюватись. Зокрема, частота *del(17p)* та ампліфікації *Iq* зростає в пізніх рецидивах. Тому повторне вивчення цитогенетичного профілю може мати значення для вибору оптимальної терапевтичної стратегії.

Попри вагоме мутаційне навантаження та виражену внутрішньопухлинну гетерогенність, впровадження нових протимієломних засобів дозволило істотно розширити терапевтичний арсенал і покращити довгострокові результати лікування. Зокрема, використання карфілзомібу (Корліса®) – селективного незворотного інгібітора протеасом другого покоління – відкрило нові можливості в лікуванні р/рММ.

Історично для лікування рецидивів застосовували дуплети, а сучасні підходи передбачають використання триплетів на основі леналідоміду та бортезомібу (наприклад, схема Rvd) вже в першій лінії з подальшою підтримувальною терапією леналідомідом. За таких умов застосування схем на основі карфілзомібу особливо актуальне при рецидивах у пацієнтів, що отримували леналідомід як підтримувальну терапію. До опцій другої лінії у цієї категорії хворих належать комбінації карфілзоміб + дексаметазон, карфілзоміб + леналідомід + дексаметазон, а також чотирикомпонентні схеми з включенням карфілзомібу та моноклональних антитіл (даратумумабу).

Таким чином, діагностика та лікування ММ в еру інноваційної терапії набувають нових рис і потребують комплексної оцінки клінічних, лабораторних та молекулярно-генетичних даних на різних етапах перебігу захворювання. Моніторинг клональної еволюції пухлини та раціональне застосування нових протимієломних засобів, зокрема інгібіторів протеасом другого покоління, є запорукою успішного тривалого контролю цього невиліковного захворювання.



Про використання нових інгібіторів протеасом у терапії р/рММ розповіла завідувачка відділення онкогематології ДНП «Національний інститут раку» (м. Київ) Тетяна Вікторівна Каднікова.

— Сучасні здобутки в лікуванні ММ дозволяють досягати хорошої відповіді на терапію у цієї категорії пацієнтів. В Україні, як і в усьому світі, стандартом лікування є схема VRD. Проте при рецидиві захворювання після такої терапії виникають труднощі, оскільки пацієнти вже отримували інгібітори протеасом та імуномодулюючі препарати. У таких випадках на допомогу приходять інгібітори протеасом другого покоління, такі як карфілзоміб, що дозволяють досягти глибшої та тривалішої відповіді.

Роль інгібіторів протеасом другого покоління у подоланні рецидивів і рефрактерності при множинній мієломі: досвід застосування карфілзомібу

Продовження. Початок на стор. 3.

Карфілзоміб уперше зареєстрований у світі у 2013 році, а в Україні – у 2023 році. На сьогодні в Україні доступний лише один препарат карфілзомібу – Корліса® (Dr. Reddy's Laboratories Ltd.). Карфілзоміб може застосовуватись у складі дво- або трикомпонентної терапії, наприклад, у комбінації з дексаметазоном, леналідомідом і дексаметазоном, даратумумабом та дексаметазоном.

Механізм дії карфілзомібу полягає у селективному та незворотному зв'язуванні з протеолітичною субодиною протеасом, що призводить до індукції внутрішньоклітинної стрес-реакції на неправильно згорнуті білки, зниження ефективності фактора некрозу пухлини, модифікації метаболізму кісткової тканини та мікрооточення кісткового мозку, а також індукції моногенної загибелі мієломних клітин шляхом посиленого лізосомального протеолізу (рис.). На відміну від бортезомібу, зв'язування карфілзомібу з протеасомами є незворотним, що забезпечує більш стійке їх пригнічення. Крім того, карфілзоміб проявляє вищу активність проти резистентних до бортезомібу клітинних ліній і потенційно знижує ризик розвитку периферичної нейропатії.

Ефективність комбінації карфілзоміб + леналідомід + дексаметазон (KRd) порівняно зі стандартним режимом леналідомід + дексаметазон (Rd) була доведена в рандомізованому дослідженні III фази ASPIRE. Медіана ВБП у групі KRd становила 26,3 проти 17,6 міс у групі Rd (різниця 8,7 міс). Покращення ВБП спостерігалося в усіх підгрупах пацієнтів, включаючи осіб із високим цитогенетичним ризиком. Застосування схеми KRd також асоціювалося з подовженням ЗВ: медіана ЗВ склала 48,3 міс у групі KRd порівняно з 40,4 міс у групі Rd.

Окрім покращення виживаності, застосування карфілзомібу давало змогу досягти вищої частоти відповіді на лікування. Частка пацієнтів, що досягли повної відповіді, становила 31,8% в групі KRd та 9,3% в групі Rd. Дуже хорошу часткову або кращу відповідь було зареєстровано у 69,9 та 40,4% пацієнтів відповідно.

Профіль безпеки карфілзомібу в цілому був прогнозованим і керованим. Хоча частота побічних явищ ≥ 3 ступеня була зіставною в обох групах (83,7% для KRd і 80,7% для Rd), відміна лікування через побічні ефекти була дещо вищою в групі Rd (17,7 проти 15,3% в групі KRd). До найбільш клінічно значущих небажаних явищ на фоні прийому карфілзомібу належали задишка, серцева недостатність, ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія та гостре ураження нирок. Втім, застосування карфілзомібу асоціювалося з покращенням якості життя, починаючи з 1-го циклу і зберігаючись до 18-го циклу терапії.

Рандомізоване дослідження III фази ENDEAVOR, що проводилось у 198 центрах 27 країн, включаючи 5 центрів в Україні (Львів, Харків, Київ, Черкаси та Хмельницький), мало на меті порівняти ефективність і безпеку схем Kd та бортезоміб + дексаметазон (Vd) у пацієнтів із рецидивуючою або прогресуючою ММ. Медіана ВБП була майже вдвічі вищою в групі Kd порівняно з групою Vd (18,7 проти 9,4 міс). Переваги Kd спостерігались в усіх підгрупах пацієнтів, незалежно від попереднього застосування інгібіторів протеасом. Окрім покращення ВБП, у пацієнтів групи Kd спостерігалась вища ЗВ – 47,6 проти 40,0 міс для групи Vd.

Хоча профілі безпеки обох препаратів були в цілому керованими, спектр побічних ефектів дещо відрізнявся. Частота артеріальної гіпертензії ≥ 3 ступеня, задишки

та серцевої недостатності була вищою в групі Kd, а частота периферичної нейропатії ≥ 2 ступеня – значно нижчою (32% у групі Vd проти 6% в групі Kd), відповідно, пацієнти продовжували приймати досліджуване лікування. Частота припинення терапії через побічні ефекти та смерть під час дослідження були порівнянними.

Карфілзоміб був схвалений Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США в 2019 році для лікування р/рММ. В Україні препарат Корліса® зареєстрований для терапії дорослих пацієнтів з ММ, які отримали щонайменше одну попередню лінію протипухлинного лікування, в комбінації з даратумумабом і дексаметазоном, леналідомідом і дексаметазоном або лише з дексаметазоном.

Перед ініціацією терапії карфілзомібом слід забезпечити адекватну гідратацію та ретельно контролювати водно-електролітний баланс з урахуванням індивідуальних особливостей пацієнта, особливо за наявності серцевої недостатності або факторів ризику її розвитку. Висока ефективність препарату асоціюється з ризиком виникнення синдрому лізису пухлини та ниркової токсичності, що зумовлює необхідність ретельного моніторингу стану пацієнтів.

Пацієнтам, які отримують карфілзоміб, рекомендована протівірусна профілактика оперізуючого герпесу, а при застосуванні комбінації з леналідомідом і дексаметазоном – також тромбопрофілактика.

При використанні карфілзомібу в комбінації лише з дексаметазоном препарат вводиться внутрішньовенно в дозі 56 мг/м² площі поверхні тіла в 1-й, 2, 8, 9, 15 і 16-й дні 28-денного циклу. В 1-й та 2-й дні першого циклу доза карфілзомібу редукується до 20 мг/м². Дексаметазон вводять перорально або внутрішньовенно в дозі 20 мг у 1-й, 2, 8, 9, 15, 16, 22 та 23-й дні кожного 28-денного циклу.

У разі розвитку гематологічної токсичності рекомендовані такі модифікації дози карфілзомібу (згідно з інструкцією до препарату Корліса®):

- нейтропенія 4 ступеня: призупинити використання препарату до відновлення абсолютної кількості нейтрофілів $\geq 0,5 \times 10^9$ /л, потім відновити введення в попередній дозі, при повторних епізодах – редуція дози на 1 рівень;
 - фебрильна нейтропенія: відтермінувати застосування препарату до відновлення початкової абсолютної кількості нейтрофілів та нормалізації температури тіла, потім продовжити введення в попередній дозі;
 - тромбоцитопенія $< 10 \times 10^9$ /л: призупинити використання препарату до відновлення кількості тромбоцитів $\geq 10 \times 10^9$ /л і контролю кровотечі, потім відновити введення в попередній дозі; при повторних епізодах – редуція дози на 1 рівень.
- Рекомендації щодо корекції дози карфілзомібу при розвитку негематологічної токсичності:
- ниркова токсичність (підвищення рівня креатиніну сироватки ≥ 2 рази від базового або зниження кліренсу креатиніну < 15 мл/хв): відмінити препарат і контролювати функцію нирок; відновити введення зі зниженням дози на 1 рівень при поверненні показників у межі 25% від початкового рівня; для пацієнтів на діалізі застосовувати карфілзоміб після процедури діалізу;
 - інша негематологічна токсичність (переважно кардіальна): призупинити введення препарату до зникнення проявів або повернення до початкового рівня; розглянути можливість відновлення введення зі зниженням дози на 1 рівень.

Отже, карфілзоміб є ефективною опцією лікування р/рММ з прийнятним профілем безпеки. Ретельний моніторинг стану пацієнта, своєчасна корекція дози та належний менеджмент побічних ефектів дають змогу оптимально використовувати терапевтичний потенціал цього інноваційного препарату.

Підготувала Анна Сочнева

Статтю підготовлено за підтримки компанії «Др. Редді'с Лабораторіс» для надання професійної інформації спеціалістам у сфері охорони здоров'я. Містить відомості про лікарський засіб (інформацію про який також див. у супутньому інфоблоці). COR-12.06.2024-ONCO-7.1, ч. 2.

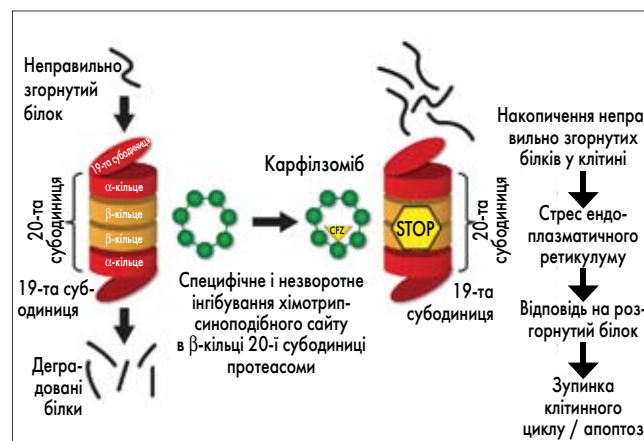


Рис. Механізм дії карфілзомібу

Застосування протоколу ERAS у хірургічному лікуванні онкологічних захворювань верхніх відділів шлунково-кишкового тракту



Протокол прискореного відновлення після операції (Enhanced Recovery After Surgery, ERAS) є інноваційним підходом у сучасній онкологічній хірургії та набуває все більшої актуальності й значущості. Цей мультидисциплінарний підхід охоплює весь спектр процесу лікування, починаючи від передопераційної підготовки і закінчуючи післяопераційною реабілітацією. Комплексність і всеохопність протоколу ERAS дозволяє здійснювати максимально ефективне та безпечне ведення пацієнтів на всіх етапах хірургічного лікування.

У контексті впровадження протоколу ERAS та розширення досвіду його застосування в Україні варто відзначити проведення майстер-класу «Стратегія ERAS на клінічних випадках. Як це працює?», що відбувся 26 червня. У рамках цього заходу Юрій Миколайович Кондрацький, кандидат медичних наук, лікар хірург-онколог, завідувач клініки онкохірургії ДНП «Національний інститут раку» та Андрій Юрійович Колесник, лікар хірург-онколог відділення пухлин стравоходу та шлунка ДНП «Національний інститут раку» (м. Київ) представили спільну доповідь «Практичне застосування протоколу ERAS в хірургії стравоходу та шлунка. Наші можливості».

— Протокол ERAS є інноваційним підходом у сучасній хірургічній практиці, особливо при лікуванні онкологічних захворювань верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Цей мультидисциплінарний підхід, вперше запропонований у 2014 році та оновлений у 2019 році, спрямований на оптимізацію періопераційного ведення пацієнтів, зменшення ризику післяопераційних ускладнень і прискорення відновлення пацієнтів.

Протокол ERAS складається з трьох послідовних фаз: передопераційної, інтраопераційної та післяопераційної. Кожна фаза включає низку специфічних заходів щодо оптимізації результатів лікування та прискорення відновлення пацієнтів.

Передопераційна фаза починається з детального консультування та навчання пацієнта: пояснення сутності операції, можливих ускладнень та очікуваних результатів. Важливим аспектом є модифікація способу життя пацієнта, що передбачає відмову від шкідливих звичок, таких як куріння та вживання алкогольних напоїв, а також рекомендації щодо підвищення фізичної активності.

Оцінка нутритивного статусу пацієнта є критичним елементом цієї фази. При виявленні нутритивного дефіциту може бути рекомендована його корекція за допомогою ентерального або парентерального харчування. При індексі маси тіла <18 рекомендується активне ентеральне харчування з додаванням спеціальних протеїнових сумішей і можливе парентеральне харчування протягом двох тижнів. За наявності дисфагії може бути рекомендоване стентування або формування ентеро- чи гастростоми. Передопераційне харчування передбачає спеціальну дієту та вживання вуглеводного напою за день до операції. Важливим є дотримання режиму припинення споживання їжі за 6 годин та рідини за 2 години до операції (за відсутності ознак стенозу).

Антибіотикопрофілактика та тромбoproфілактика — обов'язкові компоненти передопераційної підготовки. Рекомендоване використання цефалоспоринов III-IV покоління інтраопераційно з повторним введенням через кожні 4 години при тривалих операціях. Тромбoproфілактика передбачає призначення низькомолекулярних гепаринів за 12 годин до операції з подальшим щоденним введенням у післяопераційний період.

Інтраопераційна фаза характеризується виконанням периферичних нервових блоkad (TAP-, QL-, епідуральні блокади), підтримкою нормотермії пацієнта й оптимізованою інфузійною терапією з контролем діурезу. Важливим аспектом є мінімальне використання або повна відмова від дренажів і назогастральних зондів.

Застосування лапароскопічного доступу розглядається як золотий стандарт для протоколу ERAS. Це забезпечує оптимальний

рівень оперативного втручання з погляду онкології та мінімальну можливу інвазивність для пацієнта. Додаткове знеболювання портів лідокаїном при лапароскопічних втручаннях сприяє зменшенню післяопераційного болювого синдрому.

Післяопераційна фаза протоколу ERAS фокусується на ранньому переведенні пацієнта з відділення реанімації до профільного відділення, що оптимально має відбуватися протягом 1-ї доби після операції. Рання активізація пацієнта є ключовим елементом цієї фази. Особлива увага приділяється післяопераційному харчуванню. Протокол передбачає поступове збільшення об'єму та різноманітності харчування:

- 1-ша доба: 200 мл рідини невеликими порціями, паралельне введення прокінетиків;
- 2-га доба: близько 1 л рідини на добу, рівні частини води й ентеральної суміші;
- 3-я доба: 1,5-2,0 л на добу (500 мл суміші, 500 мл рідкої їжі, 500 мл води);
- надалі: збільшення об'єму до 1 л рідкого харчування та 1 л рідини (вода, соки, чаї, компоти).

Видалення дренажів рекомендується проводити у ранній післяопераційний період, оптимально на 1-шу добу після операції. Епідуральний катетер (якщо використовувався) видаляється на 3-ю-4-ту добу після операції.

Застосування протоколу ERAS при конкретних онкологічних захворюваннях

При лікуванні раку стравоходу золотим стандартом вважається мініінвазивна

операція Льюїса. Перед початком лікування рекомендується кліпування лівої шлункової артерії для кращого розвитку колатералей у шлунку та накладання мікроєюности. Після неoad'ювантної хіміопроменевої терапії та періоду відновлення проводиться мініінвазивна операція Льюїса.

Особливості проведення операції Льюїса в рамках протоколу ERAS включають короткий передопераційний період (близько доби), встановлення периферичних нервових блоkad (SP, QULI) замість епідуральної анестезії, лапароскопічний доступ з мінімальною кількістю портів, тривалість операції близько 3,5 години, короткочасне перебування у відділенні реанімації (до 18 годин) та ранню активізацію з виписуванням на 8-му добу.

Для ілюстрування ефективності протоколу ERAS у хірургічному лікуванні онкологічних захворювань верхніх відділів шлунково-кишкового тракту розглянемо клінічний випадок.

Клінічний випадок

Пацієнт К., 65 років, звернувся до онкологічного відділення зі скаргами на дискомфорт в епігастральній ділянці та прогресуючу втрату маси тіла протягом останніх 3 місяців. Після проведення комплексного обстеження, включаючи езофагогастродуоденоскопію з біопсією та комп'ютерну томографію органів черевної порожнини, було встановлено діагноз: помірно-диференційована аденокарцинома тіла шлунка cT3cN1cM0, стадія III, клінічна група 2.



Ю.М. Кондрацький



А.Ю. Колесник

Мультидисциплінарна команда прийняла рішення про проведення неoad'ювантної хіміотерапії за схемою FLOT з подальшим хірургічним втручанням (лапароскопічна гастректомія, лімфодисекція D2) за протоколом ERAS.

У межах передопераційної підготовки за протоколом ERAS пацієнту було надано детальні рекомендації щодо відмови від вживання алкогольних напоїв і збільшення фізичної активності. За день до операції не було рекомендовано спеціальну дієту, на вечір було рекомендовано випити вуглеводний напій. Проведено антибіотикопрофілактику та тромбoproфілактику.

Пацієнту виконали лапароскопічну дистальну субтотальну резекцію шлунка. Тривалість операції склала 3 години. Використано лапароскопічний доступ з мінімальною кількістю портів і проведено додаткове знеболювання портів лідокаїном. Встановлено один дренаж.

У післяопераційний період пацієнт перебував у реанімації 19 годин. На 1-шу післяопераційну добу його було переведено в профільне відділення та активізовано. Дренаж видалено на 1-шу післяопераційну добу. Розпочато раннє ентеральне харчування згідно з протоколом ERAS.

На 1-шу післяопераційну добу виникли ознаки внутрішньочеревної кровотечі, які були успішно усунені консервативним шляхом. На 2-гу післяопераційну добу проведено планову санацію черевної порожнини й евакуацію гематоми лапароскопічним методом. Тривалість цієї операції склала 50 хвилин, після чого пацієнт перебував у реанімації 1 годину.

Незважаючи на виникнення ускладнення, завдяки застосуванню протоколу ERAS пацієнт був виписаний на 4-ту добу після ургентної операції в задовільному стані.

Наведений клінічний випадок демонструє ефективність протоколу ERAS у забезпеченні швидкого відновлення пацієнтів навіть при виникненні післяопераційних ускладнень. Застосування мініінвазивних технік, раннє ентеральне харчування та рання активізація пацієнта дозволили мінімізувати негативний вплив ускладнення та прискорити виписування зі стаціонару.

Таким чином, протокол ERAS — комплексний мультидисциплінарний підхід до періопераційного ведення пацієнтів, спрямований на мінімізацію хірургічного стресу, прискорення відновлення та покращення результатів лікування. Його впровадження у хірургічному лікуванні онкологічних захворювань верхніх відділів шлунково-кишкового тракту демонструє значні переваги для пацієнтів і медичних закладів. Однак слід пам'ятати про необхідність індивідуального підходу та готовності до своєчасного реагування на можливі ускладнення.

ДОВІДКОВО

У рамках огляду протоколу ERAS доцільно виділити його ключові компоненти, які охоплюють три основні періоди: передопераційний, інтраопераційний і післяопераційний.



Примітка редакції. Комплексне впровадження цих компонентів у клінічну практику дозволяє досягти основних цілей протоколу ERAS: зниження стресової відповіді організму на хірургічне втручання, прискорення функціонального відновлення пацієнта та скорочення термінів госпіталізації.

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., завідувач науково-клінічного відділу торакоабдомінальної онкології клініки онкохірургії ДНП «Національний інститут 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 та онкохірургії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету
- 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., ДНП «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 ДНП «Національний інститут раку»
- Б.М. Маньковський, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика
- Ю.М. Мостовой, д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
- В.І. Паньків, д. мед. н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії та трансплантації ендокринних органів і тканин
- О.М. Пархоменко, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України
- Н.В. Пасєчнікова, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
- Е.О. Стаховський, д. мед. н., професор, завідувач науково-дослідного відділення пластичної та реконструктивної онкоурології ДНП «Національний інститут раку»
- М.Д. Тронько, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віцепрезидент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Ю.І. Фещенко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- Н.В. Харченко, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика
- В.І. Цимбалюк, д. мед. н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України
- В.П. Черних, д. фарм. н., д. хім. н., професор, член-кореспондент НАН України
- В.Ф. Чехун, д. мед. н., професор, академік НАН України, радник при дирекції Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.С. Кавецького НАН України
- А.А. Шудрак, д. мед. н., ДНП «Національний інститут раку»

Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

Видавництво ТОВ «Рекламна агенція «Медичні видання»

ФІНАНСОВИЙ ДИРЕКТОР Тетяна Черкасова
ШЕФ-РЕДАКТОР Анна Хиць

Адреса для листів:

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

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

Редакціяa.khyts@health-ua.com

Відділ маркетингуchapyzhenko@health-ua.com

Відділ передплатиpodpiska@health-ua.com

та розповсюдженняpodpiska@health-ua.com

Газету віддруковано: ТОВ «КЛІН ФЛЕТ»

Вул. Жиланська, буд. 48, м. Київ

Підписано до друку серпень 2024 р.

Замовлення № 0900824.

Загальний наклад 10 200 прим.

Юридично підтверджений наклад.

Свідоцтво КВ №14880-3851Р від 15.01.2009 р.
Передплатний індекс: 37634.

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

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

Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.

Передрук матеріалів допускається тільки за 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.

НОВИНИ МОЗ



Президент видав п'ять указів для підтримки медичної спільноти



Президент України Володимир Зеленський з нагоди Дня медичного працівника видав п'ять указів, що покликані підтримати медичну спільноту країни. Усі вони оприлюднені на сайті Президента й уже набули чинності.

Внесені зміни до положення про військову службу, що дозволить медикам відразу ставати офіцерами.

Лікарі, які призиваються на військову службу, одразу отримуватимуть офіцерське звання (молодшого лейтенанта), отже, служитимуть виключно за своїм фахом.

Сільська медицина отримає більше фінансування, а медики – компенсацію витрат на житло. Кожен українець, де б він не жив, у великому місті чи віддаленому селі, має право на доступ до медичної допомоги. Тож у 2025 році буде істотно збільшена капітаційна ставка в програмі медичних гарантій для медзакладів первинної ланки, що обслуговують сільське населення. Відтак за кожного пацієнта, якому надається допомога, медики отримуватимуть більше коштів. Це не лише створить можливості достойної оплати праці лікарів і медичних сестер у сільській місцевості, а й заохотить фахівців повертатися в село та служити громаді. Крім того, буде покращений доступ до лікарських засобів у віддалених громадах – їх доставлятимуть поштові оператори, щоб українці мали доступ до безкоштовних ліків у зручний спосіб.



Наступного року Уряд запустить програму, яка дозволить забезпечити медичних працівників житлом, якщо вони забажають заповнити критичні вакансії в лікарнях спроможної мережі. Держава компенсуватиме таким медпрацівникам платежі на оренду житла. Ці питання має опрацювати Кабінет Міністрів України.



Громади, які вже зараз мають потребу в медпрацівниках, зможуть укласти регіональні контракти на їх підготовку у закладах вищої освіти. Місцеві адміністрації отримали доручення відновити такий механізм планування та забезпечення кадрами.

Інституту травматології та ортопедії Національної академії медичних наук України присвоєно статус національного. Цей заклад щотижня проводить по 300 операцій, 90% з яких – найвищого рівня складності. Основний акцент – багатогодинні реконструктивні операції, які дозволяють повернути поранених і постраждалих до повноцінного життя.

Сьогодні 2/3 пацієнтів закладу – це захисники України, вже понад 40 000 військових отримали допомогу саме тут.

47 медичних працівників з різних областей України отримали державні нагороди (ордени, медалі) та звання заслужених лікарів і працівників охорони здоров'я. П'ятеро медиків отримали ордени «За заслуги» II та III ступенів, ще стільки ж – ордени «За мужність» III ступеня. Серед нагород є й посмертна – нею нагородили Світлану Лук'янчик – загиблу лікарку з «ОХМАТДИТУ».

Дві медиків отримали орден Княгині Ольги III ступеня, троє медиків – медаль «За врятоване життя». Двоє медиків стали Заслуженими донорами України, двадцять троє лікарів – Заслуженими лікарями України. Ще семеро медпрацівників відтепер мають звання Заслужений працівник охорони здоров'я.

30 видатних діячів галузі охорони здоров'я, які досягли сімдесятирічного віку, отримали довічні державні стипендії за особисті досягнення. Ще 58 працівників галузі охорони здоров'я за вагомий внесок і сумлінну працю нагороджені дворічними державними стипендіями.



<https://moz.gov.ua/>

З М І С Т

ОНКОГЕМАТОЛОГІЯ

Роль інгібіторів протеасом другого покоління у подоланні рецидивів і рефрактерності при множинній мієломі: досвід застосування карфілзомібу І.А. Крячок, С.В. Клименко, Т.В. Каднікова.	3-4
Лікування хронічної лімфоцитарної лейкемії в еру таргетних препаратів: роль генетичних факторів і вибір ефективної терапії І.А. Крячок, С.В. Клименко, І.Б. Титоренко та ін.	8-9
Комбінована терапія іксазомібом, леналідомідом та дексаметазоном при рецидивній / рефрактерній множинній мієломі: аналіз клінічної практики	15-16

ОНКОЛОГІЯ

Застосування протоколу ERAS у хірургічному лікуванні онкологічних захворювань верхніх відділів шлунково-кишкового тракту Ю.М. Кондрацький, А.Ю. Колесник	5
Сучасне медикаментозне лікування раку підшлункової залози А.В. Саулов, Н.М. Касьян	24-25
Рак шлунка Стандарт медичної допомоги	26-30

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Педіатрична онкогематологія: нові парадигми лікування М.В. Адиров, Х.М. Запоточна, Л.О. Лисиця	10-11
Стратифікація ризику при проведенні скринінгу колоректального раку та епідагляду після поліпектомії Оновлені практичні рекомендації Американської гастроентерологічної асоціації (AGA).	12-13
Виклики знеболення в педіатрії: від загальних принципів до особливостей менеджменту болю в дитячій онкології М.Є. Маменко, М.В. Адиров	18-19
Хронічний больовий синдром у дорослих і дітей Стандарт медичної допомоги	20-21

ОНКОГІНЕКОЛОГІЯ

Онкогінекологія в умовах війни: можливості та обмеження медичної допомоги в Україні К.В. Харченко	23
Роль пембролізумабу в сучасних алгоритмах лікування раку шийки матки: огляд доказових даних і практичні рекомендації О.В. Пономарьова	32-33

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Терористична атака на «ОХМАТДИТ»: медики рятують життя під обстрілами	34
--	----

ВІТАННЯ

Шановні медичні працівники!

Щиро вітаю вас із професійним святом!
Ви очолюєте медичне військо, яке завжди на варті нашого здоров'я.

Нехай ваші відданість роботі та самопожертва завжди мають позитивне відлуння у серцях врятованих вами людей. Вдячності, визнання, професійного зростання та невичерпної енергії! Довгого і щасливого життя, легкої долі та Божого благословення вам і вашим родинам!

**Сергій Володимирович
Кузьмініч,**
голова підкомітету
з питань фармації
та фармацевтичної
діяльності Комітету
Верховної Ради України
з питань здоров'я нації,
медичної допомоги
та медичного
страхування



Редакція Медичної газети «Здоров'я України»
приєднується до вітань усім медичним працівникам
з найщирішими побажаннями усяких гараздів.

АНОНС

**КАН
2024** | **КОНГРЕС
АНЕСТЕЗІОЛОГІВ
УКРАЇНИ**

20-21 вересня, м. Київ

Українська Асоціація
Анестезіології та
Інтенсивної Терапії

Теми та тренди

- Анестезіологічне забезпечення та інтенсивна терапія постраждалих унаслідок бойової травми
- Інтенсивна терапія критичних станів
- Лікування гострого та хронічного болю
- Антибактеріальна терапія та проблеми антибіотикорезистентності
- Інтенсивна терапія сепсису та септичного шоку
- Нутритивне забезпечення в клінічній практиці
- Проблеми інтенсивної терапії та анестезіологічного забезпечення в акушерстві й гінекології
- Анестезіологія та інтенсивна терапія в педіатрії

Реєстрація і детальна інформація

на сайті ГО «УААІТ»: <https://aaukr.org/kan-23-2/>

Контакти організаторів

e-mail: congress2024@aaukr.org

Тел.: (067) 998-12-19; (067) 521-73-02

Лікування хронічної лімфоцитарної лейкемії в еру таргетних препаратів: роль генетичних факторів і вибір ефективної терапії

У рамках XIII науково-практичної конференції з міжнародною участю «Діагностика та лікування гематологічних захворювань» проведено низку сесій з актуальних питань терапії хронічної лімфоцитарної лейкемії (ХЛЛ) у 2024 році. Під час сесій провідні українські фахівці в галузі гематології, онкології та суміжних дисциплін обговорили сучасні підходи до діагностики та лікування ХЛЛ. Особлива увага була приділена застосуванню при цьому захворюванні таргетної терапії, зокрема інгібіторів тирозинкінази Брутона (ВТК), таких як акалбрутиніб.



Сесію, присвячену сучасним підходам до менеджменту пацієнтів з ХЛЛ у 2024 р., відкрила Ірина Анатоліївна Крячок, доктор медичних наук, професор, завідувачка клініки хіміотерапії та онкогематології ДНП «Національний інститут раку» (м. Київ), представивши доповідь «Генетичне профілювання пацієнта з ХЛЛ – умова ефективного контролю хвороби».

– ХЛЛ є одним з найпоширеніших видів лейкемії у дорослих. Генетичні фактори відіграють ключову роль у патогенезі, прогнозуванні та виборі терапевтичної стратегії при ХЛЛ. Згідно з рекомендаціями провідних онкологічних фахових спільнот, таких як Європейське товариство медичної онкології (ESMO) та Національна онкологічна мережа США (NCCN), визначення мутації *TP53*, цитогенетичний аналіз методом флуоресцентної гібридизації *in situ* (FISH) та оцінка мутаційного статусу гена важких ланцюгів імунoglobулінів (*IGHV*) є обов'язковими дослідженнями для пацієнтів з ХЛЛ.

Враховуючи широку варіабельність генетичних аномалій при ХЛЛ, для їх виявлення необхідно застосовувати комплекс діагностичних методів, таких як імунотипування, FISH, секвенування за Сенгером і секвенування наступного покоління (NGS). Інтерпретація результатів цих досліджень може бути складним завданням для клініцистів. Однак, згідно з сучасними стандартними клінічними рекомендаціями, критично важливим є визначення мутацій гена *TP53* та делеції (*del*) 17p, оскільки ці аномалії асоційовані з резистентністю до хіміотерапії (ХІТ). Крім того, обов'язковим є визначення мутаційного статусу генів *IGHV*, який є предиктивним фактором низької чутливості до ХІТ. Немутований статус *IGHV* мають 58-66% пацієнтів із вперше діагностованою ХЛЛ, він асоціюється з гіршим прогнозом. На відміну від *del(17p)* і мутацій гена *TP53*, мутаційний статус *IGHV* залишається стабільним протягом перебігу захворювання.

Вплив генетичного профілю на вибір терапії при ХЛЛ. Важливо враховувати, що цитогенетичні аномалії виявляються у значної частини пацієнтів з ХЛЛ (до 80%) і мають вагомий прогностичний значення. Аномалії високого ризику асоціюються з низькою ефективністю ХІТ, найбільш несприятливою є *del(17p)*, яка асоціюється з рефрактерністю до ХІТ. Наявність інших цитогенетичних аномалій, таких як *del(11q)*, також свідчить про несприятливий прогноз.

Детальний генетичний профіль пацієнта має вирішальне значення для вибору оптимальної терапевтичної стратегії при ХЛЛ. Залежно від генетичних характеристик, пацієнтам може бути показана курсова ХІТ, курс терапії інгібіторами білка В-клітинної лімфома 2 (BCL-2) або тривала терапія інгібіторами ВТК (ВТКі).

Курсове лікування сприяє періодичному зменшенню маси пухлини, але згодом захворювання прогресує, а застосування ВТКі забезпечує тривалий контроль хвороби шляхом блокування проліферації пухлинних клітин і є особливо ефективним у пацієнтів з несприятливими генетичними аномаліями. Комбінований підхід, який включає періодичне знищення пухлинної маси та блокування її подальшого росту, є найбільш сучасним і передовим варіантом лікування ХЛЛ. На практиці це досягається за допомогою поєднаного введення ВТКі, інгібіторів BCL-2 та моноклональних антитіл.

Сучасна світова практика демонструє обмежену роль ХІТ при ХЛЛ. Згідно з рекомендаціями NCCN, ця опція залишається корисною лише за певних умов, зокрема у пацієнтів без цитогенетичних аномалій, з мутованим статусом *IGHV*, віком <65 років та без істотної коморбідності. Для пацієнтів з коморбідністю, але без інших факторів ризику, рекомендовані

режим бендамустин + ритуксимаб (BR), обінтузумаб, хлорамбуцил і високі дози метилпреднізолону. Однак ці опції не показані для пацієнтів з *del(17p)* або мутацією *TP53*. При рецидивах ХЛЛ пріоритетними опціями є інгібітори BCL-2 (венетоклак) або ВТКі (акалбрутиніб, занубрутиніб), враховуючи індивідуальний профіль токсичності. Світова тенденція полягає у повному вилученні ХІТ з рекомендацій щодо лікування ХЛЛ. На жаль, пацієнти в Україні не завжди мають можливість отримувати лікування новими молекулами, тоді як ХІТ залишається доступною опцією.

Слід мати на увазі, що при застосуванні класичного курсового підходу до лікування ХЛЛ відбувається знищення хіміочувливих клітин, зменшення маси пухлини та досягнення ремісії (мінімальної залишкової хвороби (MRD) – негативної або позитивної). У разі MRD-позитивної ремісії часто спостерігається відновлення маси пухлини з розвитком рецидиву та накопиченням нечувливих проліферуючих клітин. Тобто від рецидиву до рецидиву відбувається «тренування» резистентності пухлини, що супроводжується збільшенням частоти мутацій. На відміну від традиційної терапії, постійний прийом ВТКі забезпечує стабільний контроль захворювання, перманентно блокуючи проліферацію клітин і запобігаючи селекції та домінуванню резистентних клонів. Особливістю такого підходу є необхідність тривалого прийому препаратів.

Акалбрутиніб як ефективна опція лікування ХЛЛ. ВТКі є важливим класом таргетних препаратів, які використовуються для лікування ХЛЛ. Ці препарати пригнічують активність ВТК, блокуючи поділ В-клітин при ХЛЛ. У масштабному дослідженні ELEVATE-TN із тривалим терміном спостереження (6 років) вивчали ефективність акалбрутинібу в поєднанні з обінтузумабом або в монорежимі у порівнянні з хлорамбуцилом та обінтузумабом. Результати показали, що монотерапія акалбрутинібом через 6 років дозволяла утримувати відповідь на терапію у 78% хворих, комбінація з обінтузумабом – у 62%, тоді як хлорамбуцил з обінтузумабом – лише у 17% пацієнтів. Ці дані свідчать про високу ефективність акалбрутинібу та його здатність забезпечувати тривалий контроль захворювання.

Результати дослідження ELEVATE-TN засвідчили, що мутаційний статус *IGHV* не впливає на ефективність акалбрутинібу у раніше не лікованих пацієнтів (J.P. Sharman, 2022). Криві виживаності без прогресування для пацієнтів з мутованим і немутованим статусом *IGHV* фактично збіглися, що вказує на однаково високу ефективність препарату незалежно від цього генетичного фактора.

Механізм дії акалбрутинібу полягає в ковалентному зв'язуванні та незворотному блокуванні ВТК. Доза 100 мг двічі на день забезпечує ефективне пригнічення активності ВТК. При перериванні терапії активність ВТК відновлюється повільно, лише на 25% від початкового рівня через 2 доби. Це означає, що пропуск дози або короткочасне переривання прийому препарату не призводить негайно до втрати ефекту та відновлення росту пухлини. Однак рекомендується, щоб пацієнти дотримувалися безперервного прийому препарату для досягнення оптимальних результатів терапії.

Майбутнє лікування ХЛЛ полягає в застосуванні комбінованих режимів, які включають ВТКі, моноклональні антитіла й інгібітори BCL-2. Комбінація акалбрутинібу з обінтузумабом вже продемонструвала вищу ефективність порівняно з монотерапією в дослідженні ELEVATE-TN. У клінічних дослідженнях трикомпонентна комбінація ВТКі, BCL-2 та анти-CD20 моноклональних антитіл забезпечувала швидку редукцію пухлинної маси, блокування проліферації клітин ХЛЛ і тривалий ефект з високим рівнем негативного статусу MRD. Хоча такі комбінації наразі є експериментальними та потребують подальшого вивчення у клінічних дослідженнях, очікується, що вони будуть включені до стандартів лікування ХЛЛ найближчим часом.

Попередні результати другої фази досліджень комбінації акалбрутинібу, венетоклаксу та обінтузумабу показують високу ефективність цього режиму незалежно від генетичних факторів, таких як мутаційний статус *IGHV* та *del(17p)*/мутація *TP53*, що є несприятливими прогностичними чинниками при застосуванні стандартної ХІТ. Комбінація ВТКі та інгібіторів BCL-2 значно перевершує стандартну ХІТ за виживаністю без прогресування.

Серед схем, рекомендованих у міжнародних настановах, ВТКі, зокрема акалбрутиніб, демонструють високу ефективність у лікуванні ХЛЛ незалежно від наявності несприятливих генетичних факторів, таких як мутація *TP53*, *del(17p)* та немутований статус *IGHV*. Призначення акалбрутинібу забезпечує високу ефективність лікування у всіх когорт пацієнтів з ХЛЛ, включаючи тих, хто має несприятливі генетичні фактори, такі як мутація *TP53*, *del(17p)* та немутований статус *IGHV*. Ці дані свідчать про здатність акалбрутинібу подолати негативний вплив генетичних аномалій на результати терапії.



Сергій Вікторович Клименко, доктор медичних наук, керівник Центру гематології, хіміотерапії гемобластозів та трансплантації кісткового мозку КЛ «Феофанія» ДУС, професор кафедри клінічної лабораторної діагностики Національного медичного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (м. Київ) представив доповідь «Фактор мінімальної залишкової хвороби при лікуванні

ХЛЛ таргетними препаратами», у якій розглянув ключові аспекти моніторингу статусу MRD.

– Останні досягнення в розробленні таргетних препаратів, зокрема малих молекул, дозволили істотно покращити ефективність лікування ХЛЛ. Використання ВТКі та інгібіторів BCL-2 забезпечує високу частоту відповіді на лікування у пацієнтів з ХЛЛ. Однак, незважаючи на значний прогрес, залишаються питання щодо балансу між ефективністю, токсичністю та вартістю лікування. Перспективним напрямом є застосування комбінацій малих молекул, що може вирішити низку проблем, пов'язаних з лікуванням онкологічних захворювань.

Одним з ключових аспектів оцінки ефективності терапії ХЛЛ є визначення MRD. Досягнення невизначеної мінімальної залишкової хвороби (uMRD) є цілком реальною метою при використанні сучасних таргетних препаратів. Проте механізми формування MRD можуть відрізнятися залежно від типу використовуваних малих молекул. Наприклад, застосування інгібіторів BCL-2 забезпечує швидке зменшення маси пухлини, але частина нечувливих клітин виживають і проліферують, що може сприяти появі резистентних клонів. ВТКі блокують проліферацію клітин, діють поступово і без різкої зміни складу пухлини. Однак природна конкуренція може призвести до зміни домінуючих пухлинних клонів з часом. Та все ж комбінування малих молекул є перспективним підходом для підвищення ефективності лікування ХЛЛ і подолання резистентності. У цьому контексті визначення MRD набуває особливого значення для оцінки відповіді на терапію та прогнозування тривалості ремісії. Результати дослідження T.E. Lew та співавт. (2021) продемонстрували, що додавання анти-CD20 моноклональних антитіл, таких як ритуксимаб, до інгібіторів BCL-2 істотно покращує досягнення uMRD порівняно з монотерапією венетоклаксом.

Незважаючи на високу ефективність таргетної терапії, рецидив захворювання залишається актуальною проблемою. J.F. Seymour та співавт. (2022) продемонстрували, що при використанні інгібіторів BCL-2 медіана часу до конверсії uMRD у MRD становить 19,4 місяця після завершення лікування. Крім того, медіана часу до клінічного рецидиву після виявлення MRD становить близько 25 місяців. Ці дані свідчать про необхідність тривалого моніторингу цього показника та розробки стратегій подолання резистентності. Особливо несприятливою є динаміка MRD у пацієнтів з наявністю генетичних аномалій, таких як делеція або мутація гена *TP53*. У цих випадках спостерігається швидка селекція резистентних клонів і гірша відповідь на таргетну терапію.

Мутаційний статус генів і його вплив на MRD при лікуванні ХЛЛ таргетними препаратами. Мутаційний статус гена *IGHV* є важливим прогностичним фактором. ХЛЛ з немутованим *IGHV* має вищий проліферативний потенціал. Пацієнти з немутованим *IGHV* мають гірші перспективи досягнення та збереження uMRD порівняно з пацієнтами із мутованим статусом. Тож блокування здатності пухлинних клітин до проліферації у пацієнтів з ХЛЛ і немутованим *IGHV* є актуальним завданням. У цьому контексті можуть бути ефективними ВТКі, які блокують проліферацію клітин і поступово їх елімують. Оцінка MRD у даному випадку не є прогностично інформативною. Однак концепція MRD при використанні ВТКі стає особливо актуальною при їх комбінації з активними анти-CD20 моноклональними антитілами або інгібіторами BCL-2. ВТКі стимулюють вихід лейкемічних клітин у периферичне русло, де вони стають більш вразливими до дії анти-CD20 молекул та інгібіторів BCL-2, що є передумовою для оптимізації комбінованої терапії.

У дослідженні ELEVATE-TN при використанні комбінації акалабрутинібу й обінутумабу статус uMRD досягнуто у 38%. Це значно вище, ніж при монотерапії акалабрутинібом (і значно вище комбінації обінутумабу + хлорамбуцил), але дещо нижче за раніше розглянуті схеми з інгібіторами BCL-2.

Однак у клінічній практиці необхідність визначення MRD менш критична для схем на основі ВТКі. Ці препарати блокують ріст і виживаність клітин ХЛЛ, але не спрямовані на їх повну елімінацію. Очікується, що навіть за хорошої клінічної ефективності MRD все ще буде виявлятися. Умовою досягнення ефекту є скорочення пухлинної маси та подальше надійне блокування проліферації залишкових клітин. Саме тому ВТКі не використовують фіксованим курсом, оскільки лише в частині випадків вдається досягти uMRD. Важливо, що при тривалому застосуванні комбінації ВТКі + анти-CD20 досягнута частота uMRD з часом не знижується. Тому перспективним напрямом є поєднання ВТКі з агресивнішими препаратами, такими як інгібітори BCL-2, що можуть швидко еліминувати пухлинні клітини та посилювати зусилля щодо усунення MRD.

Таким чином, визначення MRD при ХЛЛ є надзвичайно корисним для оцінки ефективності терапії та прогнозування її подальших перспектив. Частота MRD корелює з біологічними характеристиками захворювання, такими як наявність делеції або аномалій гена *TP53* та мутаційний статус *IGHV*.

У рамках конференції відбулася окрема сесія, присвячена практичним аспектам застосування ВТКі, а саме акалабрутинібу, в лікуванні ХЛЛ. Сесія включала дві доповіді провідних фахівців у галузі гематології та онкології, які поділилися власним клінічним досвідом використання препарату. Спікерки представили клінічні випадки, що ілюстрували ефективність і переносимість акалабрутинібу у різних групах пацієнтів з ХЛЛ.



Про сучасну стратегію персоналізованого підходу до лікування пацієнта з ХЛЛ в епоху таргетної терапії розповіла **Ірина Борисівна Титоренко**, кандидат медичних наук, завідувачка науково-дослідного відділення онкогематології ДНП «Національний інститут раку» (м. Київ).

Клінічний випадок 1

Пацієнт, 83 роки, з ХЛЛ, вперше діагностованою у 2011 році. За даними молекулярно-цитогенетичного дослідження *del(17p)* виявлена у 2018 році під час першого рецидиву. Отримувач різні схеми терапії, включаючи BR.

У 2019 році призначено венетокласк з ритуксимабом, досягнуто повної ремісії (uMRD). Прогресування зафіксовано через 1,5 року після припинення лікування.

Враховуючи вік, коморбідність (ішемічна хвороба серця, кардіосклероз, серцева недостатність І ступеня, вузловий зоб) та попередню терапію, у 2023 році розпочато лікування ВТКі акалабрутинібом.

Через 6 місяців терапії акалабрутинібом відмічено значне зменшення лімфаденопатії, нормалізацію гемограми та відсутність інфекційних ускладнень.

При виборі стратегії терапії ХЛЛ у пацієнтів з рецидивом або рефрактерністю важливо враховувати низку факторів, таких як вік, коморбідність, цитогенетичні аномалії та попередні лінії лікування. Згідно з сучасними рекомендаціями, для хворих з рецидивними / рефрактерними формами ХЛЛ, які мають *del(17p)*, використання ХІТ не рекомендоване.

Натомість перевагу слід надавати таргетній терапії, зокрема ВТКі, таким як акалабрутиніб.

У представленому клінічному випадку пацієнт віком 83 роки з ХЛЛ та *del(17p)*, виявленою під час першого рецидиву, отримувач різні лінії терапії, включаючи BR та ритуксимаб з леналідомідом. У 2019 році йому було призначено венетокласк із ритуксимабом, що дозволило досягти повної ремісії (uMRD). Однак через 1,5 року після припинення лікування відбулося прогресування захворювання з наявністю конгломератів лімфатичних вузлів, що стало показанням для початку нової лінії терапії.

При обговоренні подальшої тактики лікування з родичами пацієнта було враховано його похилий вік, наявність супутньої патології та попередню терапію. Зважаючи на ці фактори та рекомендації щодо використання таргетної терапії у пацієнтів з *del(17p)*, було прийнято рішення про призначення ВТКі акалабрутинібу.

Вибір акалабрутинібу ґрунтувався на декількох міркуваннях. По-перше, у пацієнта була досягнута тривала ремісія на тлі попередньої терапії венетокласком, що дозволяло розглядати можливість повторного призначення цього препарату. Однак, зважаючи на бажання родичів забезпечити максимально тривалий контроль захворювання, було вирішено змінити механізм дії та призначити ВТКі. По-друге, на відміну від венетокласку, який призначається у фіксованому курсі, терапія ВТКі проводиться тривало, що може забезпечити довший контроль захворювання.

Через 6 місяців терапії акалабрутинібом у пацієнта відмічено значне зменшення лімфаденопатії, нормалізацію гемограми та відсутність інфекційних ускладнень, що свідчить про ефективність обраного лікування. Важливо зазначити, що навіть у пацієнтів похилого віку з ХЛЛ і несприятливими прогностичними факторами, як-от *del(17p)*, використання сучасних таргетних препаратів дозволяє досягти хороших результатів лікування та покращити якість життя.

Таким чином, представлений клінічний випадок демонструє важливість індивідуалізованого підходу до вибору терапії ХЛЛ з урахуванням віку, коморбідності, цитогенетичних аномалій та попереднього лікування. Використання таргетної терапії, зокрема ВТКі, у пацієнтів з *del(17p)* дозволяє подолати несприятливий прогноз і забезпечити тривалий контроль захворювання навіть у пацієнтів похилого віку.



Доповідь «Рациональний вибір терапії ХЛЛ. Клінічний досвід застосування акалабрутинібу» представила **Ольга Юріївна Кучкова**, кандидат медичних наук, заступниця генерального директора з медичної частини, завідувачка гематологічного відділення КНП «Обласний центр онкології» (м. Харків).

— Проблема ХЛЛ в сучасній онкогематології залишається актуальною.

З одного боку, за останні роки досягнуто значного прогресу в розумінні патогенезу захворювання та розробленні нових терапевтичних опцій. Це дозволяє покращити результати лікування та подовжити життя пацієнтів. З іншого боку, вибір оптимальної тактики ведення кожного окремого пацієнта з ХЛЛ залишається складним завданням. Слід враховувати багато факторів, таких як стадія захворювання, наявність цитогенетичних аномалій, загальний стан хворого, супутні захворювання, профіль токсичності та доступність лікарських засобів. Необхідність балансу між ефективністю, переносимістю та вартістю лікування часто ставить лікаря перед непростим вибором.

Складність вибору тактики ведення пацієнтів з ХЛЛ можна проілюструвати таким клінічним випадком.

Клінічний випадок 2

Пацієнт, 49 років, звернувся зі скаргами на інтоксикаційний синдром, підвищення температури тіла, загальну слабкість, схуднення та збільшення лімфатичних вузлів. Лабораторні дослідження виявили лімфоцитоз і лейкоцитоз. На підставі імунотипування встановлено діагноз ХЛЛ.

Периферичні лімфатичні вузли були значно збільшені та щільні, що характерно для лімфоми. Біопсія лімфатичного вузла з імуногістохімічним дослідженням підтвердила наявність лімфоми з малих лімфоцитів (ХЛЛ). Встановлено діагноз ХЛЛ В (II), лімфома з малих лімфоцитів, ураження периферичних, заочеревинних лімфатичних вузлів, гепатоспленомегалія; інтоксикація; статус за ECOG 2.

З супутньої патології у пацієнта відзначалися розширвальна аневризма аорти (стан після двох операцій), ожиріння 3 ступеня та гіпертонічна хвороба. Пацієнт приймав антигіпертензивні препарати й антикоагулянти.

Згідно з рекомендаціями NCCN та стратифікацією ризику, на підставі симптомів та значної маси пухлини пацієнт мав показання до початку лікування. Розглядалися ХІТ або таргетна терапія (акалабрутиніб, венетокласк, обінутумабу). Хоча таргетна терапія має переваги в ефективності, в Україні вона не покривається державним фінансуванням.

Враховуючи супутню серцево-судинну патологію, пацієнту рекомендували акалабрутиніб, від якого він спершу відмовився через високу вартість. Було призначено ХІТ. Проведено 3 курси ХІТ: 1 курс BR, 2 курси поліхіміотерапії за протоколом флударабін + циклофосамід + ритуксимаб, проте вже через 3 місяці за даними комп'ютерної томографії виявлено прогресування захворювання.

В описаному клінічному випадку прогресування ХЛЛ через 3 місяці після початку ХІТ дозволило розцінити пацієнта як первинно рефрактерного, що є несприятливим прогностичним фактором при ХЛЛ і свідчить про агресивний перебіг захворювання. У такій ситуації постає питання про зміну терапевтичної тактики та застосування альтернативних опцій лікування.

Згідно з сучасними рекомендаціями (NCCN, ESMO, українські протоколи), у пацієнтів з первинно рефрактерною ХЛЛ перевагу слід надавати таргетній терапії, зокрема ВТКі (акалабрутинібу). Ці препарати демонструють високу ефективність у подоланні хіміорезистентності та досягненні тривалої ремісії, в тому числі у пацієнтів з несприятливими цитогенетичними аномаліями (*del(17p)*, мутація *TP53*).

В обговорюваному клінічному випадку з огляду на початкову відмову пацієнта від таргетної терапії через високу вартість йому було запропоновано ХІТ як доступнішу опцію. Проте після прогресування захворювання на тлі ХІТ лікарі повторно рекомендували пацієнту терапію акалабрутинібом як оптимальний вибір для подолання рефрактерності, на яку пацієнт цього разу погодився.

Через місяць від початку лікування акалабрутинібом у пацієнта було відзначено виражену позитивну динаміку. За даними комп'ютерної томографії, відзначалося загальне зменшення маси пухлини на 66% порівняно з початковими розмірами.

Водночас зі зменшенням маси пухлини у пацієнта спостерігалася значне покращення загального самопочуття. Прояви інтоксикаційного синдрому (гарячка, слабкість, схуднення) регресували, апетит та енергійність відновилися. Завдяки покращенню стану пацієнт зміг відновити звичну повсякденну активність та повернутися до роботи. Це мало неабияке значення для якості життя самого пацієнта та його родини, а також для психологічного комфорту в умовах онкологічного захворювання.

При оцінці відповіді на терапію акалабрутинібом через 3 місяці було задокументовано подальше зменшення розмірів лімфатичних вузлів. Сумарна редукція маси пухлини склала 82% порівняно з початковою.

На прикладі цього клінічного випадку підтверджується ефективність акалабрутинібу в подоланні хіміорезистентності та досягненні вираженої протипухлинної дії навіть у пацієнта з первинно рефрактерним перебігом ХЛЛ.

Важливим аспектом у клінічному випадку був профіль безпеки акалабрутинібу. Найбільш вираженим небажаним явищем став головний біль, який турбував пацієнта протягом першого місяця лікування. Проте інтенсивність головного болю була помірною і не потребувала відміни акалабрутинібу. Для контролю цього побічного ефекту було достатньо застосування нестероїдних протизапальних засобів. Враховуючи транзиторний характер головного болю та його потенційний зв'язок із початковою реакцією на терапію, лікування акалабрутинібом було продовжено у повній дозі. Слід зазначити, що на фоні прийому акалабрутинібу не спостерігалася клінічно значущого посилення серцевої недостатності, незважаючи на обтяжений кардіологічний анамнез пацієнта. Це свідчить про сприятливий профіль кардіобезпеки акалабрутинібу порівняно з іншими ВТКі.

У цілому описаний клінічний випадок демонструє складність вибору оптимальної терапії ХЛЛ в умовах обмеженого доступу до інноваційних таргетних препаратів. Хоча ХІТ залишається доступнішою опцією, її ефективність може бути недостатньою, особливо у пацієнтів з несприятливими прогностичними факторами. Застосування таргетної терапії дозволило подолати хіміорезистентність та досягти тривалого контролю захворювання у пацієнта з первинно рефрактерною ХЛЛ. Водночас висока вартість таргетних препаратів залишається основною перешкодою для їх рутинного використання в Україні.

Підготувала **Анна Сочнева**

Педіатрична онкогематологія: нові парадигми лікування



7-9 червня у Львові відбулася масштабна подія в галузі педіатрії – VI Конгрес Української академії педіатричних спеціальностей PRIME PEDIATRICS 2024. Цей єдиний в Україні педіатричний конгрес із міжнародною акредитацією став найпотужнішою та найдинамічнішою подією року, поєднавши формати онлайн та живої зустрічі. У рамках конгресу щодня надавалося 30 годин незаангажованої інформації від найкращих спікерів із різних країн світу. Програма охопила широкий спектр актуальних тем педіатрії та суміжних галузей. Захід надав дитячим лікарям унікальну можливість обмінятися досвідом, ознайомитися з новітніми досягненнями у своїй сфері та підвищити професійний рівень. Конгрес став платформою для відвертої розмови про сучасні виклики педіатричної практики, впровадження нових технологій і персоналізованої медицини в клінічну практику.

Особливу увагу було приділено міждисциплінарному підходу в лікуванні онкологічних захворювань у дітей, новим методам діагностики та лікування, а також питанням якості життя маленьких пацієнтів. Важливою подією став блок «Онкологія та гематологія», модератором якого виступив Олександр Лисиця, завідувач відділення трансплантації кісткового мозку та імунотерапії Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» (м. Київ). Цей сегмент конференції став майданчиком для глибокого аналізу й обговорення міждисциплінарних питань на перетині педіатрії, онкології та гематології.



У рамках секції «Онкологія та гематологія» Михайло Васильович Адиров, завідувач відділення дитячої онкології, гематології та імунології КНП «1 територіальне медичне об'єднання м. Львова» ВП Лікарня Святого Миколая представив доповідь «Гематологічні прояви важких первинних імунodefіцитів», у якій акцентував увагу на критичних моментах діагностики та лікування онкогематологічних захворювань у дітей.

– Діагностика первинних імунodefіцитів (ПІД) у дітей раннього віку залишається важливою проблемою сучасної педіатрії та неонатології. Складність її полягає у різноманітності клінічних проявів та їх неспецифічності, що може призводити до пізньої діагностики та не своєчасного початку лікування. Для підтвердження складності вчасного виявлення та діагностики ПІД доцільно навести клінічні випадки.

Клінічний випадок 1

Дитина, 7 місяців, маса тіла 5700 г, що значно нижче норми для цього віку. При зверненні батьки відзначали рецидивуючі епізоди лихоманки невідомої етіології, періодичну діарею та наявність генералізованої лімфаденопатії. На шкірі спостерігався поліморфний висип.

Дитина регулярно проходила педіатричні огляди й отримала всі обов'язкові та додаткові рекомендовані щеплення. Особливу увагу привертало ускладнення після вакцинації БЦЖ. Після імунізації проти ротавірусної інфекції у пацієнта спостерігалися побічні ефекти у вигляді тривалої діареї, висипу та лихоманки.

При лабораторних дослідженнях виявлено лейкоцитоз ($29,6 \text{ г/л}$) із переважанням лімфоцитів (79,5%), помірну анемію та тромбоцитоз. У крові була зафіксована реплікація цитомегаловірусу. Імунограма не демонструвала змін, характерних для класичного важкого комбінованого імунodefіциту.

Проведена комп'ютерна томографія всього тіла для виключення онкогематологічної патології. При радіологічному дослідженні візуалізувався тимус. Неонатальний скринінг на тяжкий комбінований імунodefіцит не виявив патології.

За результатами генетичного дослідження визначено дефект гена ZAP70, що дозволило встановити діагноз ПІД.

Клінічний випадок 2

Дитина, 12 років, госпіталізована до відділення зі стійкою фебрильною лихоманкою, геморагічним висипом, генералізованою лімфаденопатією та гепатоспленомегалією. При госпіталізації загальний аналіз крові показав виражену панцитопенію: лейкоцити $1,4 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобін 72 г/л , тромбоцити $28 \times 10^9/\text{л}$.

В анамнезі у пацієнта – епізоди рецидивуючого інфекційного мононуклеозу. Також була анальна тріщина з формуванням параректальної нориці, що тривалий час не гоїлася.

При лабораторних дослідженнях виявлено підвищення рівня лактатдегідрогенази. Імунограма показала порушення Т-клітинної ланки імунітету та зниження кількості

природних кілерів. Рівні імуноглобулінів були в межах норми без замісної терапії.

Враховуючи клінічну картину та лабораторні дані, було проведено генетичне дослідження, яке підтвердило наявність Х-зчепленого лімфопроліферативного синдрому 2 типу (синдром Дункана).

Особливістю цього випадку є розвиток гемофагоцитарного синдрому на фоні інфекції, спричиненої вірусом Епштейна – Барр, що характерно для цього типу імунodefіциту. У пацієнта зафіксовано ознаки синдрому активації макрофагів (MAS) або гемофагоцитарного лімфогістіоцитозу (HLH).

Представлені клінічні випадки демонструють різноманітність проявів ПІД у дітей і підкреслюють важливість комплексного підходу до діагностики. У першому випадку ми спостерігали атипову картину ПІД з лімфоцитозом, що ускладнило діагностику. Другий випадок ілюструє тяжкий перебіг Х-зчепленого лімфопроліферативного синдрому з розвитком гемофагоцитарного синдрому.

Обидва випадки свідчать про необхідність настороженості педіатрів щодо можливості ПІД у пацієнтів з рецидивуючими інфекціями, незвичайними реакціями на вакцинацію та гематологічними порушеннями. Важливо зазначити, що класичні лабораторні маркери ПІД можуть бути відсутні, як у першому випадку.

Таким чином, своєчасна діагностика ПІД має критично важливе значення для раннього початку належної терапії. Постійне вдосконалення діагностичних алгоритмів і підвищення обізнаності медичної спільноти щодо ПІД є ключовими факторами для поліпшення результатів лікування цієї групи пацієнтів.



Про безпечний маршрут для лікаря та пацієнта в контексті стику дисциплін педіатрії, онкології та інфекційних хвороб розповіла Христина Мирославівна Запотчна, дитячий онколог, виконувачка обов'язків керівника Клініки дитячої онкології та трансплантації кісткового мозку Західноукраїнського спеціалізованого дитячого медичного центру (м. Львів).

– Онкогематологічні захворювання у дітей становлять значну проблему сучасної педіатрії, поєднуючи труднощі діагностики та лікування з високим ризиком розвитку інфекційних ускладнень. За епідеміологічними даними, у структурі злоякісних новоутворень дитячого віку переважають лейкемії, лімфоми та пухлини центральної нервової системи. Лікування онкогематологічних захворювань у дітей включає різноманітні підходи, такі як хіміотерапія, трансплантація кісткового мозку та гемопоетичних стовбурових клітин, променева терапія, таргетна терапія та імунотерапія.

Найпоширенішим методом залишається хіміотерапія, яка поділяється на інтенсивний та підтримуючий етапи. Ускладнення хіміотерапії можна умовно розподілити на ранні та пізні. До ранніх належать нудота, блювання, головний біль, зниження апетиту, гіпертермічний синдром, стоматит. Пізні ускладнення

включають лейкопенію та тромбоцитопенію. Важливо зазначити, що ці ускладнення можуть виникати одночасно.

Особливу увагу слід приділяти інфекційним ускладненням, які можуть розвиватися на фоні нейтропенії або без неї. Найпоширенішим симптомом інфекційних ускладнень у дітей є лихоманка. Лихоманкою вважається одноразове підвищення температури тіла вище $38,3 \text{ }^\circ\text{C}$ або дворазове підвищення вище $38,0 \text{ }^\circ\text{C}$ з інтервалом в 1 годину при вимірюванні в ротовій порожнині. Нейтропенія визначається як зниження абсолютного числа нейтрофілів менше 500 клітин/мм^3 або менше 1000 клітин/мм^3 з прогнозованим зниженням до 500 клітин/мм^3 протягом наступних 48 годин. Лихоманка на фоні нейтропенії завжди має інфекційне походження, хоча ознаки чи симптоми інфекції можуть бути відсутні.

Для оцінки ризику розвитку ускладнень у дорослих пацієнтів часто використовується Система прогностичного індексу ризику ускладнень (MASC). У педіатричній практиці застосовується шкала «червоних прапорців», яка детально описує симптоми по системах органів, що можуть бути першими ознаками розвитку септичних ускладнень у дітей.

Тактика ведення пацієнтів із фебрильною нейтропенією залежить від оцінки ризику. Пацієнти з низьким ризиком можуть отримувати лікування амбулаторно за спроможності перорального прийому антибіотиків. Пацієнти з високим ризиком потребують госпіталізації та парентерального введення антибіотиків.

Лихоманка у дітей зі злоякісними новоутвореннями може мати як інфекційну, так і неінфекційну етіологію. До неінфекційних причин належать основне захворювання, прийом певних лікарських засобів, введення продуктів крові та реакції трансплантат проти хазяїна після трансплантації кісткового мозку. Особливу увагу слід приділяти внутрішньосудинним катетерам, стентам і дренажним трубкам, які можуть колонізуватися мікроорганізмами, що призводить до бактеріємії та фунгемії.

Вторинний імунodefіцит у онкологічних пацієнтів підвищує сприйнятливості до опортуністичних інфекцій, зокрема, викликаних цитомегаловірусом, вірусами Епштейна – Барр і простого герпесу. Інфекції, пов'язані з внутрішніми судинними катетерами, класифікуються залежно від локалізації: інфекція ділянки виходу катетера, тунельна інфекція та катетерасоційована інфекція кровотоку. Діагностика перших двох типів базується на клінічних ознаках, таких як почервоніння, болочість та ущільнення навколо катетера. Катетерасоційовані інфекції кровотоку діагностуються за допомогою посівів крові з центрального венозного катетера та периферичної вени.

Інфекції шкіри та м'яких тканин у онкологічних пацієнтів можуть бути локальними або дисемінованими. Часто спостерігаються ураження, викликані вірусами простого герпесу або оперізуючого лишаю. Важливо диференціювати інфекційні ураження від побічних ефектів таргетної терапії, які також можуть проявлятися шкірними симптомами.

Рідкісним, але серйозним ускладненням є синдром Світа, який характеризується лихоманкою, нейтрофіліозом крові та тканин, що призводить до розвитку болючих еритематозних уражень шкіри з наявністю великої кількості зрілих нейтрофілів при гістологічному дослідженні.

Серед інфекцій дихальних шляхів особливу небезпеку становлять грибові ураження легень, такі як інвазивний фузаріоз, кандидамікоз, мукомікоз та аспергілез. Ці інфекції можуть розвиватися навіть на фоні підтримуючої хіміотерапії та часто мають безсимптомний початок, що ускладнює їх своєчасну діагностику.

Пневмоцистна пневмонія залишається складною проблемою, незважаючи на профілактичне лікування. Її характерними ознаками є швидкий початок, стрімкий перебіг, задишка, непродуктивний кашель, гіпоксемія, лихоманка та нейтропенія.

З боку травного тракту часто можуть виникати такі ускладнення, як мукозит, езофагіт, діарея та коліт.

Мукозит і стоматит можуть бути як наслідком хіміотерапії, так і вторинного інфікування вірусом простого герпесу або грибами роду *Candida*. Найпоширенішим збудником діареї є *Clostridium difficile*, але також можуть бути причетні норовірус, ротавірус та ентеровірус.

Окремо слід виділити нейтропенічний ентероколіт (тифліт) – тяжке ускладнення, що розвивається на фоні нейтропенії та проявляється болем у животі й симптомами подразнення очеревини. Діагностика проводиться за допомогою ультразвукового дослідження та комп'ютерної томографії.

Таким чином, існує різниця між лихоманкою при нейтропенії («нейтропенічна лихоманка») та без нейтропенії, що, відповідно, чинить вплив на менеджмент пацієнтів, в тому числі на вибір тактики лікування. При веденні пацієнтів цієї групи також важливо враховувати, що тяжкі інфекційні ускладнення можуть виникнути на будь-якому етапі лікування, тому співпраця лікаря-онколога й онколога-педіатра є критично важливою і має бути спрямована на спільний результат.



Леся Олександрівна Лисиця, дитячий лікар-офтальмолог вищої категорії, онкоофтальмолог, хірург із реконструктивних та естетичних операцій на повіках Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» (м. Київ) виступила з доповіддю «Думайте довго, вирішуйте швидко».

– У педіатричній практиці офтальмологічні симптоми можуть бути першим проявом серйозних системних захворювань, зокрема гематологічних. Своєчасна діагностика таких станів часто ускладнюється через неспецифічність симптомів і можливість їх імітації іншими видами патології. Розуміння взаємозв'язку між очними проявами та системними захворюваннями є критично важливим для педіатрів.

Клінічний випадок 3

Пацієнт, дитина дошкільного віку, була направлена до офтальмолога з підозрою на новоутворення орбіти. При первинному огляді виявлено птоз, незначний екзофтальм і наявність додаткової тканини в ділянці ока.

При зборі анамнезу захворювання виявлено двобічний секреторний отит, мастоїдит, анемію, рецидивуючу лихоманку, біль і набряк суглобів. До звернення до офтальмолога дитині був встановлений попередній діагноз ревматоїдний артрит, на підставі чого було призначено лікування метотрексатом.

Діагностику розпочато з проведення загального аналізу крові, результати якого викликали підозру щодо гематологічного захворювання. Наступним кроком було виконання магнітно-резонансної томографії (МРТ) орбіт із контрастуванням, виявлено патологічні зміни. На підставі комплексного обстеження встановлено діагноз мієлоїдний лейкоз.

Лікування пацієнта включало тривалий курс хіміотерапії та трансплантацію кісткового мозку. Після завершення основного курсу лікування пацієнт перебуває під спостереженням гематологів та офтальмологів.

Клінічний випадок 4

Пацієнт, 15 років, звернувся зі скаргами на прогресуючий екзофтальм, виражений больовий синдром і погіршення зору. При обстеженні виявлено офтальмогіпертензію.

Згідно з анамнезом, симптоми розвивалися протягом місяця. За місцем проживання пацієнту було призначено лікування, яке включало антибіотики та гормональні препарати, проте після відміни терапії відбувся рецидив симптомів.

Діагностика включала ретельний збір анамнезу, повне офтальмологічне обстеження, лабораторні дослідження (загальний і біохімічний аналіз крові, визначення рівня тиреоїдних гормонів) і візуалізаційні методи (МРТ орбіт з контрастуванням).

У процесі диференційної діагностики були виключені онкологічні, ендокринні й інфекційні причини. Особлива

увага була приділена виключенню імуноглобулін G4-асоційованого захворювання.

На підставі результатів обстеження був встановлений діагноз неспецифічне запалення тканин орбіти (ідіопатичне запалення орбіти, псевдотумор).

Лікування включало призначення високих доз кортикостероїдів за схемою пульс-терапії. Було обрано методику триденного внутрішньовенного введення з подальшим переходом на пероральну форму преднізолону.

Лікування виявилось ефективним. Через 2 місяці терапії спостерігалось значне покращення стану пацієнта.

Ці клінічні випадки наочно демонструють складність діагностики та лікування системних захворювань у дітей за офтальмологічними проявами. Вони підкреслюють необхідність комплексного підходу та мультидисциплінарної співпраці в педіатричній практиці.

У третьому випадку офтальмологічні симптоми стали ключем до діагностики мієлоїдного лейкозу. Це підкреслює важливість ретельного офтальмологічного обстеження при наявності незрозумілих системних симптомів у дітей. Помилковий початковий діагноз ревматоїдний артрит нагадує нам про необхідність розглядати широкий спектр можливих діагнозів, особливо при нетипових клінічних проявах.

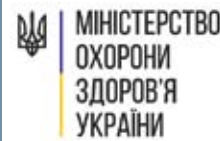
Четвертий випадок ілюструє складність діагностики ідіопатичного запалення орбіти (псевдотумору) у підлітків, а також важливість детальної диференційної діагностики та індивідуального підходу до лікування.

Таким чином, наведені клінічні випадки підкреслюють важливість балансу між ретельним аналізом всієї доступної інформації та своєчасним прийняттям рішень щодо діагностики та лікування. Це особливо важливо в педіатричній офтальмології, де своєчасна діагностика та лікування можуть мати вирішальний вплив на прогноз захворювання та якість життя пацієнта.

Редакція

3

НОВИНИ МОЗ УКРАЇНИ



МОЗ впроваджує сучасну електронну систему, яка забезпечить прозорість обігу медичного канабісу

В Україні впровадять електронну інформаційну систему, що забезпечить прозоре регулювання обігу медичного канабісу на кожному з його етапів. Відповідну постанову ухвалив уряд.

Документом також затверджено порядок функціонування електронної системи, який передбачає, що усі операції з медичним канабісом мають фіксуватися й обліковуватися упродовж наступного дня після їх здійснення. Йдеться про понад 30 видів операцій щодо більш ніж 10 об'єктів обліку. Серед іншого у системі фіксуватиметься виробництво насіння медичного канабісу, посів, клонування, висаджування рослин, відправлення зразків на лабораторне дослідження, збір рослин, перевезення, купівля, виготовлення ліків, знищення відходів, відпуск в аптеці тощо. Обліку підлягатиме насіння, посадковий матеріал, рослини, внутрішньоаптечні заготовки, ліки, відходи тощо.

Крім того, нагадаємо, усі види діяльності, пов'язані з медичним канабісом, ліцензуватимуться. «Дозвіл на використання медичного канабісу в Україні – це турбота про якість життя пацієнтів та водночас велика відповідальність для держави. Тож ми запроваджуємо сучасну електронну систему, яка забезпечуватиме безпрецедентний рівень прозорості обігу медичного канабісу – від насіння й до відходів. Кожна рослина канабісу, кожна виготовлена з неї одиниця продукту матиме унікальний ідентифікатор, що забезпечить повний контроль над їх обігом та дозволить нам гарантувати якість і безпеку ліків, а також унеможливити їх несанкціонований обіг. За потреби ми зможемо відстежити шлях продукту від виробника до пацієнта та виявити можливі порушення за допомогою електронних інструментів», – зазначив **Віктор Ляшко, міністр охорони здоров'я України**.

Власником та адміністратором електронної системи буде Держлікслужба. Проте буде забезпечений обмін даними між нею та іншими державними системами і реєстрами.

Зареєструватися і користуватися системою зможуть суб'єкти обліку (ліцензіати), уповноважені особи Держлікслужби, Міністерства охорони здоров'я (МОЗ), Нацполіції та Служби безпеки України. Доступ до системи буде безоплатним, цілодобовим і здійснюватиметься з використанням кваліфікованого електронного підпису.

Постанова про електронну інформаційну систему обліку канабісу набуває чинності 16 серпня 2024 року. Очікується, що система запрацює у жовтні 2024 року.

Наголосуємо, що використання канабісу у немедичних (рекреаційних) цілях, як і раніше, залишається під забороною. Ліки на основі канабісу пацієнт зможе отримати відповідно до медичних показань, виключно за призначенням лікаря і за електронним рецептом.

Уряд схвалив законопроект щодо удосконалення перевірок обґрунтованості видачі листків непрацездатності

Кабінет Міністрів України ухвалив законопроект, розроблений МОЗ, який після прийняття Верховною Радою дозволить зробити більш ефективним процес встановлення факту тимчасової непрацездатності. Для цього передбачені зміни до Закону України «Про загальнообов'язкове державне соціальне страхування».

Пропонується, щоб перевірка обґрунтованості видачі та продовження листків непрацездатності проводилася із залученням уповноважених лікарів у разі необхідності перевірки медичних висновків про тимчасову непрацездатність. Відбір таких лікарів буде здійснюватися за прозорою автоматизованою процедурою за допомогою Електронної системи охорони здоров'я.

Норми про екстериторіальність та деперсоналізацію даних про пацієнта дозволять мінімізувати ризики при ухваленні рішення щодо обґрунтованості медичного висновку про тимчасову непрацездатність. Водночас заклади охорони здоров'я зможуть оскаржити рішення про визнання листка непрацездатності необґрунтованим.

Раніше заклад охорони здоров'я мав змогу довести обґрунтованість рішення лікаря лише через суд. Тому пропонується, щоб заклад мав можливість оскаржувати рішення в досудовому порядку і надавати докази, що свідчать про правомірність дій лікаря.

Зміни в законодавстві дозволять також врегулювати питання страхових виплат на основі паперових лікарняних, які ще використовуються у виключних випадках у зв'язку з воєнним станом в Україні.

Впровадження eCTD: розпочався тестовий період для перереєстрації лікарських засобів та внесення змін до реєстраційних матеріалів

МОЗ України спільно з Державним експертним центром (ДЕЦ) розпочали другий етап тестового періоду для перереєстрації лікарських засобів і внесення змін до реєстраційних матеріалів у форматі електронного загального технічного документа (eCTD) для державної реєстрації лікарських засобів.

Відтак, з липня і до кінця поточного року заявники можуть подавати до ДЕЦ матеріали досьє на лікарські засоби у форматі eCTD уже за усіма основними процедурами: державної реєстрації, перереєстрації та внесення змін протягом дії реєстраційного посвідчення. Відповідні строки визначені наказом МОЗ «Про внесення змін до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 13 жовтня 2023 року № 1789» № 588 від 08.04.2024.

З цієї нагоди відбулася чергова онлайн-зустріч з представниками профільних асоціацій і фармацевтичного ринку під головуванням заступниці міністра охорони здоров'я з питань цифрового розвитку Марії Карчевич. На зустрічі обговорили особливості подачі eCTD в Україні за процедурами перереєстрації / зміни, базового подання baseline та продемонстрували роботу в електронному кабінеті заявника.

Зараз уже забезпечено усе необхідне методичне та технічне підґрунтя для прийому реєстраційних документів від заявників у форматі eCTD. Успішно завершено тестування та налаштування єдиної інформаційно-аналітичної системи (EIAS) для роботи з eCTD за процедурами перереєстрації та внесення змін. Система підтримує повний життєвий цикл реєстраційного досьє на лікарські засоби та готова до використання, забезпечуючи оптимізацію процесів обробки заяв.

На офіційному сайті ДЕЦ у розділі «Заявникам» оприлюднено всю необхідну інформацію для участі у тестовому періоді, додано шаблони супровідних листів і відповідей на зауваження: <https://www.dec.gov.ua/specyifikacziya-ua-m1-ectd/>

МОЗ закликає представників фармацевтичного ринку до активної участі у тестовому періоді!

Охочі взяти участь мають повідомити про це офіційним листом МОЗ та ДЕЦ (digital@moz.gov.ua, dec@dec.gov.ua).

Нагадаємо: тестовий період eCTD триватиме до кінця поточного року. З січня 2025 року подача всіх реєстраційних документів у форматі eCTD буде добровільною, а з серпня 2025 року, відповідно до Закону України «Про лікарські засоби» № 2469-IX від 28.07.2022, – обов'язковою.

<https://moz.gov.ua/>

Стратифікація ризику при проведенні скринінгу колоректального раку та епідагляду після поліпектомії



Оновлені практичні рекомендації Американської гастроентерологічної асоціації (AGA)

З початку 2000 років спостерігається стрімке зниження смертності від колоректального раку (КРР), значною мірою завдяки скринінгу та видаленню передракових поліпів. Незважаючи на клінічні успіхи, КРР залишається другою провідною причиною смерті від раку у США. Метою цього експертного огляду AGA є розгляд варіантів стратифікації ризику для скринінгу КРР і нагляду після поліпектомії, а також окреслення можливостей майбутніх досліджень для заповнення прогалів у літературі.

Обґрунтування рекомендованих клінічних настанов

Практична рекомендація 1: усі особи, що мають родича першого ступеня спорідненості (ПСС – батьки, брат, сестра, дитина) з діагностованим КРР, особливо у віці до 50 років, повинні вважатися такими, що мають підвищений ризик розвитку КРР.

Практична рекомендація 2: особи без КРР в анамнезі, а також запальних захворювань кишечника, спадкових синдромів КРР, інших станів, що призводять до КРР, або сімейного анамнезу КРР повинні розглядатися як такі, що мають середній ризик розвитку КРР.

Практична рекомендація 3: особи з ризиком КРР середнього ступеня повинні розпочати скринінг у віці 45 років, а особи з підвищеним ризиком КРР через наявність родича ПСС із КРР мають розпочати скринінг за 10 років до віку встановлення діагнозу наймолодшому хворому родичу або з 40 років, залежно від того, що настане раніше.

Практична рекомендація 4: стратифікація ризику для початку скринінгу на КРР має ґрунтуватися на віці людини, відомому або імовірному спадковому синдромі КРР та/або сімейному анамнезі КРР.

Практична рекомендація 5: рішення про продовження скринінгу КРР особам старше 75 років має бути індивідуальним, базуватися на оцінці ризиків, переваг, історії скринінгу і супутніх захворювань.

Практична рекомендація 6: варіанти скринінгу в осіб із ризиком КРР середнього ступеня мають включати колоноскопію, фекальні імунохімічні тести (FIT), гнучку ректороманоскопію плюс FIT, імунохімічний ДНК-аналіз калу і колонографію із застосуванням комп'ютерної томографії (КТ), залежно від наявності та індивідуальних побажань.

Практична рекомендація 7: колоноскопія має бути стратегією скринінгу, яка використовується для осіб із підвищеним ризиком КРР.

Практична рекомендація 8: рішення про продовження спостереження за особами старше 75 років після поліпектомії має бути персоналізованим на основі оцінки ризиків, переваг і супутніх захворювань.

Практична рекомендація 9: інструменти стратифікації ризику для скринінгу КРР та епідагляду після поліпектомії перед їх широким впровадженням повинні базуватися на результатах досліджень, а також реальній та економічній ефективності в різних соціальних групах (наприклад, за расовою, етнічною належністю, статтю та іншими соціально-демографічними факторами, що впливають на результати перебігу КРР).

Оновлені практичні рекомендації щодо стратифікації ризику для скринінгу КРР і спостереження після поліпектомії призначені для гастроентерологів, лікарів первинної медичної допомоги та інших клініцистів, які забезпечують інформаційну базу щодо скринінгу КРР або спостереження після поліпектомії. Цільовою аудиторією пацієнтів є дорослі, які мають право на скринінг КРР, та їхні сім'ї.

Розглядаючи практичні рекомендації 1 і 2, слід взяти до уваги, що більшість випадків КРР є спорадичними і що ризик зростає в осіб старшого віку [1]. Особи без колоректальної неоплазії в особистому або сімейному анамнезі вважаються такими, що мають середній ризик розвитку КРР, який становить приблизно 4% ризику діагностованого КРР протягом життя [2], тому всім дорослим із середнім ризиком рекомендований скринінг. Приблизно 20% випадків КРР пов'язані з ускладненим сімейним анамнезом, приблизно 5% – зі схильністю до спадкових синдромів КРР [3, 4]. Спадкові синдроми КРР, такі як синдроми Лінча та поліпоз, підвищують ризик виникнення КРР [5, 6], але навіть за відсутності встановленого

спадкового синдрому сімейний анамнез КРР підвищує ризик його розвитку. Цей ризик залежить від ступеня спорідненості між особою та родичами, кількості родичів, у яких діагностовано КРР, віку особи і віку родичів на момент встановлення діагнозу [7, 8].

В опублікованих метааналізах за 2001–2006 рр. об'єднаний відносний ризик (ВР) розвитку КРР у разі ураження осіб ПСС коливався від 2,24 [9] до 2,26 [10]. У метааналізі 2018 р. повідомлялося про об'єднаний ВР 1,76 [11], а в систематичному огляді та метааналізі 2019 р. Roos та співавт. [12], у якому стратифіковано ВР за дизайном дослідження, також ішлося про меншу загальну оцінку ризику, особливо в когортних дослідженнях порівняно з дослідженнями типу «випадок – контроль». Однак результати, стратифіковані за віком особи ПСС, показали, що ризик КРР був значно вищим, коли особа була молодше 50 років на момент встановлення діагнозу, незалежно від дизайну дослідження, з ВР 3,57 в об'єднаних дослідженнях типу «випадок – контроль» та 3,26 в об'єднаних когортних дослідженнях. На противагу цьому, коли особа ПСС старше 50 років на момент встановлення діагнозу, ВР пов'язаний із сімейним анамнезом, був меншим в обох дослідженнях: в об'єднаних типу «випадок – контроль» ВР становив 1,88, в об'єднаних когортних – 1,83 [12].

З цих причин ми пропонуємо продовжувати розглядати будь-яку особу із сімейним анамнезом КРР, незалежно від віку члена сім'ї, як особу з високим ризиком, що потребує більш інтенсивного скринінгу для отримання додаткових даних. У небагатьох дослідженнях оцінювали ризик розвитку КРР в особи при ураженні родича другого або третього ступеня спорідненості. Нові дані, зокрема Taylor та співавт. [13], свідчать, що найважливішим предиктором КРР є кількість уражених родичів ПСС, коли ризик розвитку КРР може підвищуватися більше ніж у 2 рази.

Як згадувалося раніше, зв'язок між аденоматозними поліпами в сімейному анамнезі та ризиком розвитку КРР вивчали у небагатьох дослідженнях [14]. У популяційній програмі скринінгу КРР серед осіб з аномальним результатом високочутливого FIT ВР розвитку КРР в осіб із родичем ПСС з будь-яким аденоматозним поліпом становив 4,36 порівняно з особами без спорідненості з будь-якими аденомами [15]. В інших дослідженнях показано, що в осіб з родичами ПСС із аденомами ≥ 1 см вдвічі більше шансів діагностувати КРР або великі аденоми (≥ 1 см) порівняно з особами без такого сімейного анамнезу (ВР 2,27) [16–18]. На основі результатів колоноскопії серед родичів осіб із прогресуючою аденомою Ng та співавт. [19] у проспективному дослідженні дійшли висновку, що поширеність ускладнених аденом становила 11,5% серед братів і сестер пацієнтів із пізніми стадіями аденоми порівняно з 2,5% серед аналогічної когорти без прогресуючих аденом (відношення шансів 6,05).

Практичні рекомендації 3 і 4 базуються на спостереженнях, які демонструють зростання частоти захворюваності на КРР в осіб молодше 50 років, тобто ранній розвиток КРР. Згідно з оцінками, протягом наступного десятиліття на КРР із раннім початком припадатиме 10% випадків раку товстої кишки і 25% випадків раку прямої кишки [24, 25].

Через відсутність рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), у яких вивчали б ефективність від зниження віку скринінгу при КРР, рекомендації на сьогоднішній день значною мірою підкріплені лиш аналітичними моделями. Результати мікросимуляційних аналізів у США показали, що початок колоноскопії на 10 років раніше, щорічний FIT або гнучка ректороманоскопія у віці 45 років з інтервалом 5 років забезпечували оптимальний баланс навантаження і користі скринінгу [26–28]. Тому

USMSTF рекомендують (з різною силою) розпочинати скринінг КРР в осіб із середнім ризиком розвитку КРР у віці 45 років, визнаючи при цьому обмеженість доказів [29–32]. Як зазначено вище у практичних рекомендаціях 1 і 2, особи з КРР та/або аденомами в сімейному анамнезі мають підвищений ризик розвитку КРР порівняно з особами без такого анамнезу [8, 17]. Емпіричні дані про терміни початку скринінгу в популяції з сімейним анамнезом КРР обмежені. Результати мікроімітаційного аналізу показали, що скринінг осіб із одним родичем ПСС із КРР кожні 3 роки, починаючи з 40-річного віку, був найбільш економічно ефективним [33]. Вік початку скринінгу відповідно до сімейного анамнезу КРР може бути оптимізований на основі кількості уражених членів сім'ї, віку на момент встановлення діагнозу в уражених родичів, а також 10-річної сукупної захворюваності на КРР відповідно до віку в межах певної популяції. Однак за відсутності широкодоступних методологій для таких ризик-адаптованих скринінгів спрощеним підходом, який слід розглянути, є початок скринінгу приблизно за 10 років до досягнення віку встановлення діагнозу наймолодшому ураженому родичу або у віці 40 років [28].

Додатково до факторів, розглянутих вище, підвищується інтерес до адаптації індивідуальних рекомендацій щодо скринінгу з урахуванням раси, історії куріння та інших факторів способу життя. Виходячи з наявних даних, стратифікація ризику для початку скринінгу на КРР має ґрунтуватися на віці, сімейному анамнезі або інших станах, що призводять до КРР. Інші стани, що є факторами ризику розвитку КРР, включають (але не обмежуються ними): запальні захворювання кишечника з ураженням товстої кишки (тобто виразковий коліт і хвороба Крона); спадкові синдроми КРР, в тому числі синдром зубчастого поліпозу, сімейний аденоматозний поліпоз, МУН-асоційований поліпоз і синдром Лінча; первинний склерозуючий холангіт і багато інших. Ці популяції не розглядаються в цьому оновленні й обговорюються в інших розділах [34–36].

Розглядаючи практичну рекомендацію 5 щодо скринінгу КРР в осіб старше 75 років, важливим при прийнятті рішення є оцінка ризику й користі. Також необхідно порівняти тривалість життя і час затримки в прогресуванні поліпа до КРР або смерті, пов'язаної з КРР, щоб визначити, чи отримає пацієнт користь від видалення поліпів. Відсутні РКД, у яких були б зареєстровані особи старше 75 років, щоб повідомити оптимальний вік для припинення скринінгу на КРР. Повідомлялося, що захисний ефект після 75-річного віку не спостерігався в осіб з трьома або більше супутніми серцево-судинними захворюваннями (інфаркт міокарда, інсульт тощо), артеріальною гіпертензією, гіперхолестеринемією та цукровим діабетом [37–39]. У мікросимуляційному аналізі були оцінені користь і шкода FIT з інтервалом 2 роки відповідно до історії скринінгу і супутніх захворювань осіб [40]. Було виявлено, що особи, які раніше не проходили скринінг і не мали супутніх захворювань, могли проходити первинний скринінг у віці 90 років (жінки) і 80 років (чоловіки), при цьому користь переважала ризик. На противагу цьому особи, що дотримуються виконання рекомендацій щодо скринінгу і мають тяжкі супутні захворювання, мають припинити скринінг у віці 66 років або менше [40].

У практичній рекомендації 6 пропонуються варіанти скринінгу для осіб із середнім ступенем ризику КРР, які мають включати колоноскопію, FIT, гнучку ректороманоскопію плюс FIT, мультицільовий ДНК-аналіз калу, комбінацію ДНК / FIT і колонографію з КТ, залежно від наявності й індивідуальних уподобань.

Колоноскопія є високочутливою до КРР і передракових уражень і дозволяє проводити скринінг та лікування одночасно. Докази ефективності колоноскопії для скринінгу в показниках зниження захворюваності і смертності від КРР отримані в основному з обсерваційних досліджень [41, 42]. В одному РКД скринінгової колоноскопії, що включало 84 584 учасники віком 55–64 роки, порівнювали

Таблиця. Клінічні настанови, у яких рекомендується розпочати скринінг КРР у популяціях середнього ступеня ризику і групах підвищеного ризику на основі сімейного анамнезу КРР (The US Multisociety Task Force on Colorectal Cancer – USMSTF, Мультидисциплінарна робоча група США з колоректального раку)

Розробник	Критерії	Рекомендації	Узагальнення
Практичні настанови, що рекомендують розпочати скринінг КРР у групах із середнім ступенем ризику			
Американське товариство раку, 2018 [2]	Здорові дорослі особи із середнім ступенем ризику з очікуваною тривалістю життя більше 10 років	Починати скринінг у віці 45 років з будь-якого тесту (кваліфікована рекомендація) Обстежувати дорослих у віці 50-75 років за допомогою будь-якого тесту (сильна рекомендація)	У дорослих із середнім ступенем ризику в усіх клінічних настановах рекомендується розпочати скринінг КРР у віці 50 років за допомогою будь-якого тесту
Американська колегія гастроентерологів, 2021 [7]	Дорослі із середнім ступенем ризику	Починати скринінг дорослих у віці 45-49 років (умовна рекомендація) Скринінг дорослих у віці 50-75 років (сильна рекомендація). Колоноскопія кожні 10 років або ФІТ щороку як основні методи скринінгу (сильна рекомендація) Гнучка ректороманоскопія кожні 5-10 років, багатоцільовий ДНК-аналіз калу кожні 3 роки, КТ-колонографія кожні 5 років або капсульна ендоскопія товстої кишки кожні 5 років (умовна рекомендація)	У більшості клінічних настанов пропонується умовна або кваліфікована рекомендація розпочати скринінг КРР у дорослих із середнім ступенем ризику у віці 45 років за допомогою будь-якого методу
Американська колегія лікарів, 2019 [9]	Здорові дорослі особи із середнім ступенем ризику з очікуваною тривалістю життя більше 10 років	Починати скринінг дорослих у віці 50-75 років за допомогою будь-якого методу	Дві практичні настанови (Американської колегії гастроентерологів та USMSTF) рекомендують багаторівневий підхід до скринінгових тестів, при цьому тести 1-го рівня включають колоноскопію кожні 10 років або ФІТ щороку
Національна онкологічна мережа США, 2022	Дорослі із середнім ступенем ризику	Починати скринінг у віці 45 років з будь-якого дослідження	
USMSTF, 2022 [30]	Дорослі із середнім ступенем ризику	Починати скринінг у віці 45 років з будь-якого тесту	
USMSTF, 2022 [30]	Дорослі із середнім ступенем ризику	Починати скринінг у віці 50 років, якщо попередній не був завершений (умовна рекомендація)	
Оперативна група з профілактичних послуг США, 2021 [29]	Дорослі без симптомів із середнім ступенем ризику	Скринінг дорослих віком 50-75 років Починати скринінг дорослих у віці 45-49 років Вибірковий скринінг дорослих віком 76-85 років	
Практичні рекомендації відносно початку скринінгу КРР у групах підвищеного ризику на основі сімейного анамнезу КРР			
Американська колегія гастроентерологів, 2021 [7]	КРР або поширена аденома в одній особі ПСС у віці <60 років або КРР чи прогресуюча аденома у 2 або більше осіб ПСС у будь-якому віці КРР або поширена аденома в одній особі ПСС, діагностована у віці 60 років і старше	Колоноскопія у віці 40 років або за 10 років перед діагностикою КРР, повторювати кожні 5 років (умовна рекомендація) Починати скринінг у віці 40 років або за 10 років перед діагностикою КРР у родичів з будь-якого тесту (умовна рекомендація)	У дорослих із підвищеним ризиком розвитку КРР на основі сімейного анамнезу КРР в усіх клінічних настановах настійно рекомендується починати скринінг КРР у віці 40 років або за 10 років до діагностики КРР у родичів з колоноскопією і робити його кожні 5-10 років
Канадська асоціація гастроентерологів, схвалено Американською гастроентерологічною асоціацією, 2018 [9, 7]	КРР у 2 або більше осіб ПСС КРР в 1 особі ПСС 1 або більше осіб ПСС із документально підтвердженою прогресуючою аденомою	Колоноскопія кожні 5 років у віці 40 років або на 10 років молодше віку найраніше діагностованого КРР, залежно від попереднього випадку КРР в 1 особі ПСС Колоноскопія кожні 5-10 років у віці 40-50 років або на 10 років молодше віку документованого КРР, залежно від попереднього випадку КРР в 1 особі ПСС ФІТ кожні 1-2 роки пропонується як варіант 2-ї лінії при 1 або більше особах ПСС із задокументованою прогресуючою аденомою Відсутні рекомендації щодо варіантів обстеження. Колоноскопія та ФІТ є варіантами Колоноскопія кожні 5-10 років у віці 40-50 років або на 10 років молодше віку документованого в особі ПСС ФІТ кожні 1-2 роки пропонується як варіант 2-ї лінії	Щодо дорослих із поширеною аденомою в сімейному анамнезі у більшості практичних рекомендацій йдеться про початок скринінгу КРР у віці 40 років або за 10 років до діагностики аденоми у родичів за допомогою будь-якого тесту
Національна онкологічна мережа США, 2022	КРР в 1 або більше осіб ПСС із КРР у будь-якому віці КРР у родичів 2-го і 3-го ступеня споріднення в будь-якому віці Прогресуюча аденома в осіб ПСС у будь-якому віці	Колоноскопія кожні 5 років або за результатами колоноскопії, починаючи з 40 років, або за 10 років до ранньої діагностики КРР у родича Колоноскопія кожні 10 років або за результатами колоноскопії, починаючи з 45 років Колоноскопія кожні 5-10 років або за результатами колоноскопії, починаючи з 40 років, або у віці виявлення аденоми у родичів, залежно від того, що настане першим	
USMSTF, 2017 [31]	КРР або поширена аденома в двох осіб ПСС у будь-якому віці або КРР чи прогресуюча аденома в одній особі ПСС молодше 60 років КРР або поширена аденома в одній особі ПСС із діагнозом у 60 років або старше	Колоноскопія кожні 5 років, починаючи з 10 років від віку документованої в особі ПСС або у віці 40 років Починати скринінг у віці 40 років з будь-якого тесту	

тих, кого запросили пройти скринінгову колоноскопію, з тими, хто отримував звичайне лікування [43]. Згідно з результатами, ризик КРР через 10 років був нижчим у учасників, яких запросили пройти колоноскопію (ВР 0,82); ризик смерті, пов'язаної з КРР, не відрізнявся між двома групами (ВР 0,90). Перевага колоноскопії з точки зору чутливості як при КРР, так і при передракових ураженнях є загально визнаною, але згода на проведення діагностичної процедури значно нижча, ніж при використанні альтернативних неінвазивних методів [44]. Таким чином, скринінгові методи, включаючи ФІТ, гнучку ректороманоскопію та ФІТ, а також мультицільовий ДНК-аналіз калу, вибираються на основі їх доступності і побажань пацієнта. У рідкісних випадках пацієнти також можуть пройти скринінг за допомогою КТ-колонографії та капсульної ендоскопії товстої кишки.

Наявні переконливі докази, отримані в РКД щодо ректороманоскопії, а також додаткові емпіричні докази того, що ФІТ [45-51] і гнучка ректороманоскопія + ФІТ знижують частоту КРР і пов'язану з нею смертність. Мультицільовий ДНК-аналіз калу, посилений молекулярними біомаркерами для раннього виявлення КРР, має вищу чутливість для виявлення КРР (92%) і поширених передракових уражень, ніж звичайний ФІТ (74%), хоча і з нижчою специфічністю [57, 58]. Однак аналіз економічної ефективності показав, що щорічний ФІТ є більш ефективним і менш витратним, ніж мультицільовий ДНК-аналіз + ФІТ [59]. Загалом наявні кілька варіантів скринінгу на КРР, які показали переваги у зниженні ризику захворюваності на КРР і пов'язаної з ним смерті. Багато настанов не рекомендують віддавати перевагу одному методу скринінгу над іншим і пропонують приймати рішення на основі ризику й користі для пацієнта. У майбутньому очікується завершення досліджень, у яких порівнюватимуть ефективність колоноскопії та ФІТ.

У практичній рекомендації 7 акцентується увага на скринінгу осіб із підвищеним ступенем ризику. Колоноскопія

є рекомендованою стратегією для осіб із підвищеним ризиком КРР, що ґрунтується на її високій чутливості до поліпів і КРР, а також сприятливому балансі ризиків і переваг [64]. Групи з підвищеним ризиком КРР (наприклад, із сімейним анамнезом, схильністю до спадкових синдромів і запальними захворюваннями кишечника) можуть мати більше неоплазій, виявлених за допомогою найчутливішого тесту. На противагу цьому використання менш чутливих тестів для скринінгу може призвести до більшої кількості пропущених випадків неоплазії. Хоча відносна чутливість колоноскопії порівняно з іншими тестами добре встановлена, лише у кількох дослідженнях порівнювали її ефективність з іншими тестами для скринінгу осіб із підвищеним ризиком. Аналіз за протоколом відзначив статистично незначуще 1,5-кратне збільшення ймовірності виявлення прогресуючої неоплазії в групі колоноскопії [65]. Для осіб, які не бажають або не можуть завершити колоноскопію, може бути розглянутий альтернативний скринінг за допомогою ФІТ чи іншого методу, оскільки деякі пацієнти із сімейним анамнезом можуть надавати перевагу не колоноскопичним тестам [66].

Практична рекомендація 8 розглядає рішення про продовження спостереження за особами старше 75 років після поліпектомії, акцентуючи увагу, що воно має бути індивідуальним, ґрунтуватися на оцінці ризиків, переваг і супутніх захворювань. Після поліпектомії зазвичай рекомендується контрольна колоноскопія з метою зниження ризику прогресування та летального КРР [67]. Однак шкода, пов'язана з колоноскопією, різко зростає з віком: 3,8-6,8% літніх людей стикаються з невідкладним візитом або госпіталізацією протягом 30 днів після колоноскопії [68-70]. У літніх людей порівняно з молодими кількість ускладнень після колоноскопії збільшується в 1,5-3,7 рази [71-73], тому в 2020 р. робоча група з КРР у США не запропонувала конкретних рекомендацій за чи проти епіднагляду за людьми похилого віку, але зазначила: «Необхідні додаткові дослідження, щоб визначити, чи потенційні переваги

спостереження для профілактики раку і його раннього виявлення переважають безпосередні ризики, пов'язані з процедурами, для осіб старше 75 років» [67].

Практична рекомендація 9 зосереджена на моделях стратифікації ризику, що включають демографічні фактори, спосіб життя і генетичні фактори та показали перспективність у виявленні осіб із вищим і нижчим ризиком КРР [84-87]. Основними обмеженнями для включення моделей у клінічну практику є відсутність проспективних досліджень, що показують такий вплив; відсутність досліджень щодо вибору моделей, які регламентують початок скринінгу, вік і стратегії (деякі з них потребують генетичного аналізу) і відсутність валідації в різних популяціях відносно варіацій, зумовлених расовими, етнічними та соціально-демографічними факторами.

Висновки

Підсумовуючи усе вищезазначене, можна стверджувати, що більшість випадків КРР є спорадичними, його ризик зростає з віком. Скринінг рекомендується проводити дорослим із середнім ступенем ризику, починаючи з 45 років, за допомогою кількох доступних тестів. Для осіб із КРР у сімейному анамнезі рекомендується проводити скринінг за 10 років до віку встановлення діагнозу наймолодшому ураженому родичу або у віці 40 років за допомогою колоноскопії. Враховуючи наявні докази, стратифікація ризику для початку скринінгу або спостереження за КРР мають ґрунтуватися на віці, сімейному анамнезі, схильності до спадкових синдромів КРР, попередньому скринінгу або інших станах, що призводять до КРР.

Список літератури знаходиться в редакції.

Реферативний огляд статті Issaka R.B., Chan A.T., Gupta S. AGA Clinical Practice Update on Risk Stratification for Colorectal Cancer Screening and Post-Polypectomy Surveillance: Expert Review. Gastroenterology. 2023 Nov; 165 (5): 1280-1291. doi: 10.1053/j.gastro.2023.06.033.

Підготувала Валентина Момот



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.

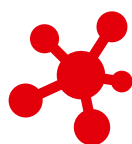
R&D НАПРЯМИ TAKEDA ГЛОБАЛЬНО:



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

© ТОВ «Такеда Україна» травень 2024. Всі права захищені.

«ТАКЕДА» та  є зареєстрованими торговельними марками компанії «Takeda Pharmaceutical Company Limited».



VV-MEDMAT-105311
На правах реклами

Комбінована терапія іксазомібом, леналідомідом та дексаметазоном при рецидивній / рефрактерній множинній мієломі: аналіз клінічної практики

Рецидивна / рефрактерна (р/р) множинна мієлома (ММ) залишається серйозною проблемою онкогематології, характеризуючись високою резистентністю до лікування та несприятливим прогнозом. Сучасні підходи до терапії р/рММ включають використання імунomodуючих препаратів, інгібіторів протеасом, моноклональних антитіл та їх комбінацій. Серед інгібіторів протеасом особливу увагу привертає іксазоміб – перший пероральний препарат цього класу, який демонструє високу ефективність, сприятливий профіль безпеки і зручність застосування, що робить його привабливим варіантом для лікування пацієнтів з р/рММ.

Комбінована терапія іксазомібом, леналідомідом і дексаметазоном (IRd) була схвалена для лікування р/рММ на підставі результатів дослідження TOURMALINE-MM1 [1]. Це дослідження продемонструвало вищі середню виживаність без прогресування (ВБП) і частоту об'єктивної відповіді (ORR) при застосуванні IRd порівняно з плацебо та леналідомідом і дексаметазоном (Rd).

У клінічній практиці пероральний шлях введення та сприятливий профіль безпеки роблять IRd придатною схемою для лікування літніх, ослаблених пацієнтів [2-4], які часто недостатньо представлені в клінічних дослідженнях [5, 6]. У низці обсерваційних досліджень [7-15] підтверджено ефективність IRd в умовах клінічної практики, незважаючи на більшу поширеність пацієнтів похилого віку і пацієнтів із попереднім лікуванням.

Однак зростає частка пацієнтів з ММ, які отримують схеми першої лінії на основі леналідоміду (Len) до прогресування, що зумовлює збільшення кількості Len-експонованих і Len-резистентних пацієнтів при першому рецидиві. Це порушує питання про доцільність лікування на основі Len у таких пацієнтів та оптимальне розміщення в рамках поточного терапевтичного сценарію [16, 17].

З огляду на це було проведено обсерваційний аналіз даних 106 пацієнтів з р/рММ, які отримували лікування IRd з січня 2017 по травень 2021 року в 21 центрі в Північній Італії. Метою дослідження була оцінка ефективності та безпеки IRd у реальній популяції, включаючи значну частку рефрактерних до Len пацієнтів (20,7%) і пацієнтів, які не знали впливу Len (36,8%). Особлива увага приділялася можливості повторного застосування повністю пероральної потрійної схеми

IRd в осіб похилого віку, у яких слабкість і супутні захворювання обмежують терапевтичні можливості в умовах рецидиву / рефрактерності.

Методи

У дослідження було включено 106 пацієнтів із множинною р/рММ, які розпочали лікування IRd в рамках рутинної медичної допомоги. Дослідження мало ретроспективно-проспективний дизайн із 24-місячним періодом спостереження (до 31 травня 2023 р.).

Критерії включення: діагностичний р/рММ, вік ≥ 18 років, щонайменше 2 послідовних цикли лікування IRd до 31 травня 2021 р., наявність даних про відповідь і письмова інформована згода. Медіана спостереження становила 38 міс.

Пацієнти перорально отримували іксазоміб (4 мг у 1-й, 8 та 15-й дні), дексаметазон (20 мг у 1-й, 8 та 15-й дні) та Len (25 мг у 1-21-й дні) кожного 28-денного циклу. Дози коригувалися відповідно до рекомендацій і наявності супутніх захворювань.

Відповідь на лікування оцінювалася дослідниками згідно з критеріями Міжнародної робочої групи з мієломи (IMWG) [18]. Безпека оцінювалася за повідомленнями про гематологічні та негематологічні побічні явища (ПЯ), які реєструвалися з використанням Загальноприйнятих термінологічних критеріїв для небажаних явищ (CTCAEs) версії 5.0.

Первинною кінцевою точкою була оцінка безпеки та ефективності лікування IRd. Вторинні кінцеві точки включали оцінку впливу різних факторів на результати лікування.

Дослідження проводилося відповідно до етичних принципів Гельсінської декларації [19].

Статистичний аналіз

Відповідь на терапію оцінювали за критеріями IMWG [18]. ВБП обчислювали з урахуванням досягнення принаймні часткової відповіді (PR). Час до кінцевих точок визначався як період від початку лікування до настання відповідної події.

ВБП оцінювали залежно від рецидиву / прогресування захворювання або смерті, тоді як загальну виживаність (ЗВ) визначали з урахуванням лише смерті. Для оцінки ВБП використовували метод Каплана – Меєра та криві відносної виживаності; порівняння між підгрупами проводили за допомогою логрангового тесту Мантеля – Кокса.

Напівпараметричний одновимірний аналіз регресії Кокса був проведений для виявлення прогностичних факторів, що впливають на ВБП. Статистично значущі змінні ($p < 0,05$) були включені у багатовимірну модель Кокса, скориговану на вік, для підтвердження їх незалежного прогностичного значення.

Аналіз проводили за допомогою програми R (версія 4.1.3) [20]. Усі оцінки представлені

з 95% довірчим інтервалом (ДІ). Статистична значущість була встановлена на рівні 5% для всіх аналізів.

Результати

Характеристики пацієнтів

У дослідження було включено 106 пацієнтів, які отримали щонайменше два цикли IRd. Причиною початку лікування було симптомне прогресуюче захворювання у 47% пацієнтів та біохімічний рецидив у 53% [21]. Основні характеристики пацієнтів наведені в таблиці 1. Середній вік становив 72,5 року, 34% пацієнтів були віком ≥ 75 років. У 54,7% оцінюваних пацієнтів виявлено цитогенетичні аномалії високого ризику. Медіана часу від встановлення діагнозу до початку лікування IRd дорівнювала 62 міс.

Для 50,8% пацієнтів початкова доза Len становила 15 мг або менше. Антитромботичну профілактику отримували майже всі пацієнти.

Безпека

Найчастішими ПЯ були гематологічні, переважно 1-2 ступеня. Гематологічні ПЯ ≥ 3 ступеня зареєстровано у 26,4% пацієнтів. Негематологічні ПЯ ≥ 3 ступеня виникли у 24,5% пацієнтів, переважно інфекції (9,4%) та шлунково-кишкова токсичність (8,5%).

У пацієнтів віком ≥ 75 років частота ПЯ була подібною до такої у загальній популяції, за винятком вищої частоти тромбоцитопенії та висипу на шкірі ≥ 3 ступеня.

Припинення лікування через токсичність відбулось у 13,2% пацієнтів. Зниження дози препаратів через ПЯ ≥ 3 ступеня потребували 12,3% пацієнтів.

У пацієнтів віком ≥ 75 років частота припинення лікування через гематологічні ПЯ ≥ 3 ступеня була дещо вищою (5,5%). 48% пацієнтів цієї вікової групи отримували знижену початкову дозу Len.

Ефективність і виживаність

Відповідь на лікування представлена в таблиці 2. ORR становила 56,4%, у тому числі дуже хороша часткова або краща відповідь (\geq VGPR) – 30% та повна відповідь (CR) – 11,2%. Серед пацієнтів, які знали вплив Len, але не були рефрактерними, ORR була подібною до такої у загальній популяції (54%), хоча і з нижчою \geq VGPR (25,6%). Рефрактерність до Len негативно впливала як на ORR (36,4%), так і на частоту \geq VGPR (27,3%).

На момент аналізу 18,9% пацієнтів продовжували лікування, 81,1% припинили лікування IRd, в основному через прогресування захворювання (59,4%) і через токсичність (13,2%). До дати припинення лікування 43,3% пацієнтів померли, переважно від прогресування захворювання (28,3%). У 10,4% із них причиною смерті була токсичність, майже у всіх випадках – інфекції. У 2 пацієнтів причиною смерті стала тромбоемболія легеневої артерії та інфаркт міокарда відповідно. При медіані спостереження 38 міс медіана ВБП становила 16 міс, медіана ЗВ не досягнута, а 1-річна ЗВ – 73% (рис. 1).

Для виявлення прогностичних факторів, що впливають на ВБП, було проведено одновимірний і багатовимірний аналіз регресії Кокса. За даними одновимірного аналізу підгруп у пацієнтів, які отримували одну попередню лінію терапії та досягли \geq VGPR як найкращої відповіді, спостерігалася більша ВБП (21,2 проти 7,8 міс; відношення ризиків – ВР – 0,55; 95% ДІ 0,31–0,99; $p=0,04$) при тривалому часі (≥ 5 років) від встановлення діагнозу до початку застосування IRd (26,2 проти 7,6 міс; ВР 0,48; 95% ДІ 0,29–0,79; $p=0,004$) порівняно з рештою популяції, хоча і зі слабкою статистичною значущістю порівняно із загальною популяцією (16 міс).

Рефрактерність до Len мала сильний негативний прогностичний вплив, оскільки вона асоціювалася зі значно гіршою ВБП, ніж у пацієнтів, які не отримували Len раніше (4,6 міс – не досягнуто; ВР 2,45; 95% ДІ 1,27–4,71; $p=0,007$). Пацієнти, які знали вплив, але не були рефрактерними до схеми на основі Len безпосередньо перед використанням IRd, мали таку саму медіану ВБП, як пацієнти, котрі не отримували Len раніше (медіана ВБП 17,4 міс у пацієнтів, які

Таблиця 1. Характеристики пацієнтів на початку застосування IRd порівняно з популяцією в дослідженні TOURMALINE-MM1

Характеристика	Досліджувана популяція (n=106)	TOURMALINE-MM1 (n=722)
Стать, n (%)		
Чоловіки	46 (43,4)	409 (57,0)
Жінки	60 (56,6)	313 (43,0)
Вік, n (%)		
Медіана, років	72,5	66,0
≥ 75	36 (34)	108 (15)
< 75	70 (66)	614 (85)
Статус за ECOG, n (%)		
≥ 2	9 (8,5)	42/712 (6)
Стадія за ISS, n (%)		
I	26 (24,7)	459 (64,0)
II	38 (35,5)	176 (24,0)
III	42 (39,8)	87 (12,0)
Стадія за R-ISS, n (%)		
I	18/80 оцінюваних (22,5)	Н/Д
II	26/80 оцінюваних (32,5)	Н/Д
III	36/80 оцінюваних (45,0)	Н/Д
Стадія за R2-ISS, n (%)		
I	17/72 оцінюваних (23,6)	Н/Д
II	13/72 оцінюваних (18,0)	Н/Д
III	34/72 оцінюваних (47,2)	Н/Д
IV	8/72 оцінюваних (11,2)	Н/Д
Цитогенетичний ризик, n (%) (дані недоступні у 24%)		
Стандартний ризик	34/75 оцінюваних (45,3)	415 (57)
Високий ризик	41/75 оцінюваних (54,7)	137 (19)
del17p	19/75 оцінюваних (25,3)	Н/Д
Кліренс креатиніну, n (%)		
рШКФ > 60 мл/хв	81 (68,4)	542 (73)
рШКФ < 60 мл/хв	25 (31,6)	169 (23) (рШКФ від 30 до < 60 мл/хв)
Попередні лінії лікування, n (%)		
1	42 (39,8)	411 (61,0)
2	23 (21,7)	208 (29,0)
≥ 3	41 (38,5)	73 (10,0) [3 попередні лінії]
Попередня терапія Len, n (%)	61 (57,5)	88/722 (12,0)
Len-експоновані, нерепрактерні	39 (36,8)	88/722 (12,0)
Len-рефрактерні	22 (20,7)	0
Застосування Len безпосередньо перед IRd, n (%)	16 (15,5)	Н/Д
Len-експоновані, нерепрактерні	9 (8,7)	Н/Д
Len-рефрактерні	7 (6,8)	0
Попередній прийом бортезомібу, n (%)	83 (78,3)	498 (69,0)
Бортезоміб-експоновані, нерепрактерні	69 (65,1)	486 (67,0)
Бортезоміб-рефрактерні	14 (13,2)	12 (3,0)
Попередня АТСК	44,5 (42)	411 (57)

Високий цитогенетичний ризик визначається наявністю del(17p), та/або t(4;14), та/або t(14;16), та/або 1q gain/atp, виявлених за допомогою флуоресцентної гібридизації in situ.
АТСК – аутологічна трансплантація стовбурових клітин; ECOG – Східна об'єднана група онкологів; рШКФ – розрахункова швидкість клубочкової фільтрації; ISS – Міжнародна система стадіювання; Н/Д – не доступно; R-ISS – переглянута Міжнародна система стадіювання; R2-ISS, друга редакція Міжнародної системи стадіювання.

Таблиця 2. Відповідь на лікування

Показник	Результат
ORR, вся популяція (n=106)	64 (56,4)
Найкраща відповідь, вся популяція	
CR	12 (11,2)
\geq VGPR	20 (18,8)
\geq VGPR/CR	32 (30)
PR	28 (26,4)
MR/SD	38 (35,8)
PD	8 (7,5)
ORR у Len-експонованих пацієнтів (n=61)	29 (47,5)
Найкраща відповідь VGPR/CR	16 (26,2)
ORR у Len-експонованих, нерепрактерних пацієнтів (n=39)	21 (54)
Найкраща відповідь VGPR/CR	10/39 (25,6)
ORR у Len-рефрактерних пацієнтів (n=22)	8/22 (36,4)
Найкраща відповідь VGPR/CR	6/22 (27,3)
MR – мінімальна відповідь; PD – прогресування захворювання; PR – часткова відповідь; SD – стабілізація захворювання.	

Продовження на стор. 16.

Комбінована терапія іксазомібом, леналідомідом та дексаметазоном при рецидивній / рефрактерній множинній мієломі: аналіз клінічної практики

Продовження. Початок на стор. 15.

не отримували Len раніше, 18 міс – які зазнали впливу Len, але не були рефрактерними, 4,2 міс у пацієнтів, котрі були рефрактерними до Len, безпосередньо перед прийомом IRd). Резистентні до бортезомібу пацієнти мали коротшу ВБП порівняно з пацієнтами, які зазнали впливу, але не були резистентними до бортезомібу (4,3 проти 18,0 міс; ВР 2,23; 95% ДІ 1,13-4,41; $p=0,02$).

Довша медіана ВБП спостерігалася у пацієнтів віком ≥ 70 років порівняно з < 70 років (20,2 проти 7,7 міс; ВР 0,56; 95% ДІ 0,34-0,93; $p=0,02$), зокрема переважно в діапазоні від 70 до 74 років порівняно з молодшою віковою групою (26,0 проти 16,0 проти 7,4 міс у вікових групах ≥ 70 -74, ≥ 75 та < 70 років відповідно; $p=0,04$). Базові характеристики осіб віком > 70 років були зіставними з показниками старшої вікової групи.

Серед пацієнтів віком ≥ 70 років частка осіб, які отримували Len раніше (55%), та рефрактерність до попереднього лікування (18,8%) відповідали загальному показнику популяції. Наявність ниркової недостатності (швидкість клубочкової фільтрації ≤ 60 мл/хв) може бути асоційована з тенденцією до скорочення ВБП (17,0 проти 8,5 міс; $p=0,4$). Медіана ВБП була більшою

у пацієнтів зі стандартним цитогенетичним ризиком порівняно з пацієнтами з високим ризиком (21 проти 11 міс), проте різниця не була статистично значущою ($p=0,3$).

При аналізі впливу *del17p* не виявлено статистично значущої різниці медіани ВБП для пацієнтів з *del17p* або без неї (14,7 проти 17,4 міс; $p=0,9$). Крім того, не було достовірної різниці ВБП залежно від інтервалу (≥ 12 проти < 12 міс) між останнім прийомом Len та IRd (8,2 проти 7,7 міс; $p=1$); початкової дози Len 25 мг проти < 25 мг (8,0 проти 16,2 міс; $p=0,4$); стадії за ISS I-II проти III (16,2 проти 14,7 міс; $p=1$).

Модель стратифікації ризику при стандартному лікуванні наразі представлена переглянутою R-ISS, яка включає два додаткові прогностичні фактори: цитогенетичний ризик, оцінений за допомогою флуоресцентної гібридизації *in situ* (FISH), та рівень лактатдегідрогенази [22]. R2-ISS аналізує адитивну цінність кожної окремої ознаки ризику, включаючи приріст / ампліфікацію хромосоми 1q (1q+), який, як нещодавно з'ясувалося, є фактором поганого прогнозу [23]. Однак в умовах клінічної практики інформація про цитогенетику за допомогою

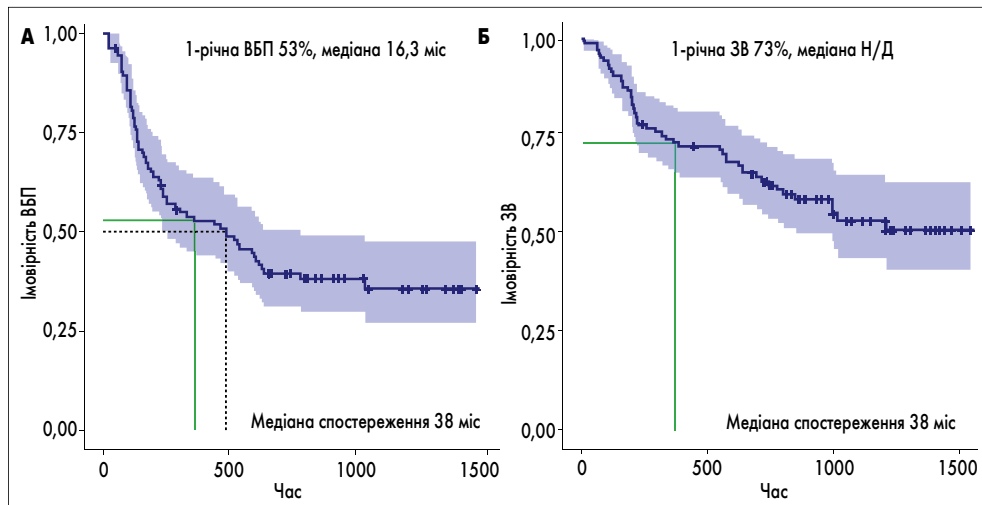


Рис. 1. Криві Каплана – Меєра для ВБП (А) і ЗВ (Б) загальної досліджуваної популяції

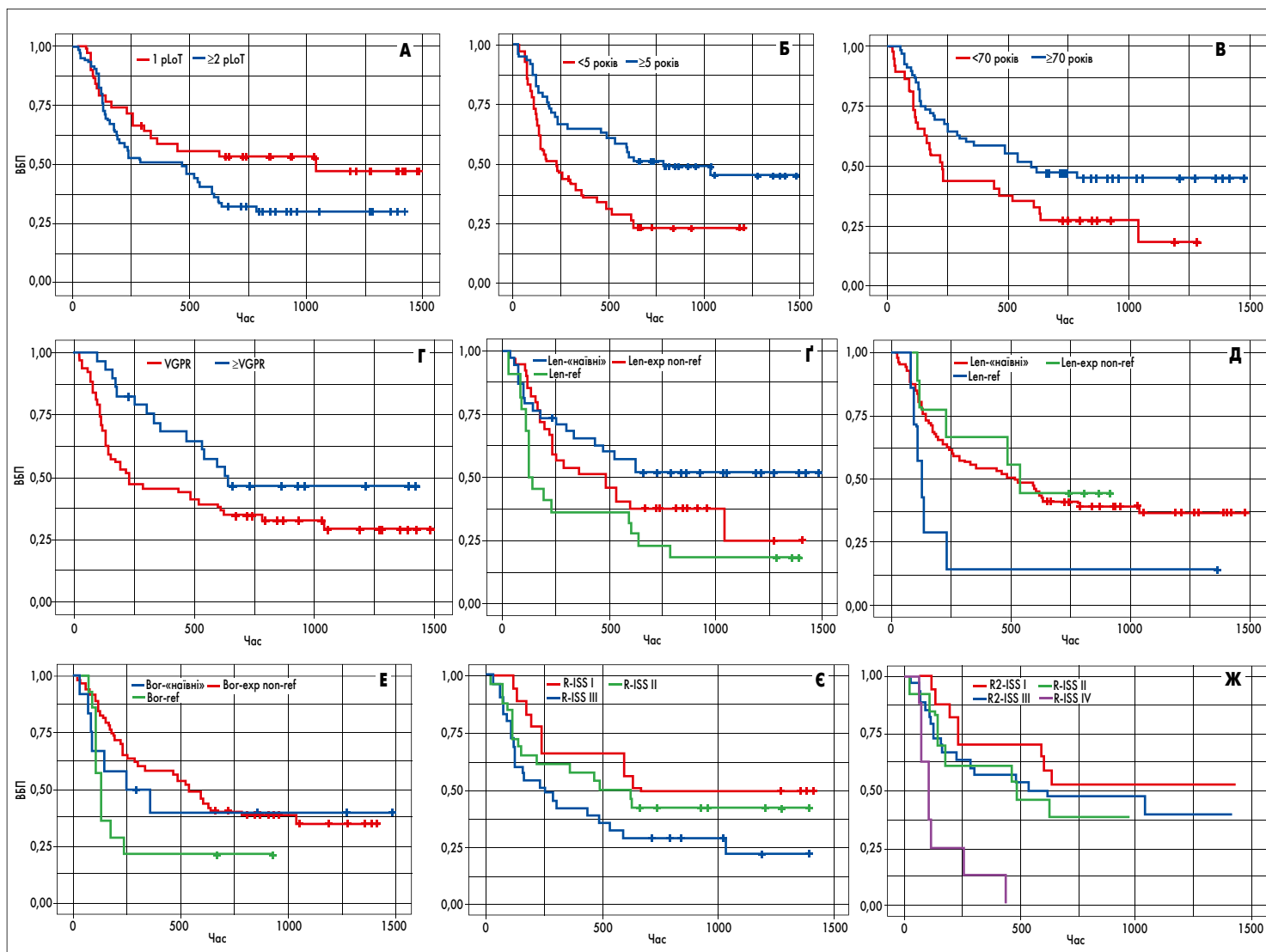


Рис. 2. Криві Каплана – Меєра для ВБП залежно від: А – кількості попередніх ліній терапії (pLoT): 1 проти ≥ 2 pLoT; Б – часу від встановлення діагнозу: < 5 проти ≥ 5 років; В – віку: < 70 проти ≥ 70 років; Г – найкращої відповіді: $< VGPR$ проти $\geq VGPR$; Е – експозиції / рефрактерності до Len в будь-якій попередній лінії: Len-«наївні» проти Len-«наївні» проти Len-«наївні» проти Len-«наївні»; Д – експозиції / рефрактерності до Len безпосередньо перед застосуванням IRd: Len-«наївні» проти Len-«наївні» проти Len-«наївні» проти Len-«наївні»; Е – експозиції / рефрактерності до попереднього застосування бортезомібу; Ж – R-ISS

exp – експоновані; ref – рефрактерні; non-ref – нерезистентні; Bor – бортезоміб.

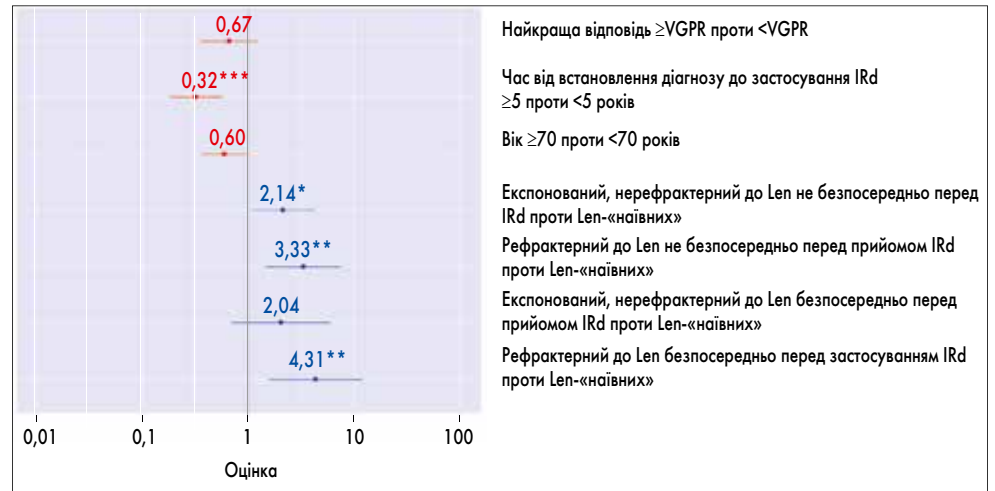


Рис. 3. Багатофакторний аналіз змінних, що впливають на ВБП

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

FISH і, зокрема, про рівні 1q+ та лактатдегідрогенази, недоступна для відповідної частки пацієнтів, що обмежує підгруповий аналіз на основі R-ISS та R2-ISS до 80 та 72 пацієнтів відповідно.

Одновимірний аналіз підгруп виявив статистично значущу різницю ВБП для пацієнтів з III проти I стадії за R-ISS ($p=0,05$) та IV проти I стадії за R2-ISS ($p=0,0001$). Однак невелика кількість випадків не дозволила проаналізувати незалежну прогностичну цінність цих параметрів у багатофакторному аналізі. Криві Каплана – Меєра щодо ВБП для вищезазначених факторів представлені на рисунку 2.

У пацієнтів, які досягли $\geq VGPR$, порівняно з пацієнтами, які досягли $< VGPR$, спостерігалася перевага у виживаності як найкраща відповідь (1-річна ЗВ 82,4 проти 68,1%; $p=0,02$). І навпаки, у пацієнтів, які досягли менш ніж PR, 1-річна ЗВ становила лише 50%. Перевагу в 1-річній виживаності також спостерігали у пацієнтів із тривалим часом (≥ 5 років) від встановлення діагнозу до прийому IRd (80,9 проти 61,9%; $p=0,07$), відсутністю рефрактерності до попередньої терапії на основі Len (79,5 проти 52,2%; $p=0,1$), відсутністю цитогенетичних аномалій високого ризику (76,5 проти 65,5%; $p=0,1$).

Однорічна ЗВ у нерезистентних до Len пацієнтів, які зазнали впливу Len, була подібною до такої у «наївних» пацієнтів (80%); аналогічно нерезистентні до Len пацієнти, які зазнали впливу режиму на основі Len безпосередньо перед прийомом IRd, мали 100% 1-річну ЗВ, тоді як у рефрактерних до Len пацієнтів, які приймали препарат безпосередньо перед використанням IRd, вона становила 50%.

Подовжена ЗВ асоціювалася з високою якістю відповіді ($\geq VGPR$) порівняно з пацієнтами, які досягли $< VGPR$ (медіана ЗВ не досягнута, 39,5 проти 20,8 міс у пацієнтів, у яких отримано $\geq VGPR$, PR та $< PR$ відповідно; $p=0,002$), віком 70-74 роки (медіана ЗВ не досягнута, 32,6 проти 39,5 міс у вікових групах 70-74, ≥ 75 і < 70 років відповідно; $p=0,05$) і часом ≥ 5 років від встановлення діагнозу до прийому IRd (медіана ВБП не досягнута проти 25,5 міс; $p=0,07$).

Усі змінні, які показали значущу прогностичну цінність ($p < 0,05$) в однофакторному аналізі, були використані в багатофакторному аналізі (рис. 3). За даними багатофакторного регресійного аналізу Кокса, єдиними незалежними предикторами ВБП були вік ≥ 70 років (ВР 0,6; 95% ДІ 0,36-1,002; $p=0,05$), час від встановлення діагнозу ≥ 5 років (ВР 0,32; 95% ДІ 0,18-0,57; $p=0,0001$) та рефрактерність до Len як безпосередньо перед (ВР 4,31; 95% ДІ 1,56-11,94; $p=0,004$), так і не безпосередньо перед застосуванням IRd (ВР 3,33; 95% ДІ 1,46-7,61; $p=0,004$) порівняно з пацієнтами, які не отримували Len раніше. Вплив Len не безпосередньо перед IRd має слабку статистичну значущість як незалежний негативний предиктор (ВР 2,14; 95% ДІ 1,07-4,27; $p=0,03$).

Висновки

У популяції пацієнтів з клінічної практики із несприятливими прогностичними характеристиками (старший вік, низький функціональний статус, високий цитогенетичний ризик, попередня експозиція та рефрактерність до Len) комбінація IRd забезпечувала нижчі ORR, частоту $\geq VGPR$ і ВБП порівняно з дослідженням TOURMALINE-MM1. Проте профіль безпеки залишався сприятливим, без нових ПЯ.

Тривалий час від встановлення діагнозу до початку лікування IRd та вік ≥ 70 років незалежно асоціювалися зі сприятливими результатами. Рефрактерність до попередньої терапії Len виявилася сильним фактором негативного прогнозу, незалежно від часу введення препарату.

Наші дані підтверджують потенційну ефективність IRd у пацієнтів, чутливих до Len або з субоптимальною відповіддю на попередню терапію на його основі. Крім того, застосування IRd на ранніх лініях терапії може подолати несприятливий вплив цитогенетичних факторів високого ризику.

Таким чином, IRd може бути ефективною та безпечною комбінацією для окремих пацієнтів з r/pMM, які мають індолентний перебіг захворювання та повільну кінетику рецидиву, на ранніх етапах лікування, є чутливими до Len, незалежно від віку та цитогенетичного ризику.

Список літератури знаходиться в редакції. Реферативний огляд Furlan A., Cea M., Pavan L. et al. A real-world retrospective-prospective analysis of efficacy and safety of combined ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: The northern Italy experience. Cancer Med. 2024 Apr; 13(7): e7071. DOI: 10.1002/cam4.7071.

Підготувала Анна Сочнева

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!



Health-ua.com
Спеціалізований
медичний
портал



Видавничий дім
«Здоров'я України»



Health-ua.com

Виклики знеболення в педіатрії: від загальних принципів до особливостей менеджменту болю в дитячій онкології

Біль є однією з найпоширеніших скарг у педіатричній практиці, особливо серед пацієнтів онкологічного профілю. Водночас оцінка інтенсивності та характеру больового синдрому в дітей часто викликає труднощі через вікові особливості сприйняття та вербалізації болю. В рамках майстер-класу «Больові синдроми у дітей», який відбувся в онлайн-форматі 12 березня, провідні експерти галузі педіатрії та суміжних спеціальностей розглянули ключові проблемні питання менеджменту педіатричних пацієнтів із больовим синдромом різної етіології.



Марина Євгеніївна Маєнко, доктор медичних наук, професор, лікар-педіатр, декан педіатричного факультету Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (м. Київ), голова правління ГС «Українська академія педіатричних спеціальностей» представила доповідь «Загальні підходи до діагностики та лікування болю в дітей».

— Біль є однією з найпоширеніших скарг, з якою стикаються лікарі у своїй практиці, особливо при роботі з дитячим контингентом. Оцінка інтенсивності та характеру болю в дітей може становити значні труднощі, особливо коли мова йде про пацієнтів раннього віку. Це пов'язано з обмеженими можливостями малюків вербалізувати свої відчуття, адекватно описати локалізацію, характер, інтенсивність больових відчуттів. Навіть у старших дітей, особливо підліткового віку, на оцінку болю можуть впливати психологічні й соціальні чинники. Зокрема, відповідно до сучасних даних, хлопці-підлітки схильні стримувати прояви болю, недооцінювати його інтенсивність через поширені гендерні стереотипи про «мужність». Водночас дівчата емоційніше реагують на больові відчуття та схильні їх перебільшувати. Тому при менеджменті дітей доцільно використовувати спеціальні валідовані шкали з оцінки болю, наприклад шкалу оцінки болю на обличчі Вонга – Бейкера (Wong-Baker Faces Pain Rating Scale (рис. 1).

Окрім болю, пов'язаного з різноманітними захворюваннями та патологічними станами, в педіатричній практиці не менш важливою проблемою є біль, що виникає під час проведення медичних маніпуляцій і діагностично-лікувальних процедур. Навіть такі рутинні втручання, як венепункція, взяття крові з п'ятки новонародженого, встановлення периферичного катетера, можуть завдавати значного болю маленьким пацієнтам. За даними досліджень новонароджені у відділеннях інтенсивної терапії щодня отримують у середньому від 7 до 17 болісних процедур. Це величезне навантаження на незрілу нервову систему малюків, яке може мати негативні наслідки не лише в короткостроковій перспективі, а й у віддаленому майбутньому.

Крім того, сьогодні наявна проблема концепції «каральної медицини», яка, незважаючи на розвиток сучасної медицини, подекуди ще зустрічається в медичних закладах нашої країни. Йдеться про недооцінку медичним персоналом больових відчуттів дитини під час інвазивних втручань, проведення процедур без адекватного знеболення, що інколи супроводжується грубим поведінням, насильницькою фіксацією дитини. Такий негативний досвід контакту з медициною в ранньому дитинстві може мати серйозні психологічні наслідки – формувати страх перед «людьми в білих

халатах», призводити до уникання звернень по медичну допомогу в дорослому віці, навіть за наявності серйозних проблем зі здоров'ям.

Крім безпосереднього страждання дитини в момент відчуття болю, розвиваються також віддалені несприятливі ефекти больового досвіду в ранньому віці. Зокрема, недоношені діти, які перенесли численні болісні втручання у відділеннях виходжування, у шкільному віці демонструють гірші показники когнітивного та моторного розвитку порівняно з однолітками. Вони мають нижчий поріг болю, сильніше реагують на больові стимули. А в дорослому віці в осіб із негативним досвідом болю в дитинстві частіше розвиваються хронічні больові синдроми, тривожні й депресивні розлади.

Безумовно, наявність захворювання чи травми, які спричиняють у дитини біль, є об'єктивною реальністю, на яку опікуни / лікарі, на жаль, не завжди можуть вплинути. Проте в силах медичних працівників мінімізувати страждання маленького пацієнта, запобігти виникненню ятрогенного болю під час обстежень і процедур. Слід взяти на озброєння досвід провідних педіатричних клінік світу, в яких розроблено протоколи контролю болю в дітей і їх неухильно дотримуються. Ці документи чітко регламентують дії лікарів і медичних сестер, спрямовані на зменшення больових відчуттів та страху дітей перед медичними маніпуляціями.

З точки зору запобігання негативному больовому досвіду також важливим є створення в дитячих лікарнях комфортного психологічного середовища, що може істотно зменшити стрес та негативні емоції маленьких пацієнтів. Наприклад, розділення приміщень для огляду пацієнтів і процедурних кабінетів, залучення батьків до участі в підготовці дитини до процедури, використання сучасних атравматичних технологій. Яскраве оформлення інтер'єрів, використання мультимедійних пристроїв та сучасних технологій віртуальної реальності для відволікання уваги, залучення психологів, арттерапевтів та аніматорів – усі ці заходи спрямовані на створення максимально дружньої до дитини атмосфери.

Біль визначають як неприємний сенсорний та емоційний досвід, пов'язаний із фактичним або потенційним пошкодженням тканин. За механізмом виникнення виділяють ноцицептивний біль, що виникає внаслідок стимуляції периферичних больових рецепторів; нейропатичний біль, зумовлений пошкодженням структур нервової системи, а також ноципластичний біль, що не пов'язаний з активацією ноцицепторів чи пошкодженням нервів.

Структура причин болю, його характеристики та локалізація істотно відрізняються в різних вікових періодах дитинства. Так, для малюків першого року життя найбільш типовим є біль, пов'язаний із прорізанням зубів, кишковими

колькоми. У ранньому дитячому віці часто виникає біль у разі підвищення температури тіла на тлі гострої респіраторної вірусної інфекції й інших інфекційних захворювань. Діти дошкільного та молодшого шкільного віку схильні до травматизації, тому в цій віковій групі більшу частку становить біль, пов'язаний із забоями, розтягненнями, переломами. У підлітковому віці значно зростає поширеність первинного головного болю – мігрені та головного болю напруження. Також у пубертатний період у дівчаток виникають циклічні больові синдроми, пов'язані з менструаціями – дисменорея, передменструальний синдром. Відповідно до сучасних рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) щодо корекції больових станів у дітей, кожна дитина має невід'ємне право на адекватне знеболення, і медичні працівники зобов'язані докладати всіх зусиль для зменшення страждань маленьких пацієнтів. Особливу увагу слід приділяти своєчасному призначенню анальгетиків у разі хронічних больових синдромів у дітей, таких як онкологічний і нейропатичний біль.

Окремої уваги також потребує розгляд питання болю в дітей у контексті війни в Україні. На жаль, через бойові дії величезна кількість дітей зазнала травм і поранень різного ступеня тяжкості. Але окрім фізичних ушкоджень, не менш страждання маленьким українцям завдає ноципластичний біль, пов'язаний із психологічною травматизацією. Втрата рідних, необхідність полишати домівки, тривале перебування в укриттях, відчуття постійної загрози – всі ці чинники самі по собі можуть спричинити больові відчуття в дітей навіть без видимих тілесних ушкоджень.



Михайло Васильович Адиров, дитячий лікар-гематолог, завідувач відділення дитячої онкології, гематології та імунології КНП «1 медичне об'єднання м. Львова», член SIOP, експерт МОЗ України за напрямом «Дитяча онкологія / дитяча гематологія», експерт НСЗУ за напрямом «Лікування онкогематологічних та гематологічних захворювань», експерт комісії МОЗ України

з питань направлення на лікування за кордон, член ГО «Українська асоціація дитячої онкології / гематології» продовжив тему ведення педіатричних пацієнтів із больовим синдромом у контексті онкологічних захворювань.

— Говорячи про біль у дітей, важливо зазначити, що больовий синдром є однією з найпоширеніших і найскладніших проблем у педіатричній онкології. За сучасними даними, до 80% дітей з онкологічними захворюваннями відчувають інтенсивний біль на різних етапах перебігу хвороби та її лікування. Це не дивно, адже зляканий процес, особливо в разі прогресування, здатний безпосередньо уражати нервові закінчення, кістки, спричинювати здавлення органів і тканин. Агресивне протиопухлинне лікування – хіміотерапія, променева терапія, оперативні втручання – також можуть супроводжуватися вираженим больовим синдромом.

Крім того, діти з онкопатологією змушені регулярно проходити численні болісні діагностичні й лікувальні процедури – люмбальні пункції, трепанобіопсії кісткового мозку, встановлення центральних венозних катетерів тощо. А розвиток таких ускладнень терапії цитостатиками, як мукозит, виразково-некротичний стоматит, також асоціюється з дуже інтенсивним болем, що значно погіршує якість життя маленьких пацієнтів. З цієї точки зору в педіатричній онкології важливо забезпечити мультидисциплінарний підхід до лікування болю. Тому в менеджменті дитини з онкологічним захворюванням і больовим синдромом мають брати участь не лише лікарі-онкологи, а й анестезіологи, психологи, фахівці з паліативної допомоги. Надзвичайно важливим також є залучення батьків та опікунів дитини, медичних сестер, які проводять більшість часу біля ліжка хворої дитини і можуть повідомити лікаря про найменші зміни її стану.

Оцінка інтенсивності болю в дітей онкологічного профілю має проводитися щодня, а в разі необхідності – декілька разів на день. З метою оцінки болю в дітей віком від 6 міс до 7 років доцільно використовувати шкалу FLACC, візуальну аналогову шкалу (ВАШ) болю та ін. (табл. 1). Постійна оцінка болю дає змогу динамічно відстежувати зміни больового синдрому та вчасно коригувати знеболювальну терапію. Важливо зазначити, що навіть у ситуаціях, коли дитина продовжує гратися, посміхатися, спілкуватися



Рис. 1. Шкала оцінки болю на обличчі Вонга – Бейкера

	0 балів	1 бал	2 бали
Обличчя	Не має конкретного виразу або посмішка	Не часто гримаса або насуplied брови, замкнутість, незацікавленість	Часте та постійне тремтіння підборіддя, стиснуті щелепи
Ноги	Нормальне положення або розслаблені	Некомфортне положення, напружені, неспокійні	Брикання ногами або ноги підняті
Активність	Лежить спокійно, нормальне положення, легко переміщається	Звивається, переміщається вперед і назад, напруженість	Вигинається, ригідність, сипання кінцівок
Плач	Відсутній (дитина активна або спить)	Стогін і пхкання; періодичні скарги	Постійний плач, дитина кричить або схлипує, часто скаржиться
Можливість заспокоїти	Задоволений, спокійний	Заспокоюється від дотику, обіймів або розмов, можна відволікти	Важко втішити та заспокоїти

з батьками та медперсоналом, не можна виключати наявності болю та потреби в його купіруванні.

В аспекті менеджменту педіатричних пацієнтів онкологічного профілю з больовим синдромом доцільно зупинитися на сучасних рекомендаціях щодо медикаментозного лікування хронічного больового синдрому. Так, у випадку слабкого болю (1-3 бали за ВАШ) цілком виправдане призначення ненаркотичних анагетиків – парацетамолу й ібупрофену. Проте в разі болю помірної (4-6 балів за ВАШ) і високої інтенсивності (7-10 балів за ВАШ) вже не обійтися без опіоїдного анагетика (рис. 2). На жаль, незважаючи на розвиток сучасної медицини, в Україні й досі подекуди використовують застарілі підходи до знеболення дітей з онкологічною патологією – необґрунтоване призначення таких препаратів, як трамадол, омнопон.

Сучасні рекомендації ВООЗ, національні клінічні протоколи провідних медичних спільнот наголошують на доцільності застосування морфіну та інших сильних опіатів у цієї категорії пацієнтів (табл. 2). У дитячій популяції переваги використання ефективного сильного опіоїдного анагетика вагоміші, ніж опіоїдів середньої дієвості. І хоча існують ризики, пов'язані із застосуванням сильних опіоїдів, вони є прийнятними в порівнянні з невизначеністю, пов'язаною з реакцією дітей на кодеїн і трамадол. Звичайно, таке призначення має відбуватися під ретельним контролем лікарів, із моніторингом ефективності й безпеки терапії.

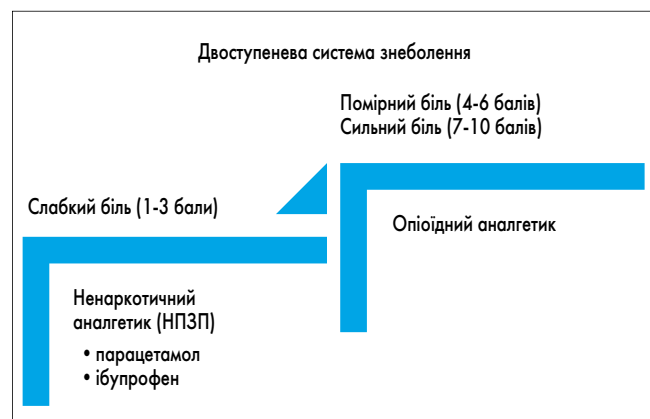


Рис. 2. Принципи двоступеневого знеболення у дітей віком 0-12 років

Одним із перспективних варіантів знеболення в педіатричних пацієнтів онкологічного профілю є застосування трансдермальних терапевтичних систем. Наприклад, фентанілові пластри дають змогу досягти стабільної концентрації опіюїду в крові, забезпечити тривале й контрольоване знеболення без різких коливань інтенсивності болю. Це дуже зручно як для пацієнтів, так і для їхніх батьків, не потребує частого введення препаратів, що вкрай важливо для дитини, яка і без того отримує величезну кількість уколів і крапельниць.

Важливо також зазначити, що адекватне знеболення в дітей з онкологічними захворюваннями необхідне не лише для зменшення страждань маленького пацієнта, а й важливе з точки зору загального одужання та реабілітації. Адже наявність постійного інтенсивного болю призводить до активації симпатоадреналової системи, викиду стресових гормонів, що може негативно впливати на перебіг основного захворювання. Некупіруваний больовий синдром здатен значно погіршувати когнітивні функції, апетит, сон дитини, її здатність до навчання, спілкування з однолітками та рідними. Саме тому сучасні рекомендації стверджують: лікарі повинні переконатися, що їхні пацієнти та сім'ї їхніх пацієнтів розуміють, що полегшення болю важливе для пацієнта, користі від болю немає, і біль зазвичай можна контролювати за допомогою пероральних препаратів. Однак якщо полегшення за допомогою цих препаратів не досягається, доступні інші варіанти.

Висновки

Больовий синдром є однією з найпоширеніших проблем у педіатричній практиці, що істотно погіршує якість життя дітей і може мати негативні наслідки для їх фізичного та психічного здоров'я в майбутньому. Водночас діагностика й оцінка інтенсивності болю в дитячому віці часто становить труднощі через вікові особливості больової перцепції та обмежені можливості дітей, особливо наймолодшого віку, вербалізувати свої відчуття. Саме тому педіатри та лікарі інших спеціальностей, що працюють з дітьми, мають проявляти високу настороженість щодо потенційного больового синдрому й активно шукати його прояви у своїх пацієнтів. Необхідно регулярно проводити скринінг болю в дітей різного віку за допомогою валідованих шкал, адаптованих до педіатричної популяції.

Вік	Доза	Частота
1-2 роки	200-400 мкг/кг	кожні 4 год
2-12 років*	200-500 мкг/кг	кожні 4 год

1 мл на кожні 10 кг маси тіла
1 мл на кожні 10 кг маси тіла (не більше 5 мл)

* У дітей віком до 7 років можливе підвищення дози на 25% кожні 24 год; у дітей старше 7 років можливе підвищення дози на 50% кожних 24 год.

На особливу увагу заслуговує проблема больового синдрому в дитячій онкології, адже біль тією чи іншою мірою виникає в більшості пацієнтів на всіх етапах перебігу захворювання та його лікування. Діти з онкологічною патологією страждають від болю, спричиненого безпосереднім впливом пухлини на органи та тканини, токсичними ефектами протипухлинної терапії, численними інвазивними діагностичними й лікувальними процедурами.

На жаль, досі в Україні подекуди спостерігається недооцінка проблеми болю в педіатричній онкології, використання застарілих підходів до знеболення, невиправдане побоювання застосування опіоїдних анагетиків. Водночас сучасні міжнародні рекомендації, зокрема ВООЗ, наголошують на необхідності рутинного скринінгу больового синдрому в кожній дитині з онкопатологією, застосування валідованих педіатричних шкал для оцінки інтенсивності болю, активнішого призначення сильних опіоїдів під ретельним клінічним моніторингом. Особливої уваги потребує проблема процедурного болю в онкопедіатрії. Кожна болісна маніпуляція має супроводжуватися адекватною седатцією та анагезією, не лише з етичних міркувань, а й задля зниження ризику розвитку посттравматичного стресового розладу та підвищення комплаєнсу в дітей.

Таким чином, ефективна діагностика й лікування болю мають бути пріоритетом сучасної педіатричної онкологічної служби. Лише завдяки підвищенню обізнаності медичного персоналу, впровадженню науково обґрунтованих протоколів, міждисциплінарній співпраці й активному залученню пацієнтів і їхніх родин можна досягти значного прогресу в подоланні проблеми болю та страждань пацієнтів.

Підготувала Анна Сочнева



Анкета читача



Здоров'я України®
МЕДИЧНА ГАСЕТА

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?

.....

Ліки від епілепсії можуть підвищувати ефективність хіміотерапії різних видів раку

Згідно з результатами нових досліджень, опублікованих у журналі Nature, стійкість пухлин до хіміотерапії може бути подолана шляхом спрямованого впливу на лактат – продукт метаболізму, який накопичується, коли ракові клітини перетворюють поживні речовини в енергію. Вчені перевірили препарат, спрямований на вироблення лактату, і в доклінічному дослідженні він сенсibilізував рак шлунка до хіміотерапії, зменшуючи пухлинний ріст і подовжуючи виживаність. Розпочато клінічні дослідження для перевірки можливості засобу від епілепсії стирипентолу відновлювати ефективність хіміотерапії в осіб із раком шлунка, у яких розвинулася стійкість до лікування.

Хіміотерапія атакує пухлини, пошкоджуючи ДНК патологічних клітин, тому вони використовують механізми, що сприяють резистентності до лікування. Дослідники вивчали тканини 24 пацієнтів із раком шлунка, 15 з яких були стійкими до хіміотерапії. Виявили, що лактат, який накопичується у злоскісних клітинах після гліколізу (процес перетворення глюкози на енергію без витрати кисню), був найбільш поширеним у стійких до хіміотерапії новоутвореннях. Під час гліколізу глюкоза спочатку перетворюється на піруват, а потім на лактат під дією ферменту лактатдегідрогенази (ЛДГ).

Стирипентол зараз використовується для лікування епілепсії та гальмує роботу ЛДГ. У мишей із раком шлунка застосування стирипентолу та хіміотерапії сприяло зменшенню розміру пухлин. Такі тварини жили довше, ніж ті, які отримували лише хіміотерапію. На тлі лише хіміотерапії жодна миша не прожила довше 40 днів після лікування, тоді як миші, яким вводили комбінацію ліків, жили понад 70 днів. Вчені з'ясували, що лактат відповідає за зміну структури ключового білка, який бере участь у відновленні ДНК, – NBS1 – і впливає на його ефективність.

Науковці досліджували зразки 94 пацієнтів із раком шлунка та виявили, що вищі рівні білка NBS1 і вищі рівні ЛДГ асоціювалися з гіршим прогнозом для пацієнтів після хіміотерапії. Дослідники вважають, що лактат може призвести до припинення дії хіміотерапії при інших онкологічних захворюваннях, оскільки рівень ЛДГ підвищується при раку підшлункової залози, легені та яєчника. **Аксель Беренс, професор біології стовбурових клітин в Інституті дослідження раку в Лондоні**, зазначив: «Це надзвичайно обнадійливе дослідження виявило ймовірний механізм того, як рак ухиляється від хіміотерапії. Відкриття того, що ракові клітини виробляють енергію в процесі завдяки лактату, було удостоєне Нобелівської премії у 1931 році... Те, що ми виявили зараз, майже 100 років потому, свідчить, що лактат чинить фундаментальний вплив на здатність раку виживати». Зараз розпочинаються клінічні дослідження за участю людей.

Джерело: <https://www.nature.com/articles/s41586-024-07620-9>

Рак товстої кишки поширюється серед молоді: лікарі фіксують тривожні ознаки

Рак товстої кишки все частіше уражає людей віком до 50 років, і результати нового дослідження засвідчують тривожні ознаки, з якими вперше стикаються молоді пацієнти. Така тенденція спостерігається в усьому світі, і прогнозується, що показники у США зростуть щонайменше на 140% до 2030 року. Це захворювання зараз є основною причиною смерті від раку в американців віком до 50 років і другим за кількістю смертельних випадків раком в американок такого ж віку. Аналіз базувався на даних 80 різних досліджень, у яких узяли участь майже 25 мільйонів пацієнтів віком до 50 років. Зростання кількості випадків було настільки несподіваним, що у 2021 році Робоча група із профілактики захворювань США знизила рекомендований вік першого обстеження із 50 до 45 років.

Майже в половині (45%) випадків кров у калі була початковим симптомом, за яким слідували спазми в животі (40% випадків) і зміни в роботі кишечника (27% випадків). За даними групи під керівництвом Джошуа Демба, аспіранта гастроентерології Каліфорнійського університету в Сан-Дієго, кров у калі може сигналізувати про різні проблеми зі шлунково-кишковим трактом, тому рак є не єдиною можливою причиною її наявності. Проте вчені виявили, що криваві випорожнення в осіб віком до 50 років вказують на у п'ять разів вищий

ризик раку товстої кишки, ніж у людей без цього симптому.

Сім факторів, які свідчать про вищий за середній ризик раннього початку колоректального раку в чоловіків:

- середній вік (від 35 до 49 років);
- відсутність регулярного використання нестероїдних протизапальних препаратів (таких як аспірин або ібупрофен);
- відсутність регулярного прийому статинів;
- постійне вживання алкоголю;
- наявність близького родича з колоректальним раком;
- збільшений індекс маси тіла;
- зміна службових обов'язків (специфічний фактор, який мав безпосередній вплив на військових-ветеранів).

Згідно з різними дослідженнями, від 58 до 89% пацієнтів із раком товстої кишки віком до 50 років дізнаються про свій діагноз лише тоді, коли їхня хвороба досягає пізньої стадії, порівняно із 30-63% пацієнтами старшого віку. Звичайний скринінг колоректального раку – за допомогою аналізу калу та/або колоноскопії / сигмоїдоскопії – має вирішальне значення для раннього виявлення раку товстої кишки, зазначають експерти.

Джерело: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2819248>

Розкрито механізм загибелі клітин меланоми під дією екстракту канабісу

Результати нового дослідження *in vitro* продемонстрували, що екстракт канабісу забезпечував позитивні результати щодо уповільнення росту клітин меланоми та підвищення рівня їх загибелі. Дослідники з Університету Чарльза Дарвіна (Австралія) вивчали запрограмовану смерть клітин, спричинену специфічним екстрактом канабісу (канабіноїд РНЕС-66 із *Cannabis sativa*). Це важлива сфера досліджень, тому що вченим потрібно якомога глибше зрозуміти дію екстракту коноплі, особливо його потенціал як протипухлинного засобу. Наступним завданням є створення цільової системи доставки до клітин меланоми.

Меланома – це злоскісна пухлина, що утворюється з епідермальних меланоцитів. Хоча на меланому припадає приблизно 6% випадків раку шкіри, вона є причиною понад 80% смертей від цього виду онкозахворювання. Такий рак дуже схильний до метастазування. Було показано, що меланома стійка до традиційних методів лікування. Сучасні варіанти фармакологічного лікування метастатичної меланоми обмежені, що призводить до низької середньої виживаності – близько 8-9 місяців, менше 15% пацієнтів живуть понад 3 роки.

Докази свідчать про те, що певні рослинні природні сполуки – поліфеноли, флавоноїди та терпени – можуть мати протиракові властивості, корисні для лікування меланоми. Наприклад, деякі сполуки, що містяться в канабісі, можуть проявляти протипухлинну дію та потенційно перешкоджати росту і поширенню клітин меланоми. Ендогенна канабіноїдна система є такою, що модулює широкий спектр фізіологічних функцій в організмі людини. Ця система включає канабіноїдні рецептори (найпоширеніші – CB1 і CB2) та їх ендогенні ліганди, а також ферменти, які їх синтезують і розкладають.

У попередніх дослідженнях показано, що активація CB1 і CB2 зовнішніми сполуками рослинного походження призводить до інгібування раннього росту пухлини при різних злоскісних новоутвореннях, включно з недрібноклітинним раком легені, передміхурової залози й меланомою. У пухлинах ці рецепторні функціонують як медіатори, які стимулюють різноманітні молекулярні сигнальні шляхи. Тому вчені продемонстрували, що отриманий із *Cannabis sativa* екстракт РНЕС-66 пригнічує ріст і рухливість різних клітин меланоми. В останньому дослідженні вони детально вивчили механізми, які лежать в основі впливу РНЕС-66 на клітини меланоми, що виявляє потенційні мішені для розроблення лікарських препаратів і проливає світло на вплив канабіноїдів на ці клітини.

Джерело: <https://www.mdpi.com/2073-4409/13/3/268>

Дослідники виявили новий спосіб змусити клітини раку молочної залози гинути

Дослідники Університету штату Орегон у США виділили сполуку, яка перепрофілює білок, що захищає ракові клітини, у вбивцю пухлин. На думку вчених,

такі результати відкривають шлях до нової та ефективнішої терапії раку молочної залози й інших злоскісних новоутворень, що мають у своїй структурі білок В-клітинної лімфоми-2 (Bcl-2). Зараз плануються додаткові клінічні дослідження та пошук фінансування для перевірки концепції у людей.

Багато типів клітин переробляються через запрограмований процес клітинної смерті – апоптоз. Ракові клітини, однак, нейтралізують шляхи апоптозу, тому патологічні структури безконтрольно ростуть і часто метастазують. Сімейство білків Bcl-2 відіграє важливу роль у канцерогенезі. Ракові клітини використовують експресію Bcl-2, щоб уникнути терапії та виробити резистентність. Bcl-2 – це білок проти апоптозу, який продукується деякими злоскісними клітинами у великих кількостях і використовується як мішень багатьма дослідниками. Надмірна експресія Bcl-2 також призводить до того, що ракові клітини набувають більшої здатності до інвазії та метастазування. Інгібування Bcl-2 було успішним у лікуванні певних видів лейкемії, але не для солідних видів раку, таких як рак молочної залози.

Під час експериментів вивчали потрібний негативний рак молочної залози. Він є однією з найагресивніших форм, на нього припадає приблизно 20% усіх випадків раку молочної залози. Дослідники виявили та випробували нову сполуку, BFC1103, яка змінює форму молекули Bcl-2: BFC1103 індукує загибель клітин раку молочної залози та пригнічує метастазування в інші органи, наприклад, легені.

Джерело: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acscptsci.3c00360>

Використання іонотронного насоса пригнічує ріст ракових клітин в експериментальних дослідженнях

При безперервному введенні низьких доз протипухлинних препаратів поблизу злоскісних пухлин мозку за допомогою так званої іонотронної технології ріст ракових клітин різко зменшується. Дослідники з Лінчепінзького університету (Швеція) та Медичного університету Граца (Австрія) продемонстрували це в експериментах з ембріонами птахів. Результати, опубліковані у *Journal of Controlled Release*, є важливим кроком до використання нових видів ефективного лікування новоутворень. Подальші експерименти проводитимуться у щурів і більших тварин і, за підрахунками, випробування у людей можна буде розпочати протягом наступних п'яти років.

У 2021 році та сама дослідницька команда продемонструвала, як іонотронний насос можна використовувати для локального введення препаратів і пригнічення росту клітин особливо злоскісної й агресивної форми пухлин – гліобластоми. Тоді проводилися експерименти на клітинах пухлини в чашці Петрі. Тепер вчені зробили наступний крок до клінічного застосування методу. Дозволяючи клітинам гліобластоми рости на ембріонах птахів, спосіб випробували на живому організмі. Визначили, що ріст ракових клітин зменшився, коли низькі дози сильнодіючих препаратів (гемцитабіну) безперервно вводилися за допомогою іонотронного насоса.

Концепція майбутнього лікування гліобластоми передбачає хірургічну імплантацію іонотронного пристрою безпосередньо в мозок поблизу пухлини. Такий підхід дозволяє застосовувати низькі дози активних препаратів, минаючи гематоенцефалічний бар'єр, що запобігає проникненню у кров молекул, які є токсичними для мозку. Точне дозування, як із погляду місяця, так і часу, має вирішальне значення для ефективного лікування. Крім того, цей метод може мінімізувати побічні ефекти, оскільки препарати не циркулюватимуть в організмі. Окрім пухлин головного мозку, дослідники сподіваються, що іонотронний пристрій можна буде застосовувати при багатьох типах складних для лікування пухлин.

Джерело: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168365924001974?via=ihub>

Ще більше новин на спеціалізованому медичному порталі

Health-ua.com
Спеціалізований медичний портал



Онкогінекологія в умовах війни: можливості та обмеження медичної допомоги в Україні

Онкогінекологічні захворювання є однією з провідних причин смертності жінок в Україні. В умовах війни, коли система охорони здоров'я зазнає значних викликів, забезпечення висококваліфікованої медичної допомоги пацієнтам цієї категорії має особливе значення. Руйнування медичної інфраструктури, нестача медичного персоналу та обмежений доступ до ліків і обладнання створюють перешкоди для надання своєчасної та якісної медичної допомоги онкогінекологічним хворим. Крім того, стресові умови воєнного часу можуть негативно впливати на перебіг онкозахворювань та ефективність лікування. У рамках медичного форуму «Жінка у фокусі фахової медицини: діалог експертів», який відбувся 20 лютого, завідувачка відділення малоінвазивної хірургії Київського міського клінічного онкологічного центру, онкогінеколог, хірург-онколог, доктор медичних наук Катерина Володимирівна Харченко представила доповідь «Онкогінекологія: можливості висококваліфікованої медичної допомоги на теренах України в умовах війни».

— За даними Національного канцер-реєстру України, у 2020 році спостерігалось значне зменшення кількості випадків злоякісних новоутворень порівняно з попередніми роками — на 18,4 і 18,5% у чоловіків і жінок відповідно. При цьому зменшилася й смертність внаслідок онкологічних захворювань. Проте у 2021 році відбулося зростання захворюваності на 6% порівняно з 2020 роком, хоча смертність залишалася нижчою, ніж у попередні роки.

На особливу увагу заслуговує показник летальності протягом першого року після виявлення онкозахворювання, який в Україні сягає майже 25%. Цей показник є найбільш ілюстративним і складним, особливо щодо раку шийки матки (РШМ) — захворювання, якого можна уникнути шляхом вакцинації проти вірусу папіломи людини (ВПЛ), основної причини виникнення цього виду раку.

Таким чином, незважаючи на загальну тенденцію до зниження захворюваності та смертності від злоякісних новоутворень в Україні у 2020 році, вже наступного року мало місце певне зростання числа випадків онкопатології. Це свідчить про той факт, що, незважаючи на зусилля в боротьбі з онкологічними захворюваннями, позитивних зрушень поки не відбулося. У 2021 році охоплення спеціалізованим лікуванням склало 71%, а виявлення онкопатології під час профілактичних оглядів — лише 16%. Ці цифри свідчать про недостатнє розуміння населенням важливості проходження регулярних медичних оглядів й обстежень для раннього виявлення та лікування передракових і онкологічних захворювань. Пандемія COVID-19 та війна лише погіршили й без того непросту ситуацію з онкологією в Україні.

У 2022 році зареєстровано на 22% менше випадків злоякісних новоутворень порівняно з попередніми роками. Проте зниження цих показників не є наслідком реального зменшення онкологічної захворюваності та смертності, а спричинене обмеженим доступом населення до медичних послуг. На сьогодні, у 2023-2024 роках, ми не маємо

статистичних даних — Національний канцер-реєстр України не надає звичних показників, що унеможлиблює об'єктивну оцінку ситуації. Зараз зафіксовано розбіжність у даних щодо смертності внаслідок онкозахворювань між Національним канцер-реєстром та органами Державної служби статистики на рівні майже 23%. Відсутність статистики за 2022-2023 роки значно ускладнює аналіз реальної ситуації в галузі онкології в Україні.

За даними Київського міського клінічного онкоцентру, ситуація з онкогінекологічними захворюваннями в Україні є доволі серйозною. Серед жіночої онкозахворюваності та смертності перші позиції займають саме рак тіла матки, шийки матки та яєчника, які входять у десятку найпоширеніших видів онкологічної патології. Проблема онкогінекології є надзвичайно актуальною сьогодні як в Україні, так і у світі. Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) за 2022 рік, РШМ залишається глобальною проблемою, якої можна уникнути завдяки вакцинації проти ВПЛ.

В Україні ситуація значно гірша через брак фінансування та неможливість забезпечити якісне лікування дорогими препаратами. Наразі 196 країн долучилися до програми елімінації РШМ до 2030 року, але Україна не входить до їх числа. Це свідчить про недостатнє усвідомлення важливості цієї проблеми в нашій країні.

Щодо раку тіла матки, то це найпоширеніша онкогінекологічна патологія у світі, яка, однак, добре піддається лікуванню за умови раннього виявлення. Рак яєчника також становить значну проблему в Україні через велику кількість занедбаних випадків (IV стадія), тоді як у світі у 80% пацієнток цей вид раку діагностують на III стадії.

Отже, онкогінекологічні захворювання потребують першочергової уваги в контексті профілактики, раннього виявлення та своєчасного якісного лікування. На сьогодні багато жінок з онкогінекологічними захворюваннями в Україні не можуть отримати первинне хірургічне лікування й змушені розпочинати з хіміотерапії.



К.В. Харченко

Основними факторами ризику розвитку онкологічних захворювань є вірусні інфекції, генетична схильність, ожиріння, куріння та вживання алкоголю. Згідно з даними ВООЗ за 2012 рік, ожиріння значно підвищує ризик розвитку раку грудної залози (РГЗ), тіла матки та інших видів онкологічної патології (рис. 1). Найявний також прямий зв'язок між надмірним споживанням алкоголю та ризиком РГЗ. Тому профілактика онкозахворювань полягає у дотриманні здорового способу життя та відмові від шкідливих звичок.

Згідно з останніми даними Національного канцер-реєстру, в Україні зареєстровано зростання онкозахворюваності та високі показники смертності навіть до початку війни. Це вимагає негайного реагування на державному рівні в плані профілактики, раннього виявлення та своєчасного ефективного лікування онкологічних хворих. Сучасні дані також свідчать, що в Україні спостерігається незадовільна ситуація з виявленням онкогінекологічних захворювань на ранніх стадіях. Зокрема, РШМ і рак яєчника переважно діагностують на III-IV стадіях, коли можливості лікування вже обмежені. Тривожним фактором є також високий рівень летальності протягом першого року після встановлення діагнозу — для РШМ цей показник становить 14%, для раку ендометрія — 9%, для раку яєчника — 21%. Це свідчить про запізнення з діагностикою та неефективність лікування.

Особливо неприпустимою є ситуація із РШМ, адже існує можливість запобігти розвитку цього захворювання шляхом вакцинації проти ВПЛ. Проте в Україні досі не впроваджено державну програму такої вакцинації, на відміну від 122 інших країн світу. Отже, необхідно значно посилити профілактичну роботу на первинній ланці медичної допомоги, підвищити обізнаність населення щодо регулярного проходження медичних оглядів та можливостей вакцинації. Адже зміна способу життя та усунення факторів ризику (надлишкова вага, шкідливі звички) можуть знизити онкозахворюваність на 40% до 2030 року.

При менеджменті пацієнтів онкологічного профілю важливо також враховувати той факт, що в розвитку онкопатології ключову роль, окрім способу життя, відіграють генетичні фактори. Зокрема, мутації генів *BRCA1* та *BRCA2* значно підвищують ризик розвитку раку яєчника — до 58 і 30% відповідно. На сьогодні в Україні доступне секвенування широкої панелі генів, пов'язаних з онкоризиком, що дозволяє виявляти мутації та здійснювати профілактичні заходи. Невід'ємною складовою діагностики має бути аналіз на синдром Лінча (при пухлинах ендометрія), адже це дозволяє виявляти ризик розвитку раку товстої кишки та призначати відповідну профілактику, наприклад регулярну колоноскопію.

Незважаючи на складну ситуацію, спричинену війною та економічними труднощами, українські фахівці-гінекологи докладають значних зусиль для забезпечення якісної допомоги, що базується на ключових принципах сучасної онкогінекології (рис. 2). Серед досягнень можна відзначити оновлення парку радіотерапевтичного обладнання, що дозволяє проводити якісну променевою терапію. Також широко впроваджується методика визначення сигнального лімфатичного вузла з використанням флуоресцентної контрастної речовини індоціаніну зеленого для персоналізованого підходу до лімфодисекції. Висококваліфіковані фахівці виконують складні циторедуктивні та мультівісцеральні резекції. Водночас для подальшого розвитку онкогінекології в Україні необхідно вирішити низку проблем.

Таким чином, онкогінекологія в Україні є актуальною й важливою галуззю медицини, яка потребує особливої уваги та розвитку. Зокрема, важливо збільшити фінансування галузі для забезпечення доступності сучасних методів діагностики й лікування, створити національну програму скринінгу та профілактики онкогінекологічних захворювань, продовжувати впровадження мінімально інвазивних хірургічних технологій, а також розвивати міжнародну співпрацю.

Підготувала Анна Сочнева

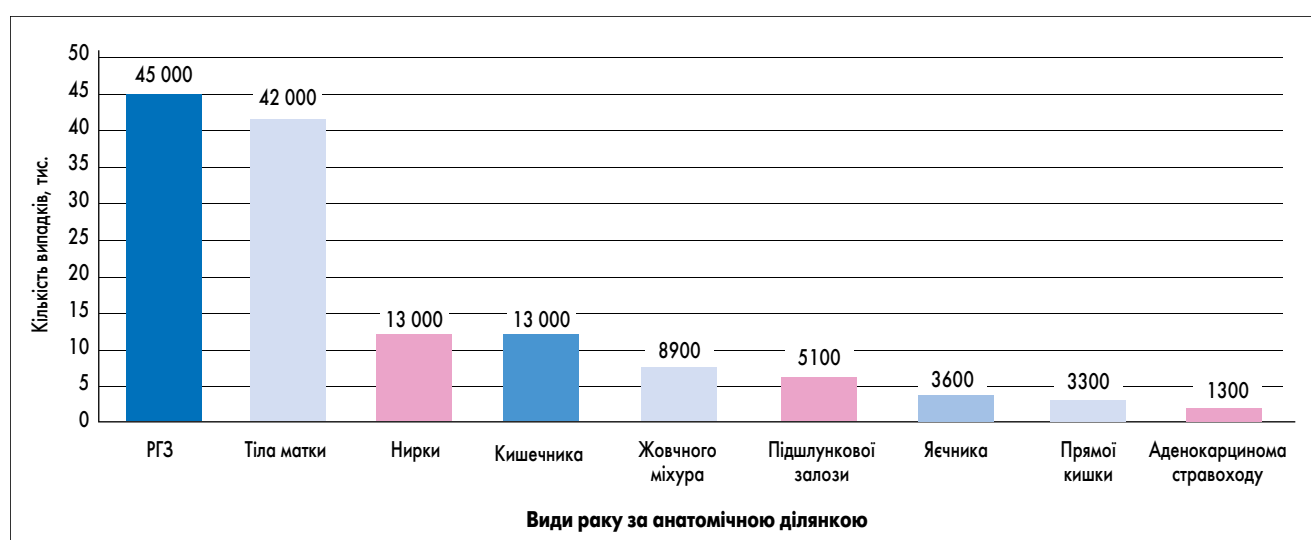


Рис. 1. Показники онкозахворюваності, пов'язаної з надлишковою масою тіла, у жінок у Європі (ВООЗ, 2012)

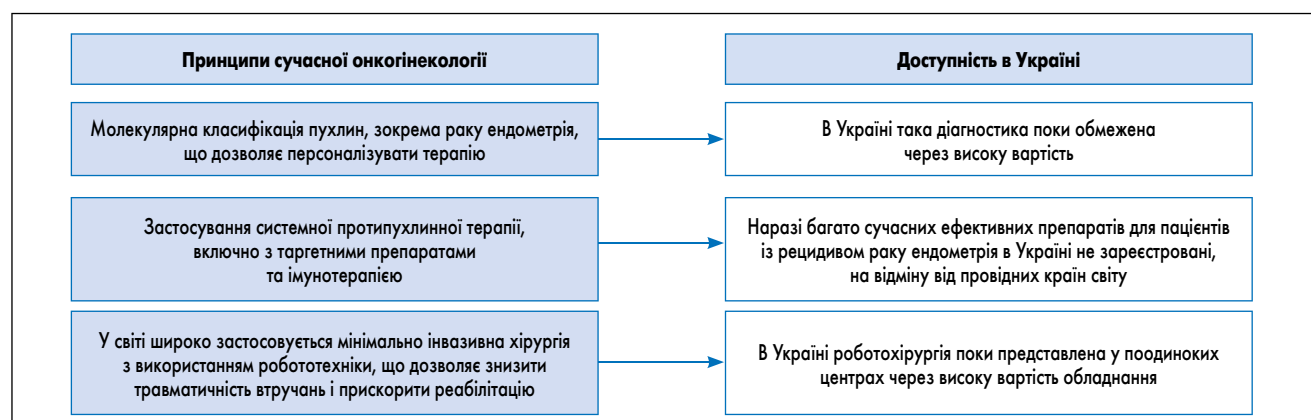


Рис. 2. Принципи сучасної онкогінекології

Сучасне медикаментозне лікування раку підшлункової залози

Рак підшлункової залози (РПЗ) залишається одним із найскладніших видів онкологічної патології сучасності. Епідеміологічні дані свідчать про невпинне зростання як захворюваності, так і смертності від РПЗ. Особливу стурбованість викликає той факт, що у 80% випадків РПЗ діагностується на нерезектабельній або невиліковній стадії (Т. Dragovich, 2024), що істотно обмежує можливості терапії та погіршує прогноз для пацієнтів. У світлі цієї проблематики провідні фахівці галузі – Андрій Вікторович Саулов, клінічний онколог, завідувач консультативного відділення та Наталія Миколаївна Касьян, онколог-хіміотерапевт, завідувачка відділення хіміотерапії Лікарні ізраїльської онкології LISOD (м. Київ) – поділилися своїм досвідом та експертною думкою щодо інноваційних методів лікування РПЗ.



А.В. Саулов



Н.М. Касьян

? Шановні експерти, яка, на вашу думку, роль онколога в лікуванні пацієнтів із неоперабельним РПЗ?

А. Саулов

– При поширеному РПЗ, коли радикальні хірургічні втручання вже не розглядаються, фокус медичної команди спрямовано на сучасне медикаментозне лікування, можливості паліативної допомоги, знеболювання, психологічну підтримку, планування догляду, дієтотерапії, поліпшення якості життя хворих. Завдання клінічного онколога – визначення оптимальної стратегії лікування для конкретного пацієнта з урахуванням його індивідуальних особливостей і побажань, супутніх захворювань та препаратів, які він приймає. Переважна більшість осіб із поширеним РПЗ – пацієнти старших вікових груп, які мають супутні, зокрема вікові, хвороби. Усе це треба враховувати. Всі варіанти лікування, які можна запропонувати хворому, онкологу важливо обговорювати з пацієнтом та його близькими.

? Якими настановами ви керуєтеся, коли пропонуєте пацієнтам план терапії?

А. Саулов

– У своїй повсякденній практиці ми користуємося останніми настановами Національної онкологічної мережі США (NCCN; М.А. Tempero, 2024) та Європейського товариства медичної онкології (ESMO; Т. Conroy et al., 2023). В основу цих рекомендацій покладені результати багатоцентрових рандомізованих досліджень, які проводяться у багатьох великих онкоцентрах США, Європи, Південно-Східної Азії, Австралії тощо.

План лікування пацієнта затверджує онкологічний консилиум, до складу якого входять клінічний онколог, хіміо- та променевий терапевт, хірург, патолог, інколи – суміжні спеціалісти. Один фахівець не може займатися лікуванням пацієнта. Це – командна робота!

Лікування онкопацієнтів – завжди командна робота. Ми чітко розуміємо, які побічні реакції можуть виникнути і на який результат варто очікувати

Н. Касьян

– Призначаючи терапію, лікарі LISOD діють відповідно до міжнародних протоколів і намагаються від них не відхилятися. Завдяки протоколам ми спираємося на світову статистику та застосовуємо методи з доведеною ефективністю.

? Які зміни у міжнародних настановах із медикаментозного лікування РПЗ заслуговують на увагу?

А. Саулов

– За останні п'ять років ми не спостерігали суттєвих оновлень чи нових можливостей фармакотерапії, оскільки

більшість досліджень нових препаратів і режимів лікування не досягали поставленої мети. Тому і змін у терапії поширених форм РПЗ не було. Наразі найбільшу увагу привертає пегільований ліпосомальний іринотекан* у першій та другій ліній лікування. У LISOD ми вже маємо позитивний досвід застосування режимів хіміотерапії з пегільованим ліпосомальним іринотеканом.

Отримати найліпший результат лікування за меншої токсичності

? Андрію Вікторовичу, Ви зазначили, що маєте власний клінічний досвід лікування пегільованим ліпосомальним іринотеканом. У чому особливість препарату та яке місце він посідає в сучасних настановах?

А. Саулов

– Отримати найліпший результат за меншої токсичності – це виклик сьогодення. Пегільована ліпосомальна форма іринотекану дозволяє препарату довше циркулювати в сироватці крові (до 50 год), підвищує його внутрішньопухлинну концентрацію. Це дозволяє знизити токсичність лікування без втрати ефективності. Пегільований ліпосомальний іринотекан у жодному разі не слід замінювати звичайним іринотеканом, тому що він не є еквівалентним іншим неліпосомальним формам іринотекану.

Як я вже казав, у своїх призначеннях спираюся на наявну доказову базу щодо препаратів та міжнародні настанови. Ефективність і профіль безпеки ліпосомального іринотекану добре вивчено у масштабних рандомізованих дослідженнях NAPOLI-1 та NAPOLI-3, результати яких покладені в основу сучасних рекомендацій (Wang-Gillam et al., 2016; Wainberg et al., 2023). Для лікування пацієнтів із метастатичним або місцево-поширеним РПЗ пегільований ліпосомальний іринотекан застосовується в режимі NALIRIFOX у першій лінії терапії. Своєю чергою, при веденні осіб із метастатичним або місцево-поширеним РПЗ, які у першій лінії отримували хіміотерапію із використанням гемцитабіну, у другій лінії терапії пегільований ліпосомальний іринотекан може бути застосований у комбінації з 5-фторурацилом / лейковорином. У настанові NCCN це є рекомендацією із категорією доказовості 1 (NCCN Guidelines Pancreatic Adenocarcinoma, version 2.2024).

Ефективність і профіль безпеки пегільованого ліпосомального іринотекану вивчено у масштабних рандомізованих дослідженнях NAPOLI-1 та NAPOLI-3

? Розкажіть, будь ласка, про режим терапії NALIRIFOX детальніше.

А. Саулов

– NALIRIFOX – це новий протокол, який ми почали застосовувати торік після оприлюднення результатів дослідження NAPOLI-3 (Wainberg et al., 2023). Я ретельно ознайомився із публікаціями й додатковими матеріалами щодо цього дослідження, і серед сильних сторін дизайну можу виділити великий розмір вибірки, рандомізований розподіл і набір пацієнтів із різних країн світу. Нагадаю, що в дослідженні NAPOLI-3 взяли участь 770 хворих із 205 медичних центрів 18 країн.

Пацієнти із раніше не лікованою метастатичною протоковою аденокарциномою підшлункової залози були рандомізовані для отримання комбінації NALIRIFOX – пегільованого ліпосомального іринотекану (50 мг/м² площі поверхні тіла), 5-фторурацилу (2400 мг/м²) / лейковорину (400 мг/м²) та оксаліплатину (60 мг/м²) у 1-й і 15-й дні 28-денного циклу, а також комбінації наб-паклітакселу (125 мг/м²) із гемцитабіном (1000 мг/м²) у 1-й, 8 і 15-й дні 28-денного циклу. Із 770 учасників 383 отримували NALIRIFOX, 387 – наб-паклітаксел + гемцитабін. Досліджувані групи пацієнтів були збалансовані за демографічними даними і початковими характеристиками захворювання. Основною кінцевою точкою була загальна виживаність (ЗВ). Вторинні кінцеві точки включали тривалість виживаності без прогресування (ВБП), загальний рівень відповіді та безпеку.

Протокол NALIRIFOX – нова референтна схема терапії РПЗ

Результати дослідження продемонстрували ефективність нової комбінації NALIRIFOX щодо збільшення ЗВ і ВБП порівняно зі схемою наб-паклітаксел + гемцитабін у раніше не лікованих пацієнтів із метастатичним РПЗ. В учасників, які отримували NALIRIFOX, медіана ЗВ становила 11,1 проти 9,2 міс в групі гемцитабін + наб-паклітаксел (p=0,035).

У дослідженні досягнуто вторинної кінцевої точки та продемонстровано, що пацієнти, які отримували NALIRIFOX, мали статистично значуще покращення медіани ВБП на 7,4 міс порівняно з 5,6 міс для комбінації гемцитабін + наб-паклітаксел (BP 0,69; 95% ДІ 0,58-0,83; p=0,0001). Частота загальної відповіді становила 41,8% (95% ДІ 36,8-46,9) для пацієнтів, які отримували схему NALIRIFOX, проти 36,2% (95% ДІ 31,4-41,2) для пацієнтів, котрі отримували гемцитабін + наб-паклітаксел. Переваги щодо ЗВ і ВБП при застосуванні NALIRIFOX порівняно із поєднанням препаратів наб-паклітаксел + гемцитабін загалом були стабільними незалежно від статусу за шкалою Східної кооперативної онкологічної групи (ECOG, 0-1 бал), наявності метастазів у печінці та віку.

Н. Касьян

– На мою думку, як для пацієнтів, так і для клініцистів, що допомагають їм пройти шлях паліативного лікування, важливими є не тільки показники ефективності

*В Україні пегільований ліпосомальний іринотекан зареєстрований за торговою назвою Онівайд® пегільований ліпосомальний. Показання, протипоказання, спосіб застосування та дози, особливі групи пацієнтів, особливості застосування, побічні реакції тощо – повну інформацію дивіться в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Онівайд® пегільований ліпосомальний. Р/П № UA/18775/01/01, наказ МОЗ України № 1768 від 20.08.2021, зміни внесені наказом МОЗ України № 272 від 10.02.2023.

терапії, зокрема вплив на ЗВ, ВБП, а й показники безпеки – які несприятливі явища можуть виникати, ступінь їх тяжкості та наскільки вони керовані. Загалом профіль безпеки комбінації NALIRIFOX у дослідженні NAPOLI-3 був контрольованим. Побічні реакції 3/4 ступеня тяжкості з частотою $\geq 10\%$ у пацієнтів, які отримували NALIRIFOX порівняно із комбінацією препаратів наб-паклітаксел + гемцитабін, включали діарею (20,3 проти 4,5%), нудоту (11,9 проти 2,6%), гіпокаліємію (15,1 проти 4%), анемію (10,5 проти 17,4%) і нейтропенію (14,1 проти 24,5%).

Дослідники NAPOLI-3 вважають, що відмінності у профілях безпеки препаратів асоційовані з механізмами їх дії та зазначають, що жодних нових несприятливих реакцій, пов'язаних із безпекою схеми NALIRIFOX, не виявлено (Wainberg et al., 2023). Хоча підкреслити, що всі вищезазначені побічні ефекти є добре вивченими, і ми маємо відпрацьовані алгоритми їх лікування.

Протокол NALIRIFOX:

- пегільований ліпосомальний іринотекан 50 мг/м²;
- 5-фторурацил 2400 мг/м²;
- лейковорин 400 мг/м²;
- оксаліплатин 60 мг/м² у 1-й і 15-й дні 28-денного циклу

Чи можна порівняти протоколи NALIRIFOX і FOLFIRINOX у лікуванні РПЗ?

А. Саулов

– Наразі ми не маємо даних прямого порівняння цих двох протоколів у лікуванні пацієнтів із РПЗ в межах рандомізованих досліджень III фази. Однак у нас буде можливість ознайомитися з результатами аналізу даних реєстрів, метааналізів та авторитетних публікацій із цієї теми, щоб зробити впевненіші висновки.

Із власного досвіду, порівнюючи протоколи FOLFIRINOX та NALIRIFOX, можемо підтвердити, що токсичність при застосуванні NALIRIFOX значно нижча і більш прийнятна для пацієнта. Якість життя хворих під час лікування за протоколом NALIRIFOX краща, вони мобільніші у повсякденні, мають меншу ймовірність гепато-, нейро- й ентеральної токсичності тощо. Це стало можливим завдяки зниженню стандартної дози оксаліплатину в протоколі NALIRIFOX

та меншій дозі пегільованого ліпосомального іринотекану порівняно зі стандартним FOLFIRINOX.

Н. Касьян

– Уже після перших двох циклів лікування за протоколом FOLFIRINOX ми часто отримували скарги пацієнтів на прояви нейротоксичності, полінейропатію. Зазвичай це зниження чутливості та втрата повноцінного функціонування кінцівок, що чинять істотний негативний вплив на якість життя й повсякденний побут. Із протоколом NALIRIFOX наше завдання сьогодні є набагато простішим. Пацієнти не мають тих скарг, які були при використанні FOLFIRINOX. Нижча частота токсичних побічних реакцій дозволяє перевести хворого на амбулаторний режим отримання того ж 5-фторурацилу, а не спостерігати за ним, як раніше, у клініці після введення іринотекану з побоюванням виникнення вираженої ентеральної токсичності. Окрім того, завдяки протоколу NALIRIFOX можна мінімізувати кількість препаратів для супутнього лікування. Відповідно, це значно ліпше сприймається пацієнтами в їхньому повсякденному житті паралельно з терапією такої нелегкої патології, як РПЗ. До того ж це дозволяє медичній команді спрямувати свою увагу на ефективну терапію, а не боротьбу із побічними явищами та пов'язаними з ними симптомами.

Як, на вашу думку, змінюється лікування РПЗ із появою нового протоколу NALIRIFOX?

Н. Касьян

– У нашому відділенні при лікуванні пацієнтів пріоритет надається сучасним стандартам медикаментозної терапії. Наш фокус – збереження якості життя хворих і комплексне лікування симптомів. Рак у кожного пацієнта є унікальним, що потребує запровадження індивідуальних планів терапії. Хворому важливо отримати якісне лікування із найменшою кількістю побічних явищ і тим самим залишатися повноцінною соціальною одиницею без втрати сенсу та якості життя.

До сьогодні лікування пацієнтів із РПЗ було досить токсичним. Але кожен лікар, кожен пацієнт мріють, щоб лікування сприяло життю, а не зумовлювало тяжке існування на тлі хіміотерапії. Із власного досвіду хочу сказати, що пацієнти шойно чули про чужий досвід лікування й читали відгуки у соціальних мережах, завжди боялися початку терапії, не кажучи про сам процес. Але парадигма лікування РПЗ із впровадженням нових технологій змінюється. Лікар, який має практичний досвід застосування протоколу NALIRIFOX, розвіє міф про токсичне лікування із вираженими побічними ефектами. Після 3-4 циклів терапії за NALIRIFOX

пацієнт вам повірить. Адже, на відміну від режиму FOLFIRINOX, на тлі використання сучасного протоколу NALIRIFOX зберігається вища якість життя пацієнта.

А. Саулов

– Ми не спостерігаємо за змінами в підходах до лікування, а щоденно впроваджуємо їх у практику. Раніше ми усвідомлювали токсичність FOLFIRINOX та намагалися зменшити її, оптимізувавши протокол до модифікованого FOLFIRINOX. Тепер ми активно обговорюємо і впроваджуємо протокол NALIRIFOX у практику. Протокол NALIRIFOX можна вважати новою референтною схемою терапії першої лінії для раніше не лікованих пацієнтів із метастатичною аденокарциномою підшлункової залози. NALIRIFOX вже є в арсеналі українських онкологів, і це реальна можливість для пацієнтів отримати медичну допомогу на сучасному рівні.

Яких ще змін нам слід очікувати? Незабаром будуть доступні результати використання протоколу NALIRIFOX в ад'ювантному та неоад'ювантному режимах. Останній конгрес Американського товариства клінічних онкологів показав, що робота дослідників із пошуку нових терапевтичних агентів та режимів комплексного лікування РПЗ не припиняється. А для пацієнтів важливо мати доступ до всіх сучасних медичних технологій, ефективність яких доведено й рекомендовано у документах авторитетних медичних спільнот.

Ефективність, доступність, якість – основа сучасної онкологічної допомоги. Впровадження передових технологій лікування раку – шлях до підвищення виживаності та якості життя пацієнтів

Таким чином, впровадження протоколу NALIRIFOX відкриває нові можливості в лікуванні пацієнтів з РПЗ. Результати клінічних досліджень NAPOLI-1 та NAPOLI-3 підтверджують його ефективність та зменшену токсичність порівняно з традиційними схемами лікування. Покращена переносимість терапії дозволяє пацієнтам отримувати лікування довше, зберігаючи при цьому кращу якість життя.

Надана інформація містить дані клінічних спостережень і наведена авторами на основі власної клінічної практики.

NALIRIFOX порівняно з наб-паклітакселом і гемцитабіном у пацієнтів з метастатичною протоковою аденокарциномою підшлункової залози, які раніше не отримували лікування

2024 ASCO
ANNUAL MEETING

Оновлений аналіз ЗВ з 29-місячним спостереженням у дослідженні III фази NAPOLI

Передумови. NAPOLI-3 (NCT04083235, n=770) – глобальне рандомізоване відкрите дослідження III фази – продемонструвало, що NALIRIFOX значно покращив ЗВ (первинна кінцева точка) і ВБП порівняно з наб-паклітакселом і гемцитабіном у пацієнтів з нелікованою метастатичною протоковою аденокарциномою підшлункової залози (мПАПЗ). Тут ми представляємо оновлений аналіз ЗВ.

Методи. Відповідні пацієнти з гістопатологічно / цитологічно підтверженою нелікованою мПАПЗ були рандомізовані (1:1) для отримання ліпосомального іринотекану 50 мг/м² + оксаліплатину 60 мг/м² + лейковорину 400 мг/м² + 5-фторурацилу 2400 мг/м² (NALIRIFOX, n=383) у 1-й та 15-й дні 28-денного циклу або наб-паклітакселу 125 мг/м² та гемцитабіну 1000 мг/м² (Gem + NabP, n=387) у 1-й, 8 і 15-й дні 28-денного циклу. Рандомізація була стратифікована за статусом ECOG, географічним регіоном і наявністю / відсутністю метастазів у печінці. Був проведений оновлений аналіз ЗВ (дата відсічення даних – 3 жовтня 2023 року). Методи Каплана – Меєра були використані для оцінки медіани (95% довірчий інтервал – ДІ) ЗВ, а відношення ризиків (ВР; 95% ДІ) було оцінено з застосуванням стратифікованих моделей пропорційних ризиків Кокса. Різниця між групами була перевірена з використанням стратифікованого логрангового тесту.

Результати. Медіана ЗВ становила 28,7 міс у групі NALIRIFOX та 29,7 міс у групі Gem + NabP. На момент відсічення даних 11 пацієнтів все ще отримували досліджуване лікування, всі з них були в групі NALIRIFOX. Із загальною кількістю 673 подій (NALIRIFOX, n=328; Gem + NabP, n=345) медіана ЗВ становила 11,1 міс (95% ДІ 10,0-12,1) у групі NALIRIFOX порівняно з 9,2 міс (95% ДІ 8,3-10,6) у групі Gem + NabP (ВР 0,84; 95% ДІ 0,72-0,98; номінальне p=0,026). На 12 та 18 міс показники виживаності становили 45,6% (95% ДІ 40,5-50,5) і 26,6% (95% ДІ 22,2-31,1) у групі NALIRIFOX та 39,6% (95% ДІ 34,7-44,5) і 20,0% (95% ДІ 16,1-24,1) у групі Gem + NabP відповідно.

Висновки. У цьому 29-місячному спостереженні NAPOLI-3 NALIRIFOX забезпечував покращену ЗВ порівняно з Gem + NabP, при цьому 11 пацієнтів все ще отримували режим NALIRIFOX. Ці дані підтверджують, що NALIRIFOX є новим можливим стандартом лікування та референтним режимом для першої лінії терапії пацієнтів з мПАПЗ.

Інформація про клінічне дослідження: NCT04083235.

За даними Hussein M.A., Khan G., Chandana S.R. et al. NALIRIFOX versus nab-paclitaxel and gemcitabine in treatment-naïve patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (mPDAC): Updated overall survival analysis with 29-month follow-up of NAPOLI-3. JCO. 2024; 42: 4136-4136. DOI:10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.4136.

Рак шлунка

Стандарт медичної допомоги

Рак шлунка (РШ) – поширене агресивне злоякісне новоутворення, яке характеризується швидким інвазивним ростом, пізньою маніфестацією клінічних проявів і високою схильністю до рецидивів. Лікарі загальної практики – сімейної медицини, лікарі інших спеціальностей мають бути обізнані щодо основних факторів ризику та початкових клінічних проявів РШ з метою його раннього виявлення та направлення пацієнта до закладу охорони здоров'я (ЗОЗ), що надає відповідні послуги. Пацієнти з РШ мають бути впевнені, що усі спеціалісти охорони здоров'я, які беруть участь у їх лікуванні, комунікують і взаємодіють між собою і з ними.

Розділ I. Організація надання медичної допомоги

Положення стандарту медичної допомоги. Медична допомога пацієнтам із РШ надається у ЗОЗ або їхніх підрозділах, що забезпечують спеціалізованою медичною допомогою пацієнтів з онкологічними захворюваннями.

Медична допомога пацієнтам з РШ потребує міждисциплінарної співпраці та інтегрованого ведення хворих мультидисциплінарною командою (МДК) фахівців, яка спеціалізується на злоякісних новоутвореннях шлунка. Лікарі різних спеціальностей мають бути обізнані щодо основних факторів ризику та клінічних проявів онкологічних захворювань з метою їх раннього виявлення та направлення пацієнта до ЗОЗ, що надає спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з онкологічними захворюваннями.

Обґрунтування. Рання діагностика та невідкладний початок лікування пацієнтів з РШ сприяє запобіганню інвалідизації та передчасної смерті.

Ефективні системи комунікації, які відповідають конкретним потребам окремих осіб, є найважливішими для забезпечення своєчасної діагностики, направлення та лікування пацієнтів.

Відсутні доказові дані щодо специфічної профілактики РШ.

Управління терапевтичним процесом МДК вважається найкращою практикою лікування, а також невід'ємною складовою скоординованої допомоги пацієнтам з онкологічними захворюваннями.

Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові

1. Наявні локально узгоджені письмові документи, що координують та інтегрують спеціалізовану медичну допомогу, для забезпечення своєчасного направлення, діагностики та лікування пацієнтів з РШ.

2. Існує задокументований індивідуальний план лікування, узгоджений з пацієнтом і доступний МДК, що містить інформацію про діагноз пацієнта, лікування та подальше його ведення відповідно до цього стандарту. Всі результати досліджень, консультацій, рекомендацій, висновки тощо належним чином фіксуються у медичній документації.

3. Пацієнти і (за згодою) члени сім'ї / особи, які здійснюють догляд, забезпечуються у доступній формі інформацією щодо їхнього стану, плану лікування і подальшого спостереження, навчання навичкам, необхідним для поліпшення результатів медичної допомоги, контактами для отримання додаткової інформації та консультації.

4. До складу МДК мають бути включені фахівці: онколог, хірург-онколог, лікар з променевої терапії, лікар з ультразвукової діагностики, радіолог, рентгенолог, патологоанатом, лаборант.

5. МДК переглядає план лікування пацієнта з РШ після завершення певного етапу лікування або, за необхідності, зміни тактики лікування.

Бажані

За необхідності до складу МДК можуть бути залучені психолог, дієтолог, фахівці з паліативної допомоги та інші.

Розділ II. Діагностика РШ

Положення стандарту медичної допомоги. Діагноз РШ встановлюється у ЗОЗ, що надає допомогу пацієнтам з онкологічними захворюваннями, на підставі клінічних, рентгенологічних (обов'язкове виконання комп'ютерної томографії), ендоскопічних і хірургічних даних з обов'язковим гістологічним висновком за матеріалами морфологічного дослідження біоптату пухлинного утворення.

Діагноз також може бути уточнений шляхом проведення біопсії вторинних метастатичних вогнищ та цитологічного дослідження змивів з очередини. За результатами проведених обстежень з метою визначення стратегії лікування та вибору методу(-ів) терапії пухлинний процес стадіюють за класифікацією TNM 8-ї редакції (2018 р.).

Пацієнтам, яким встановлено діагноз РШ, можуть призначатись додаткові дослідження з метою уточнення деяких аспектів лікування, проведення передопераційної підготовки пацієнта та визначення прогнозу захворювання.

Обґрунтування. Клінічна картина РШ на ранніх стадіях часто є безсимптомною. Захворювання переважно діагностується на пізніх стадіях, нерідко – випадково під час ендоскопічного або рентгенологічного обстеження.

Диференціальна діагностика може включати такі патологічні стани, як лімфома шлунка, нейроендокринна пухлина шлунка або гастроінтестинальна стромальна пухлина, а також доброякісні пухлини та непухлинні захворювання шлунка.

У разі раннього РШ необхідне проведення ендоскопічного ультразвукового дослідження (Ендо-УЗД) з метою остаточного стадіювання, оскільки отримані дані впливають на передопераційне лікування пацієнта з РШ.

Діагностика РШ передбачає проведення ендоскопічного дослідження, що супроводжується біопсією з патогістологічним висновком, і це дозволяє підтвердити діагноз та встановити ступінь диференціації пухлини для визначення прогностичних факторів і прийняття терапевтичних рішень.

Комп'ютерна томографія (КТ) є основним методом візуалізації та діагностики поширення хвороби. КТ не є діагностичним методом для встановлення карциноматозу.

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) проводиться у разі підозри на локальне поширення пухлини або віддалені метастатичні вогнища.

Діагностична лапароскопія проводиться з метою виключення канцероматозу, визначення перитонеального канцер-індексу та взяття матеріалу з черевної порожнини для цитологічного та гістологічного дослідження, а також визначення місцевого поширення пухлини, її резектабельності, наявності віддалених метастазів. На відміну від КТ є референтним методом діагностики перитонеального карциноматозу. Бажані відео- та фотофіксація з метою реконсультації дослідження.

Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові

1. Діагностичні заходи для встановлення діагнозу РШ включають збір анамнезу, фізикальне обстеження з метою виявлення клінічних ознак, що дозволяють запідозрити наявність злоякісного новоутворення, інструментальні та лабораторні дослідження (клінічний аналіз крові, біохімічний аналіз крові та коагулограма).

2. Діагностична та передопераційна візуалізація РШ здійснюється за допомогою ендоскопічного дослідження з біопсією.

3. Діагностична та передопераційна візуалізація РШ здійснюється за допомогою КТ органів грудної, черевної порожнин та малого таза з внутрішньовенним контрастуванням, зі збереженням матеріалу на зовнішніх носіях.

4. Для морфологічної діагностики РШ проводиться аналіз зразків тканин належної якості, отриманих шляхом біопсії, в акредитованій патогістологічній лабораторії.

5. Діагностична лапароскопія перед початком лікування пацієнтів з РШ, які є кандидатами на радикальне лікування, має проводитися з метою стадіювання процесу та визначення резектабельності пухлини.

6. Необхідно провести цитологічну або гістологічну верифікацію вторинних метастатичних вогнищ.

7. Для пацієнтів з місцево-поширеним/метастатичним нерезектабельним РШ обов'язкове виконання імуногістохімічного (ІГХ) дослідження з метою виявлення ампліфікації гена *HER2/neu*.

8. Для місцево-поширеного та метастатичного РШ проводиться ІГХ-дослідження для оцінки виявлення експресії PD-L1 та ферментів репарації помилок комплементарності ДНК (MMR) або мікросателітної нестабільності (MSI).

Бажані

1. За клінічними показаннями діагностична та передопераційна візуалізація РШ здійснюється за допомогою МРТ.

2. За клінічними показаннями діагностична та передопераційна візуалізація РШ здійснюється за допомогою позитронно-емісійної томографії (ПЕТ).

3. Для пацієнтів віком <37 років показане тестування на інактивуючу мутацію гена *CDH1*; у разі позитивного результату показане тестування родичів пацієнта. При виявленні рекомендоване хірургічне лікування в об'ємі гастректомії.

4. Діагностична візуалізація з метою остаточного стадіювання РШ на ранній стадії здійснюється за допомогою Ендо-УЗД.

5. Особам, у яких виявлено солітарні доброякісні новоутворення шлунка, рекомендоване їх ендоскопічне видалення з метою запобігання малігнізації.

6. Особам із множинними доброякісними новоутвореннями шлунка (поліпоз шлунка) рекомендоване хірургічне лікування в об'ємі, що адекватно відповідає об'єму ураження, з метою запобігання малігнізації новоутворень.

7. Відео-, фотофіксація ендоскопічної діагностики або лікування, діагностичної лапароскопії або радикального хірургічного втручання.

Розділ III. Лікування РШ

Положення стандарту медичної допомоги. Спеціальне лікування РШ полягає у застосуванні хірургічних, хіміотерапевтичних та променевих методів у різних комбінаціях, в тому числі гіпертермічної внутрішньочеревної хіміотерапії (HIPEC), таргетної та імунотерапії, а також паліативного та симптоматичного лікування. Вибір стратегії лікування РШ визначає МДК після оцінки таких факторів: диференціація пухлини, стадія захворювання, розташування пухлини, сукупність прогностичних факторів, резекційність перитонеальних метастазів (з метою досягнення повної циторедукції), вік і загальний стан пацієнта, його фізична та психологічна готовність до хірургічного лікування.

Обґрунтування. Основні прогностичні фактори РШ визначаються гістологічними даними (при аденокарциномі високого ступеня диференціації (high grade, G1) прогноз кращий, ніж при аденокарциномі низького ступеня диференціації (low-grade, G2-G3) та дискордизивній карциномі), а також наявністю ураження лімфатичних вузлів. При цьому комбіноване лікування (поліхіміотерапія у комбінації з хірургічним лікуванням) забезпечує найдовшу виживаність для пацієнтів з РШ.

Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові

1. МДК за результатами діагностичних досліджень визначає індивідуальний план лікування пацієнта, який згодом може коригуватися залежно від клінічної ситуації; всі висновки документуються належним чином.

2. Члени МДК забезпечують дотримання плану лікування відповідно до фаху: лікар-ендоскопіст визначає локальний рівень поширення процесу та, за потреби, виконує повторну біопсію новоутворення; лікар з променевої терапії визначає рівень поширення процесу та виключає наявність вогнищ вторинного ураження; лікар-онколог встановлює необхідність і визначає схему проведення передопераційної поліхіміотерапії; лікар-хірург-онколог встановлює необхідність проведення та об'єм хірургічного лікування; лікар-патологоанатом верифікує наявність злоякісного новоутворення за результатами біопсії первинного / вторинного вогнища, встановлює поширення процесу за результатами післяопераційного патоморфологічного дослідження; лікар з променевої терапії визначає необхідність проведення променевої терапії на доопераційному та післяопераційному етапах.

3. Вибір стратегії та плану лікування здійснюється відповідно до алгоритмів, наведених на рисунках 1-9.

4. Лімфодисекцію D2 слід виконувати планово у ЗОЗ, що надають медичну допомогу пацієнтам з онкологічними захворюваннями, мають відповідне матеріально-технічне та кадрове забезпечення, досвід проведення подібних хірургічних втручань.

5. Матеріал для післяопераційного патогістологічного дослідження має містити дослідження щонайменше 16 лімфатичних вузлів.

6. Субтотальна гастректомія може бути виконана у разі можливості досягнути макроскопічного проксимального краю резекції ≥ 3 см. Для низькодиференційованих (G3, дискогезивних) новоутворень і новоутворень з дифузно-інфільтруючим типом росту необхідний макроскопічний проксимальний край резекції ≥ 5 см з обов'язковим виконанням мінімального об'єму лімфодисекції D1.

7. При резектабельній пухлині та наявності пухлинного стенозу пацієнту показане хірургічне лікування з метою відновлення проходження їжі в об'ємі стентування або накладання обхідного гастроентероанастомозу з подальшою неоад'ювантною терапією. Перевага надається стентуванню або гастроентеростомії, при неможливості виконання – єюностомії.

8. При нерезектабельній пухлині та наявності пухлинного стенозу пацієнту показане хірургічне лікування з метою відновлення проходження їжі в об'ємі стентування або накладання обхідного гастроентероанастомозу з подальшою паліативною терапією; перевага надається стентуванню або гастроентеростомії, при неможливості виконання – єюностомії.

9. Для проведення трьохкомпонентної хіміотерапії необхідна імплантація підшкірної центральної венозної порт-системи.

10. Для пацієнтів з місцево-поширеним / метастатичним РШ, що потенційно здатні отримувати трьохкомпонентні схеми хіміотерапії з низьким ризиком ускладнень і летальності, асоційованої з хіміопрепаратами, призначається перша лінія паліативної хіміотерапії за схемою FLOT. Склад і режими хіміотерапії наведені у таблиці 1-6.

11. Лікування пацієнтів з місцево-поширеним / метастатичним нерезектабельним РШ у першій лінії здійснюється за двокомпонентною схемою з трастузумабом при наявності ампліфікації гена *HER2/neu*.

12. Для пацієнтів з поширеним/метастатичним РШ після проходження другої лінії хіміотерапії за рішенням МДК призначається третя лінія паліативної хіміотерапії залежно від способу прийому препаратів: якщо можлива пероральна терапія – трифлуридин / типірацил, якщо пероральна терапія неможлива – таксани або іринотекан.

13. Якщо загальний статус пацієнта відповідає ≥ 3 балам за ECOG, пацієнту призначається симптоматична терапія, спрямована на лікування загрозливих для життя станів: ендоскопічна коагуляція при кровотечі, гастроентеростомія або стентування при обструкції, контроль больового синдрому та лікування емізису антиеметичними лікарськими засобами.

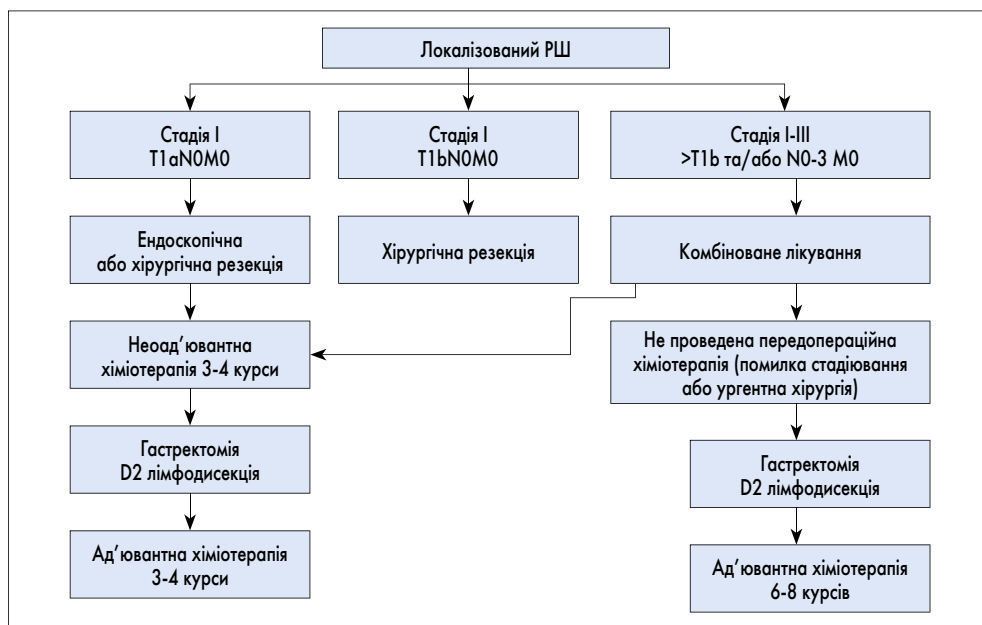


Рис. 1. Алгоритм лікування локалізованого та локально-поширеного РШ

Примітка

1. Ендоскопічна резекція показана, якщо є відповідність усім наведеним критеріям:
а) новоутворення обмежене слизовою оболонкою;
б) диференціація новоутворення відповідає ступеню high-grade (G1);
в) розмір новоутворення < 2 см;
г) тип росту не відповідає виразковому або виразково-інфільтруючому.
2. Лімфодисекція для T1 пухлин може бути обмежена до перигастральних лімфатичних вузлів і включати локальні N2 лімфатичні вузли (D1+ лімфодисекція з варіаціями груп лімфатичних вузлів залежно від локалізації новоутворення).
3. При задовільному статусі рекомендований вибір схеми хіміотерапії, що включає фторпіримідин, препарати платини, кальцію фолінат і доцетаксел (FLOT). Рекомендована тривалість лікування: 4 курси перед- та післяопераційно з двотижневими перервами.
4. Якщо статус пацієнта > 1 бала за ECOG або наявні тяжкі супутні захворювання, можлива зміна схеми хіміотерапії на XELOX або FOLFOX.
5. Субтотальна гастректомія може бути виконана, коли є можливість досягнути макроскопічного проксимального краю резекції ≥ 3 см. Для низькодиференційованих (G3, дискогезивних) новоутворень і новоутворень з дифузно-інфільтруючим типом росту необхідний макроскопічний проксимальний край резекції ≥ 5 см.
6. Для пацієнтів з пухлинами $> T1b$, які отримали хірургічне лікування без призначення неоад'ювантної хіміотерапії, показане проведення ад'ювантної хіміотерапії.

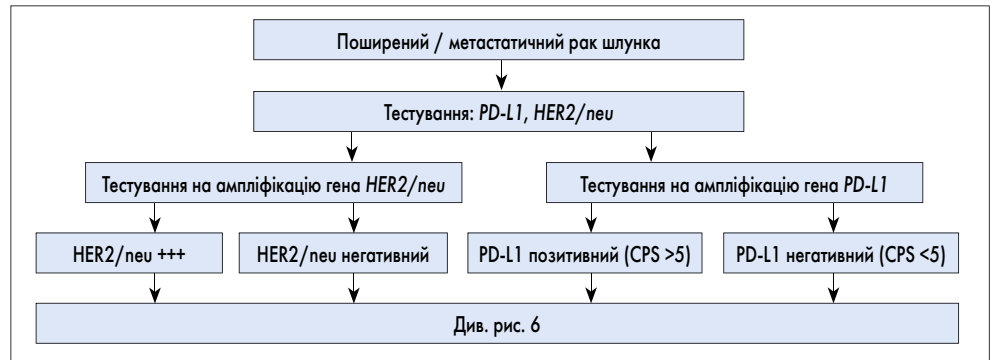


Рис. 2. Алгоритм тестування 1 при поширеному та метастатичному РШ

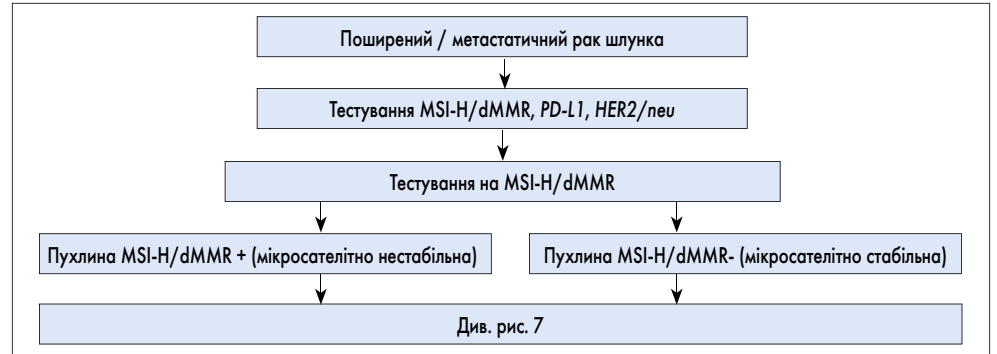


Рис. 3. Алгоритм тестування 2 при поширеному та метастатичному РШ

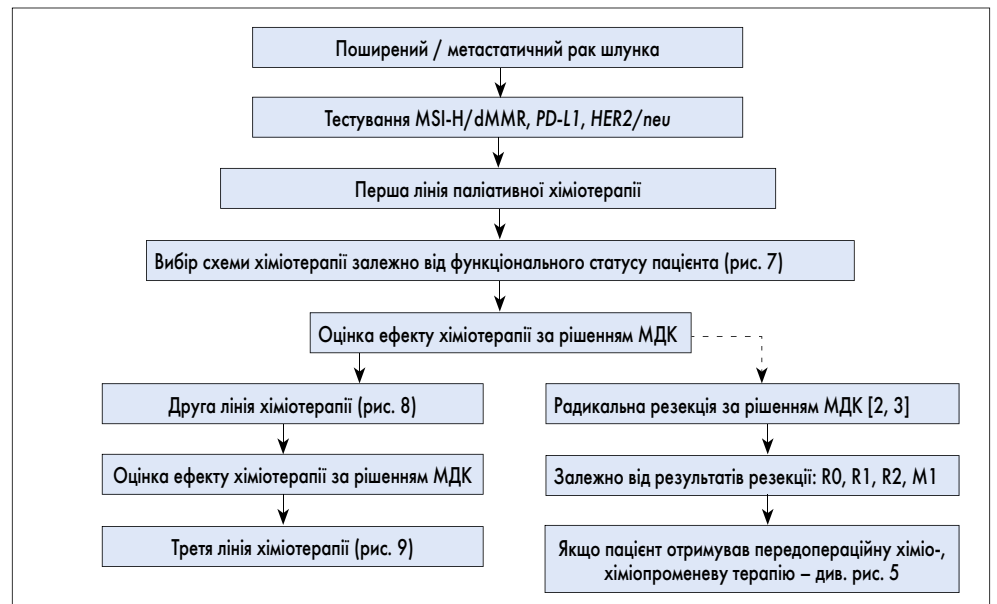


Рис. 4. Алгоритм вибору ХТ при поширеному та метастатичному РШ

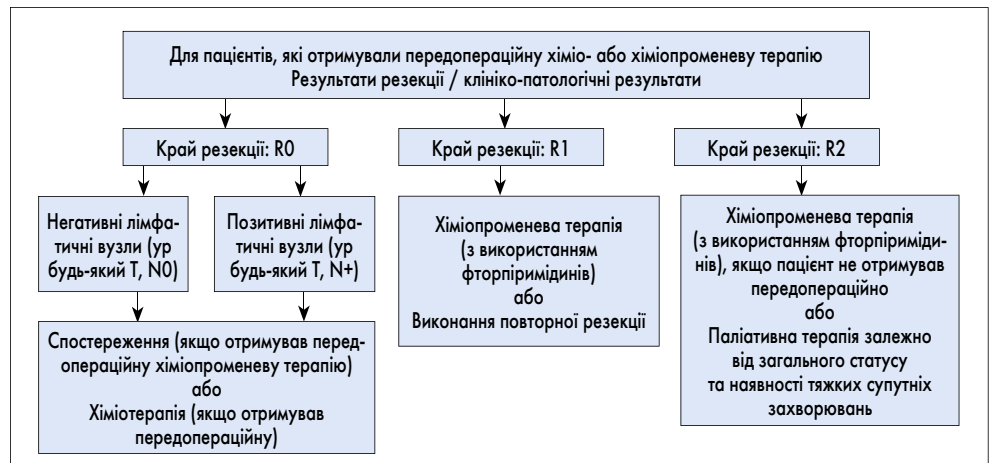


Рис. 5. Алгоритм ад'ювантної терапії 1 залежно від клініко-патологічних результатів



Рис. 6. Алгоритм ад'ювантної терапії 2 залежно від клініко-патологічних результатів

Продовження на стор. 28.

Рак шлунка

Стандарт медичної допомоги

Продовження. Початок на стор. 26.

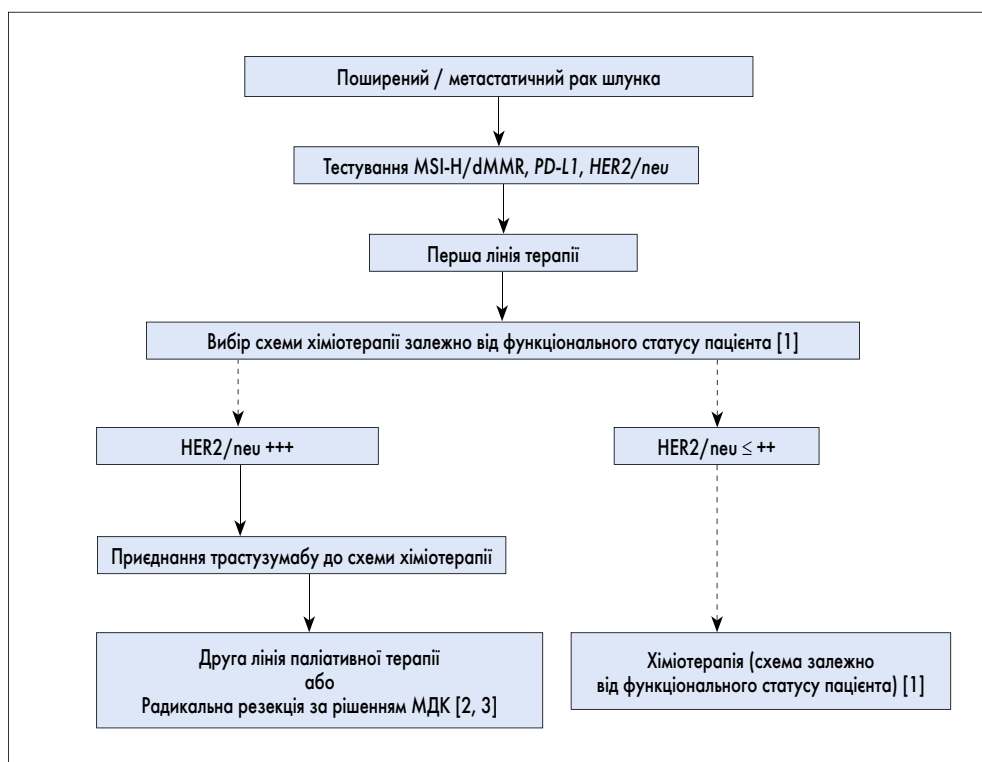


Рис. 7. Алгоритм першої лінії паліативної хіміотерапії при поширеному та метастатичному РШ

Примітка
1. Залежно від функціонального статусу пацієнта за ECOG можуть бути призначені такі схеми хіміотерапії:
– 0 балів за ECOG: FLOT – у пацієнтів, які потенційно здатні отримувати трьохкомпонентні схеми хіміотерапії з низьким ризиком ускладнень і летальності, асоційованої з хіміопрепаратами;
– 1-2 бали за ECOG: двокомпонентні схеми хіміотерапії;
– ≥3 бали за ECOG – пацієнту призначається найкраща підтримуюча терапія (best supportive care) або таргетна терапія.
2. Оперативне втручання при метастатичному раку шлунка може бути виконане за життєвими показаннями: кровотеча, перфорація.
3. Радикальне лікування, що передбачає резекцію вогнищ вторинного ураження, може бути виконано у разі олигометастатичного захворювання за рішенням МДК у ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з онкологічними захворюваннями.

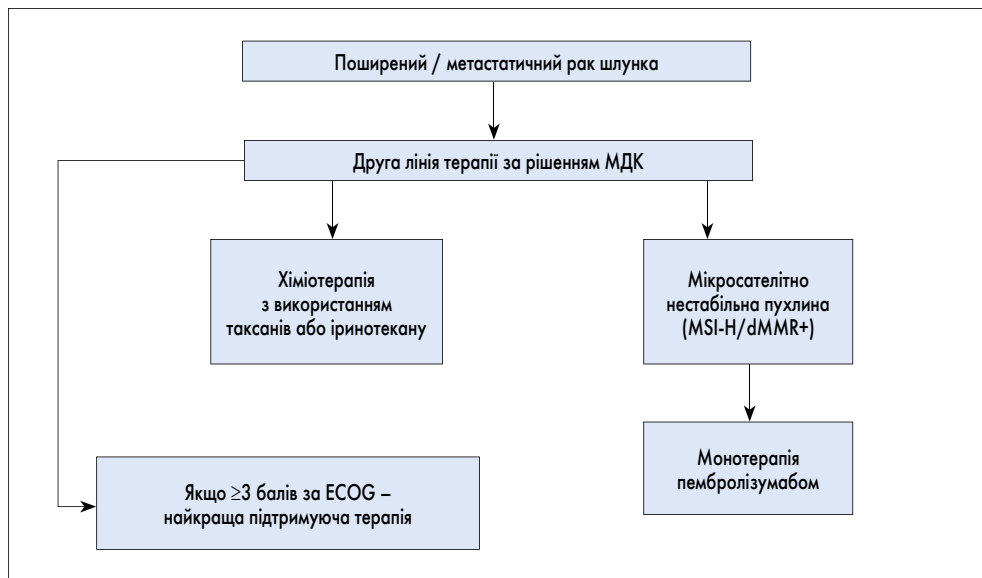


Рис. 8. Алгоритм другої лінії паліативної хіміотерапії при поширеному та метастатичному РШ

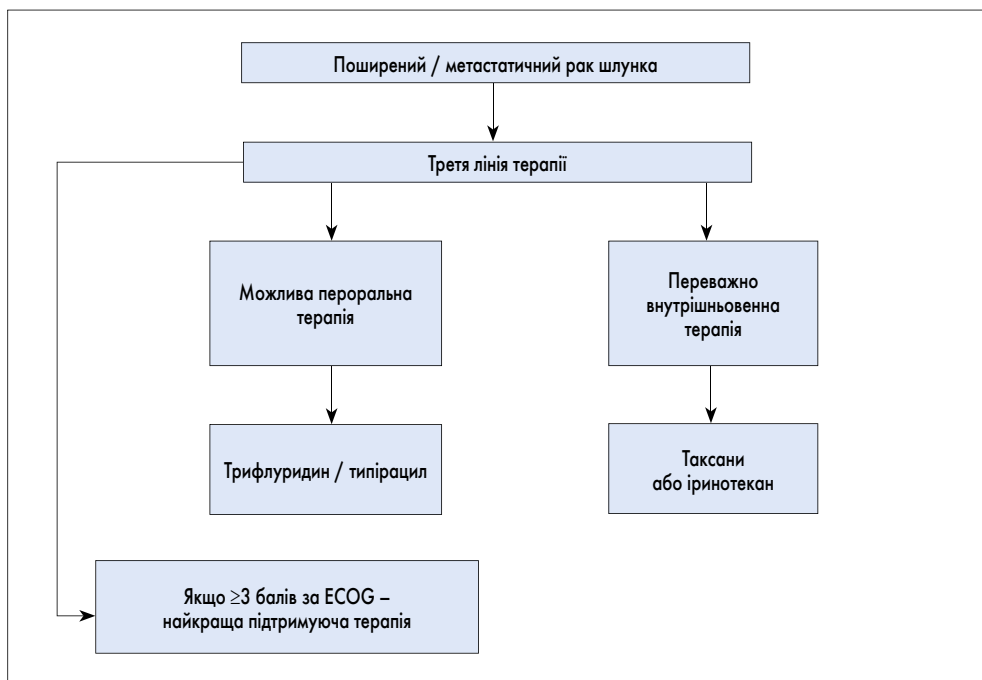


Рис. 9. Алгоритм третьої лінії паліативної хіміотерапії при поширеному та метастатичному РШ

Бажані

1. Ендоскопічна або хірургічна резекція без передопераційної хіміотерапії може бути проведена фахівцем, який має відповідний досвід і кваліфікацію.
2. Для пацієнтів з T4b бажане проведення мультивісцеральних резекцій за рішенням МДК.
3. У пацієнтів, які не отримали лімфодисекцію D2 в повному об'ємі, необхідна консультація у ЗОЗ, що надають медичну допомогу пацієнтам з онкологічними захворюваннями, із висновком МДК щодо подальшої тактики лікування.
4. Пацієнтам, які за оцінкою функціонального статусу та з наявністю тяжкої декомпенсованої патології не можуть отримувати триплетну хіміотерапію, рекомендоване використання комбінацій фторпіримідинів з цисплатином або оксаліплатином.
5. При пухлинах I-II стадії бажаним методом хірургічного втручання є лапароскопічний.
6. Пацієнтам, яким обрана променева терапія як неoad'ювантна схема лікування, сумарна вогнищева доза становить 50,4 Гр, разова доза – 1,8 Гр (загалом 25-28 сеансів).
7. Для пацієнтів з результатом резекції R1 ад'ювантна хіміотерапія або променева терапія може бути призначена індивідуально, за рішенням МДК.
8. Пацієнтам з поширеним / метастатичним нерезектабельним РШ, у яких за результатами дослідження виявлено MSI/dMMR-, може бути призначена монотерапія пембролізумабом як друга лінія паліативного лікування.

Таблиця 1. Передопераційна хіміотерапія при РШ

Назва схеми	Склад схеми
Бажані схеми терапії	
FLOT 4 цикли до операції і 4 цикли після операції	Фторурацил 2600 мг/м ² площі поверхні тіла, в/в безперервна інфузія протягом 24 годин у 1-й день Кальцію фолінат 200 мг/м ² в/в у 1-й день Оксаліплатин 85 мг/м ² в/в у 1-й день Доцетаксел 50 мг/м ² в/в у 1-й день Цикл кожні 14 днів
FOLFOX 4 цикли до операції і 4 цикли після операції	Оксаліплатин 85 мг/м ² в/в у 1-й день Кальцію фолінат 400 мг/м ² в/в у 1-й день Фторурацил 400 мг/м ² в/в болюсно в 1-й день Фторурацил 1200 мг/м ² в/в безперервна інфузія протягом 24 годин у 1-й та 2-й дні Цикл кожні 14 днів
	Оксаліплатин 85 мг/м ² в/в у 1-й день Кальцію фолінат 200 мг/м ² в/в у 1-й день Фторурацил 2600 мг/м ² в/в безперервна інфузія протягом 24 годин у 1-й день Цикл кожні 14 днів
XELOX	Капецитабін 1000 мг/м ² перорально двічі на день протягом 1-14-го дня Оксаліплатин 130 мг/м ² в/в у 1-й день Цикл кожен 21 день
Можливі схеми лікування	
Фторурацил і цисплатин (4 цикли до операції та 4 цикли після операції)	Фторурацил 2000 мг/м ² в/в безперервна інфузія протягом 48 годин у 1-2-й день Цисплатин 50 мг/м ² в/в у 1-й день Цикл кожні 14 днів

В/в – внутрішньовенно.

Таблиця 2. Передопераційна хіміопроменева терапія

Назва схеми	Склад схеми
Паклітаксел і карбоплатин	Паклітаксел 50 мг/м ² в/в у 1-й день Карбоплатин АUC 2 в/в у 1-й день Щотижня протягом 5 тижнів
Фторурацил та оксаліплатин	Оксаліплатин 85 мг/м ² в/в у 1-й день Кальцію фолінат 400 мг/м ² у 1-й день Фторурацил 400 мг/м ² в/в болюсно в 1-й день Фторурацил 800 мг/м ² в/в безперервна інфузія протягом 24 годин щоденно в 1-й та 2-й дні Циклічно кожні 14 днів протягом 3 циклів з променевою терапією
	Фторурацил 300 мг/м ² в/в безперервна інфузія протягом 24 годин щоденно впродовж 4 днів (понад 96 годин) щотижня Оксаліплатин 85 мг/м ² в/в протягом 2 годин у 1-й день Циклічно кожні 14 днів протягом 3 циклів з променевою терапією
Капецитабін та оксаліплатин	Оксаліплатин 85 мг/м ² в/в у 1-й, 15-й та 29-й дні, 3 дози Капецитабін 625 мг/м ² перорально двічі на день
Фторурацил та цисплатин	Цисплатин 75-100 мг/м ² в/в у 1-й та 29-й дні Фторурацил 750-1000 мг/м ² в/в безперервна інфузія протягом 24 годин щоденно у 1-4-й та 29-32-й і 35-й дні
	Цисплатин 15 мг/м ² в/в щоденно в 1-5-й дні Фторурацил 800 мг/м ² в/в безперервна інфузія протягом 24 годин щоденно в 1-5-й дні Циклічно кожні 21 день протягом 2 циклів
Капецитабін і цисплатин	Цисплатин 30 мг/м ² в/в у 1-й день Капецитабін 800 мг/м ² в/в у 1-5-й дні Щотижня протягом 5 тижнів
Фторпіримідин (фторурацил або капецитабін)	Фторурацил 200-250 мг/м ² в/в безперервна інфузія протягом 24 годин щодня в 1-5-й дні Щотижня протягом 5 тижнів Капецитабін 625-825 мг/м ² перорально двічі на день у 1-5-й дні Щотижня протягом 5 тижнів

Таблиця 3. Післяопераційна хіміопроменева терапія для пацієнтів, які отримали лімфодисекцію <D2

Назва схеми	Склад схеми
Фторурацил	2 цикли до і 4 цикли після хіміопроменевої терапії. Для циклів після хіміопроменевої терапії починати хіміотерапію через 1 місяць після хіміопроменевої терапії Кальцію фолінат 400 мг/м ² в/в у 1-й день Фторурацил 400 мг/м ² болюсно в/в у 1-й день Фторурацил 1200 мг/м ² в/в безперервна інфузія протягом 24 годин щоденно в 1-й та 2-й дні Циклічно кожні 14 днів
3 променевою терапією	
Фторурацил	200-250 мг/м ² в/в безперервна інфузія протягом 24 годин щоденно в 1-5-й дні Щотижня протягом 5 тижнів
Капецитабін	1 цикл до і 2 цикли після хіміопроменевої терапії. Для циклів після хіміопроменевої терапії починати хіміотерапію через 1 місяць після хіміопроменевої терапії Капецитабін 750-1000 мг/м ² перорально двічі на день в 1-14-й дні Цикл кожний 21 день Капецитабін 625-825 мг/м ² перорально двічі на день у 1-5-й дні Щотижня протягом 5 тижнів

Таблиця 4. Післяопераційна хіміотерапія для пацієнтів, які отримали лімфодисекцію <D2

Назва схеми	Склад схеми
Капецитабін та оксаліплатин	Капецитабін 1000 мг/м ² перорально двічі на день у 1-14-й день Оксаліплатин 130 мг/м ² в/в у 1-й день Циклічно кожен 21 день протягом 8 циклів
Фторпіримідин та оксаліплатин	Оксаліплатин 85 мг/м ² в/в у 1-й день Кальцію фолінат 400 мг/м ² в/в у 1-й день Фторурацил 400 мг/м ² в/в струминно в 1-й день Фторурацил 1200 мг/м ² в/в безперервна інфузія протягом 24 годин щоденно в 1-й та 2-й дні Циклічно кожні 14 днів
Оксаліплатин, лейковорин та фторурацил	Оксаліплатин 85 мг/м ² в/в у 1-й день Лейковорин 200 мг/м ² в/в у 1-й день Фторурацил 2600 мг/м ² в/в безперервна інфузія протягом 24 годин у 1-й день Циклічно кожні 14 днів

Таблиця 5. Хіміопроменева терапія для нерезектабельного РШ*

Назва схеми	Склад схеми
Бажані схеми	
Фторурацил та оксаліплатин	Оксаліплатин 85 мг/м ² в/в у 1-й, 15 та 29-й дні за 3 введення Фторурацил 180 мг/м ² в/в щоденно в 1-33-й дні Оксаліплатин 85 мг/м ² в/в у 1-й день Кальцію фолінат 400 мг/м ² в/в у 1-й день Фторурацил 400 мг/м ² в/в струминно в 1-й день Фторурацил 800 мг/м ² в/в безперервна інфузія протягом 24 годин щоденно у 1-й та 2-й дні Цикл кожні 14 днів: 3 цикли з опроміненням, потім 3 цикли без опромінення
Капецитабін та оксаліплатин	Оксаліплатин 85 мг/м ² в/в у 1-й, 15 та 29-й дні 3 дози Капецитабін 625 мг/м ² перорально двічі на день в 1-5-й дні Щотижня протягом 5 тижнів
Фторурацил і цисплатин	Цисплатин 75-100 мг/м ² в/в у 1-й день Фторурацил 750-1000 мг/м ² в/в безперервна інфузія протягом 24 годин щоденно в 1-4-й дні Циклічно кожні 28 днів по 2 цикли з променевою терапією та 2 цикли без променевої терапії
Капецитабін і цисплатин	Цисплатин 30 мг/м ² в/в у 1-й день Капецитабін 800 мг/м ² в/в у 1-5-й дні Щотижня протягом 5 тижнів
Можливі схеми	
Паклітаксел і фторпіримідин	Паклітаксел 45-50 мг/м ² в/в у 1-й день щотижня Фторурацил 300 мг/м ² в/в безперервна інфузія щодня у 1-5-й дні Щотижня протягом 5 тижнів Паклітаксел 45-50 мг/м ² в/в у 1-й день Капецитабін 625-825 мг/м ² перорально двічі на день у 1-5-й дні

*Інфузійний фторурацил може бути замінений на капецитабін.

Перша лінія хіміотерапії

Особливості вибору схеми ХТ: оксаліплатину зазвичай надають перевагу над цисплатином через меншу токсичність.

Бажані схеми:

- позитивна аденокарцинома з гіперекспресією HER2:
 - фторпіримідини (фторурацил або капецитабін), оксаліплатин і трастузумаб;
 - фторпіримідини (фторурацил або капецитабін), цисплатин і трастузумаб;
- гіперекспресія HER2 негативна:
 - фторпіримідини (фторурацил або капецитабін) і оксаліплатин;
 - фторпіримідини (фторурацил або капецитабін) і цисплатин.

Інші рекомендовані схеми:

- позитивна аденокарцинома з гіперекспресією HER2:
- фторпіримідини (фторурацил або капецитабін), цисплатин, трастузумаб і пембролізумаб;
 - фторпіримідин (фторурацил або капецитабін), оксаліплатин, трастузумаб і пембролізумаб;
 - фторурацил та іринотекан;
 - паклітаксел з цисплатином або карбоплатином чи без них;
 - доцетаксел з цисплатином або без нього;
 - фторпіримідини (фторурацил або капецитабін);
 - доцетаксел, цисплатин або оксаліплатин і фторурацил;
 - доцетаксел, карбоплатин і фторурацил.

Таблиця 6. Системна терапія при метастатичному або локально поширеному РШ

Назва схеми	Склад схеми
Трастузумаб з хіміотерапією	Трастузумаб 8 мг/кг маси тіла в/в в 1-й день 1-го циклу, потім Трастузумаб 6 мг/кг в/в в кожен 21 день або Трастузумаб 6 мг/кг в/в у 1-й день 1-го циклу, потім 4 мг/кг в/в кожні 14 днів
Фторпіримідин та оксаліплатин	Оксаліплатин 85 мг/м ² в/в у 1-й день Кальцію фолінат 400 мг/м ² в/в у 1-й день Фторурацил 400 мг/м ² в/в струминно в 1-й день Фторурацил 1200 мг/м ² в/в безперервна інфузія протягом 24 годин щоденно в 1-й та 2-й дні Циклічно кожні 14 днів Оксаліплатин 85 мг/м ² в/в у 1-й день Лейковорин 200 мг/м ² в/в у 1-й день Фторурацил 2600 мг/м ² в/в безперервна інфузія протягом 24 годин у 1-й день Циклічно кожні 14 днів Капецитабін 1000 мг/м ² в/в у 1-14-й дні Оксаліплатин 130 мг/м ² в/в у 1-й день Цикл кожен 21 день Капецитабін 625 мг/м ² в/в у 1-14-й дні Оксаліплатин 85 мг/м ² в/в у 1-й день Цикл кожен 21 день
Фторпіримідин і цисплатин	Цисплатин 75-100 мг/м ² в/в у 1-й день Фторурацил 750-1000 мг/м ² в/в безперервна інфузія протягом 24 годин щодня у 1-4-й дні Цикл кожні 28 днів Цисплатин 50 мг/м ² в/в щоденно в 1-й день Кальцію фолінат 200 мг/м ² в/в у 1-й день Фторурацил 2000 мг/м ² в/в безперервна інфузія протягом 24 годин щоденно в 1-й день Циклічно кожні 14 днів Цисплатин 80 мг/м ² в/в щоденно в 1-й день Капецитабін 1000 мг/м ² перорально двічі на день у 1-14-й дні Цикл кожен 21 день
Фторпіримідин (фторурацил або капецитабін) і оксаліплатин	Капецитабін 1000 мг/м ² перорально двічі на день кожен 1-14-й день Оксаліплатин 130 мг/м ² в/в у 1-й день Циклічно кожен 21 день Оксаліплатин 85 мг/м ² в/в у 1-й день Кальцію фолінат 400 мг/м ² в/в у 1-й день Фторурацил 400 мг/м ² в/в у 1-й день Фторурацил 1200 мг/м ² в/в безперервна інфузія протягом 24 годин щоденно в 1-й та 2-й дні Циклічно кожні 14 днів
Фторурацил та іринотекан	Іринотекан 180 мг/м ² в/в у 1-й день Лейковорин 400 мг/м ² в/в у 1-й день Фторурацил 400 мг/м ² в/в струминно в 1-й день Фторурацил 1200 мг/м ² в/в безперервна інфузія протягом 24 годин щодня в 1-й та 2-й дні Циклічно кожні 14 днів Іринотекан 80 мг/м ² в/в у 1-й день Лейковорин 500 мг/м ² в/в у 1-й день Фторурацил 2000 мг/м ² в/в безперервна інфузія протягом 24 годин у 1-й день Щотижня протягом 6 тижнів з наступною перервою на 2 тижні
Паклітаксел із цисплатином або карбоплатином чи без них	Паклітаксел 135-200 мг/м ² в/в у 1-й день Цисплатин 75 мг/м ² в/в у 1-й день Циклічно кожен 21 день Паклітаксел 90 мг/м ² в/в у 1-й день Цисплатин 50 мг/м ² в/в у 1-й день Цикл кожні 14 днів Паклітаксел 200 мг/м ² в/в у 1-й день Карбоплатин AUC 5 в/в у 1-й день Цикл кожен 21 день Паклітаксел 135-250 мг/м ² в/в у 1-й день Цикл кожен 21 день Паклітаксел 80 мг/м ² в/в щотижня Цикл кожні 28 днів
Доцетаксел з цисплатином або без нього	Доцетаксел 70-85 мг/м ² в/в у 1-й день Цисплатин 70-75 мг/м ² в/в у 1-й день Цикл кожен 21 день Доцетаксел 75-100 мг/м ² в/в у 1-й день Цикл кожен 21 день
Фторпіримідин	Кальцію фолінат 400 мг/м ² в/в у 1-й день Фторурацил 400 мг/м ² в/в струминно в 1-й день Фторурацил 1200 мг/м ² в/в безперервна інфузія протягом 24 годин щоденно в 1-й та 2-й дні Циклічно кожні 14 днів Фторурацил 800 мг/м ² в/в безперервна інфузія протягом 24 годин щоденно в 1-5-й дні Цикл кожні 28 днів Капецитабін 1000-1250 мг/м ² перорально двічі на день у 1-14-й дні Цикл кожен 21 день
Доцетаксел, цисплатин або оксаліплатин і фторурацил	Доцетаксел 40 мг/м ² в/в у 1-й день Кальцію фолінат 400 мг/м ² в/в у 1-й день Фторурацил 400 мг/м ² в/в у 1-й день Фторурацил 1000 мг/м ² в/в безперервна інфузія протягом 24 годин щоденно у 1-й та 2-й дні Цисплатин 40 мг/м ² в/в у 3-й день Циклічно кожні 14 днів Доцетаксел 50 мг/м ² в/в у 1-й день Оксаліплатин 85 мг/м ² в/в у 1-й день Фторурацил 1200 мг/м ² в/в безперервна інфузія протягом 24 годин щоденно в 1-й та 2-й дні Циклічно кожні 14 днів
Доцетаксел, карбоплатин і фторурацил	Доцетаксел 75 мг/м ² в/в у 1-й день Карбоплатин AUC 6 в/в у 2-й день Фторурацил 1200 мг/м ² в/в безперервна інфузія протягом 24 годин щоденно в 1-3-й дні Циклічно кожен 21 день
Трастузумаб і пембролізумаб з фторпіримідином та оксаліплатином або цисплатином (тільки при аденокарциномі з гіперекспресією HER2)	Трастузумаб 8 мг/кг в/в у 1-й день 1-го циклу, потім 11 разів по 6 мг/кг в/в кожен 21 день або Трастузумаб 6 мг/кг в/в у 1-й день 1-го циклу, потім 4 мг/кг в/в кожні 14 днів Пембролізумаб 200 мг/м ² в/в у 1-й день циклу кожні 3 тижні або Пембролізумаб 400 мг/м ² в/в у 1-й день циклу кожні 6 тижнів

Продовження на стор. 30.

Рак шлунка

Стандарт медичної допомоги

Продовження. Початок на стор. 26.

Таблиця 6. Системна терапія при метастатичному або локально поширеному РШ (продовження)

Назва схеми	Склад схеми
Фторпіримідин та оксаліплатин	Оксаліплатин 85 мг/м ² в/в у 1-й день Кальцію фолінат 400 мг/м ² в/в у 1-й день Фторурацил 400 мг/м ² в/в струминно в 1-й день Фторурацил 1200 мг/м ² в/в безперервна інфузія протягом 24 годин щоденно в 1-й та 2-й дні Циклічно кожні 14 днів
	Оксаліплатин 85 мг/м ² в/в у 1-й день Кальцію фолінат 200 мг/м ² в/в у 1-й день Фторурацил 2600 мг/м ² в/в безперервна інфузія протягом 24 годин у 1-й день Циклічно кожні 14 днів
	Капецитабін 1000 мг/м ² перорально двічі на день у 1-14-й дні Оксаліплатин 130 мг/м ² в/в у 1-й день Цикл кожен 21 день
	Капецитабін 625 мг/м ² перорально двічі на день у 1-14-й дні Оксаліплатин 85 мг/м ² в/в у 1-й день Цикл кожен 21 день
Фторпіримідин і цисплатин	Цисплатин 75-100 мг/м ² в/в у 1-й день Фторурацил 750-1000 мг/м ² в/в безперервна інфузія протягом 24 годин щодня у 1-4-й дні Циклічно кожні 28 днів
	Цисплатин 50 мг/м ² в/в щоденно в 1-й день Кальцію фолінат 200 мг/м ² в/в у 1-й день Фторурацил 2000 мг/м ² в/в безперервна інфузія протягом 24 годин щоденно в 1-й день Циклічно кожні 14 днів
	Цисплатин 80 мг/м ² в/в щоденно в 1-й день Капецитабін 1000 мг/м ² перорально двічі на день в 1-14-й дні Цикл кожен 21 день
Бажані схеми	
Рамуцирумаб і паклітаксел	Рамуцирумаб 8 мг/кг в/в у 1-й та 15-й дні Паклітаксел 80 мг/м ² у 1-й, 8 та 15-й дні Цикл кожні 28 днів
Таксани	Доцетаксел 75-100 мг/м ² в/в у 1-й день Циклічно кожен 21 день
	Паклітаксел 135-250 мг/м ² в/в у 1-й день Циклічно кожен 21 день
	Паклітаксел 80 мг/м ² в/в щотижня Циклічно кожні 28 днів
	Паклітаксел 80 мг/м ² в/в у 1-й, 8 та 15-й дні Цикл кожні 28 днів
Іринотекан	250-350 мг/м ² в/в у 1-й день Циклічно кожен 21 день
	150-180 мг/м ² в/в у 1-й день Циклічно кожні 14 днів
	125 мг/м ² в/в у 1-й та 8-й дні Циклічно кожен 21 день
Фторурацил та іринотекан	Іринотекан 180 мг/м ² в/в у 1-й день Кальцію фолінат 400 мг/м ² в/в у 1-й день Фторурацил 400 мг/м ² в/в струминно в 1-й день Фторурацил 1200 мг/м ² в/в безперервна інфузія протягом 24 годин щоденно в 1-й та 2-й дні
Трифлуридин / типірацил	35 мг/м ² до максимальної дози 80 мг на прийом перорально двічі на день у 1-5-й та 8-12-й дні Повторювати кожні 28 днів
Рамуцирумаб	8 мг/кг в/в у 1-й день Циклічно кожні 14 днів
Іринотекан та цисплатин	Іринотекан 65 мг/м ² в/в у 1-й та 8-й дні Цисплатин 25-30 мг/м ² в/в у 1-й та 8-й дні Цикл кожен 21 день
Фторурацил та іринотекан + рамуцирумаб	Рамуцирумаб 8 мг/кг в/в у 1-й день Іринотекан 180 мг/м ² в/в у 1-й день Кальцію фолінат 400 мг/м ² в/в у 1-й день Фторурацил 400 мг/м ² в/в струминно в 1-й день Фторурацил 1200 мг/м ² в/в безперервна інфузія протягом 24 годин щоденно в 1-й та 2-й дні Циклічно кожні 14 днів Іринотекан 150 мг/м ² в/в у 1-й день Рамуцирумаб 8 мг/кг в/в у 1-й день Цикл кожні 14 днів
Доцетаксел та іринотекан	Доцетаксел 35 мг/м ² в/в у 1-й та 8-й дні Іринотекан 50 мг/м ² в/в у 1-й та 8-й дні Цикл кожен 21 день
Схеми, доцільні за певних обставин	
Ентректиніб (для NTRK-gene fusion positive пухлин)	600 мг перорально 1 раз на добу
Пембролізумаб (для пухлин MSIH/dMMR або пухлин з високим рівнем TMB ≥10 мутацій/мегабазу)	Пембролізумаб 200 мг в/в у 1-й день Циклічно кожен 21 день
	Пембролізумаб 400 мг в/в у 1-й день Цикл кожні 6 тижнів

Розділ IV. Подальше спостереження

Положення стандарту медичної допомоги. Через високий ризик виникнення рецидиву та/або іншої пухлини пацієнти з РШ після спеціального лікування мають перебувати під спостереженням лікаря загальної практики – сімейного лікаря з плановими оглядами в ЗОЗ, що надає спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з онкологічними захворюваннями. Лікар загальної практики – сімейний лікар веде необхідну медичну документацію та сприяє виконанню пацієнтом рекомендацій фахівців, у тому числі виконанню плану спостереження.

Обґрунтування. Цілями програми подальшого спостереження після лікування пацієнтів є виявлення потенційно резекційних рецидивів і безперервна оцінка наслідків, пов'язаних із раннім і тривалим лікуванням.

За досвідом провідних центрів, які спеціалізуються на лікуванні РШ, режим подальшого спостереження може включати фізикальний огляд, (мультиспіральну) КТ органів грудної клітки, черевної порожнини, малого таза, ендоскопію, загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, коагулограму, визначення рівня заліза, вітаміну В₁₂ та фолієвої кислоти в сироватці крові, загальний аналіз сечі.

Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові

- Пацієнти з РШ після проведення спеціального лікування перебувають під спостереженням у лікаря загальної практики – сімейного лікаря та онколога впродовж 5 років.
- Пацієнтами з РШ після проведення комбінованого радикального лікування планове обстеження здійснюється через кожні 3-4 місяці протягом першого року, потім кожні 6 місяців впродовж 3 років, а далі 1 раз на рік.
- План спостереження пацієнтів з РШ після проведення комбінованого радикального лікування включає:
 - опитування та фізикальний огляд;
 - КТ грудної клітки / черевної порожнини / таза із в/в контрастуванням;
 - загальний аналіз крові; визначення сироваткового рівня заліза;
 - визначення рівня вітаміну В₁₂ у сироватці крові;
 - визначення рівня фолієвої кислоти у сироватці крові.

Індикатори якості медичної допомоги

- Наявність у ЗОЗ, що надає спеціалізовану медичну допомогу, клінічного маршруту пацієнта з РШ.
- Частка пацієнтів, для яких отримано інформацію щодо медичного стану впродовж звітного періоду.
- Частка випадків РШ, виявлених упродовж звітного періоду, для яких діагноз підтверджено морфологічно.
- Вживаність пацієнтів з РШ.

Паспорти індикаторів якості медичної допомоги

Наявність у ЗОЗ, що надає спеціалізовану медичну допомогу, клінічного маршруту пацієнта з РШ.

Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги. Індикатор ґрунтується на положеннях Стандарту медичної допомоги «Рак шлунка». Дані надсилаються лікарями, які надають первинну медичну допомогу на території обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій. Дані подаються лікарями-онкологами до онкологічного закладу, розташованого на території обслуговування.

Вживаність пацієнтів з раком шлунка. Показник відносної виживаності має розраховуватися за допомогою уніфікованого програмного забезпечення Національним канцер-реєстром України, в якому реалізована відповідна методологія. Доцільне обчислення показника 1-, 2-, 3-, 4-, 5-річної відносної виживаності залежно від статі та стадії захворювання.

Неприпустимі прямі порівняння показника відносної виживаності з аналогічними показниками, обчисленими за іншою методологією (1-річна летальність; частка хворих, які не прожили року з моменту встановлення діагнозу; частка хворих, що перебувають на онкологічному обліку 5 років і більше, тощо). На валідність показника відносної виживаності впливає повнота даних щодо життєвого стану пацієнтів, які перебувають на онкологічному обліку. У разі значної (більше 5%) кількості випадків, цензурованих через відсутність достовірної інформації про життєвий стан хворих, можлива систематична помилка при порівняннях.

Міжрегіональні порівняння показника відносної виживаності мають проводитися з урахуванням статистичної похибки. Слід зважати на загальну недостатню кількість пацієнтів для проведення щорічних міжрегіональних порівнянь.

Дані відносної виживаності пацієнтів з РШ, встановлені в 2016-2020 роках, наведені в Бюлетені Національного канцер-реєстру України № 23 «Рак в Україні, 2020-2021. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби» (інтернет-посилання на сайті Національного канцер-реєстру).

Цільовий (бажаний) рівень значення індикатора на етапі запровадження стандарту медичної допомоги не визначається для запобігання викривленню реальної ситуації внаслідок адміністративного тиску.

Дата оновлення стандарту – 2028 рік.

Текст подається у скороченні.

Текст адаптовано та уніфіковано відповідно до стандартів Тематичного випуску Медичної газети «Здоров'я України».

Повний текст за посиланням: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/12/smd_rsh_2052_05122023.pdf.



Health-ua.com

Спеціалізований
медичний
портал

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

Ми у соцмережах:



[@MedicnaGazetaZdorovaUkraini](#)



[t.me/HealthUacom](#)



[@healthUacom](#)



Роль пембролізумабу в сучасних алгоритмах лікування раку шийки матки: огляд доказових даних і практичні рекомендації

Рак шийки матки (РШМ) є глобальною проблемою системи охорони здоров'я, посідаючи четверте місце у світі серед найпоширеніших злоякісних пухлин у жінок. В Україні РШМ займає друге місце в структурі онкологічної захворюваності та смертності жіночого населення репродуктивного віку. Незважаючи на наявність ефективних методів первинної та вторинної профілактики, захворюваність та смертність від РШМ залишаються високими, що зумовлює необхідність вдосконалення підходів до лікування. Одним з перспективних напрямів лікування РШМ є імунотерапія, зокрема застосування інгібітора контрольних точок імунної відповіді пембролізумабу.

— РШМ — одна з найпоширеніших у світі злоякісних пухлин у жінок. За даними глобальної онкологічної статистики GLOBOCAN, у 2022 році зареєстровано понад 660 тис. нових випадків РШМ, що ставить його на четверте місце як один із найпоширеніших видів раку за рівнем захворюваності та смертності у жінок [1]. В Україні ситуація з РШМ залишається вкрай серйозною. Згідно з Національним канцер-реєстром, у 2023 році зареєстровано 2962 нових випадки РШМ і 1075 смертей від нього [2].

Аналіз розподілу пацієнок з РШМ за стадіями демонструє, що близько 57,5% випадків діагностуються на I-II стадіях, 25,3% — на III стадії, 10,7% — на IV стадії, а у 6,0% випадків стадія залишається не визначеною за даними Національного канцер-реєстру України за 2023 рік [2]. П'ятирічна відносна виживаність пацієнок із зазначеною нозологією істотно відрізняється залежно від стадії: 91% — при I стадії, 60% — II стадії та лише 19% при III-IV стадіях [3].

Особливе занепокоєння викликає той факт, що РШМ непропорційно уражає жінок репродуктивного та працездатного віку [2]. Більше того, РШМ є провідною причиною смерті від раку у молодих жінок, посідаючи перше місце в осіб віком 18-29 років (11,0%) та друге — 30-54 роки (12,5%) [2].

Етіологія та гістологічні особливості РШМ

Первинним фактором ризику РШМ є інфікування вірусом папіломи людини (ВПЛ). За даними Національного інституту раку при Національних інститутах здоров'я США (National Cancer Institute at the National Institutes of Health), близько 95% випадків РШМ є ВПЛ-позитивними [4, 5]. Згідно з епідеміологічними даними, найбільш онкогенними є ВПЛ 16 та 18 типів, асоційовані з 51 та 13% випадків РШМ відповідно. Менш поширеними, але також значущими є ВПЛ 45 (6%), 31 та 52 (по 3% кожен) типів. Інші типи ВПЛ, включаючи 33, 58, 35, 59 тощо, асоціюються з нижчим ризиком розвитку РШМ (<3%) [6, 7].

Особливу увагу слід приділити ВПЛ 16 та 18 типів, оскільки гостра інфекція, спричинена ними, значно підвищує ризик швидкого прогресування до внутрішньо-епітеліальної неоплазії високого ступеня злоякісності (CIN), яка може трансформуватися в інвазивний РШМ [8]. За сучасними даними, етіологія РШМ є багатфакторною, включаючи генетичну схильність, етнічну належність, низький соціально-економічний статус тощо [9-11].

Відповідно до результатів сучасних наукових досліджень, ініціація канцерогенезу відбувається з вірусного ураження нормального епітелію шийки матки. Подальший розвиток патологічного процесу характеризується формуванням неоплазії — від легкої (CIN1) до тяжкої (CIN3) [12]. На молекулярному рівні ключовим етіологічним фактором РШМ є ВПЛ. Віріони ВПЛ проникають у базальні клітини стратифікованого епітелію шийки матки, ініціюючи інфекційний процес [13]. Варто зазначити, що в більшості випадків (понад 93% протягом 4 років) відбувається спонтанна елімінація вірусу без необхідності терапевтичного втручання [14, 15]. Однак імовірність спонтанного регресування дисплазій зменшується з прогресуванням патологічного процесу.

Персистенція ВПЛ-інфекції є ключовим фактором у патогенезі РШМ. При тривалій персистенції відбувається інтеграція вірусного геному в ДНК клітин хазяїна. Цей процес призводить до стабілізації та посилення транскрипції вірусних онкогенів, зокрема E6 та E7 [12, 13]. Онкопротеїни, кодовані генами E6, E7 та E5 ВПЛ, відіграють центральну роль у канцерогенезі РШМ. Ці білки порушують нормальну регуляцію клітинного циклу, що

в кінцевому підсумку призводить до злоякісної трансформації інфікованих клітин. Механізм їхньої дії полягає у пригніченні функції ключових білків-супресорів пухлин:

- E6 інактивує p53;
- E7 інгібує pRB;
- E5 модулює активність рецептора епідермального фактора росту (EGFR).

На клітинному рівні ці патологічні процеси відбуваються через інтеграцію ДНК ВПЛ із подальшим порушенням регуляції клітинного циклу під впливом вірусних онкогенів. Це призводить до генетичної нестабільності та набуття додаткових онкогенних драйверних мутацій, що в кінцевому підсумку спричиняє злоякісну трансформацію клітин [15].

Методи профілактики РШМ залежно від віку

Профілактика РШМ є комплексним підходом, який варіює залежно від вікової групи та включає первинну, вторинну та третинну профілактику [16].

У рамках первинної профілактики для дівчат і хлопців віком 9-14 років ключовим заходом є вакцинація проти ВПЛ — метод з доведеною ефективністю для запобігання інфікуванню онкогенними типами ВПЛ, зокрема 16 та 18.

Вторинна профілактика, спрямована на жінок старше 30 років, базується на регулярному скринінгу. Методи скринінгу включають цитологічне дослідження (ПАП-тест), тестування на високоонкогенні типи ВПЛ, а також візуальний огляд з оцтовою кислотою (VIA) у країнах з обмеженими ресурсами [16].

Третинна профілактика орієнтована на жінок з діагностованим інвазивним РШМ і включає радикальне хірургічне лікування, яке є основним методом на ранніх стадіях захворювання, променеву та хіміотерапію (ХТ). Паліативна допомога відіграє критично важливу роль на пізніх стадіях захворювання для покращення якості життя пацієнок.

Імплементация комплексних програм профілактики РШМ продемонструвала значні успіхи в розвинених країнах, зокрема Данії, Ісландії, Нідерландах, Норвегії, Словенії, Великій Британії, Фінляндії, Швеції та Італії. У цих країнах впроваджено систематичний скринінг, що сприяло істотному зниженню захворюваності та смертності від РШМ [17]. Однак, незважаючи на досягнутий прогрес у профілактиці, значна кількість випадків РШМ все ще діагностується на пізніх стадіях.

У ретроспективному дослідженні J. McLachlan та співавт. (2017) за участю 75 пацієнок з РШМ виявлено, що у 49,1% жінок рецидив виник більше ніж через 6 міс після терапії першої лінії. 71,7% пацієнок достроково припинили лікування через прогресування захворювання, а 5,7% — через виражені токсичні прояви [18].

Із прогресуванням РШМ у пацієнок спостерігається погіршення функціонального статусу (ФС) внаслідок впливу пухлинного процесу та проведеного лікування. У пацієнок із гіршим ФС відмічаються зниження толерантності до інтенсивної терапії та гірші клінічні результати [19]. Ці дані підкреслюють необхідність вдосконалення стратегій ранньої діагностики та індивідуалізованого підходу до лікування РШМ з урахуванням ФС пацієнтки.

Сучасні підходи до клінічного та хірургічного стадіювання РШМ

Точне визначення стадії РШМ є фундаментальним аспектом онкогінекологічної практики, що має вирішальне значення для вибору оптимальної терапевтичної стратегії та прогнозування клінічних результатів. Сучасна онкогінекологія використовує два основні підходи до стадіювання



О.В. Пономарьова

РШМ: клінічний і хірургічний, кожен з них має свої переваги й обмеження.

Клінічне стадіювання базується на комплексному застосуванні неінвазивних та мінімально інвазивних діагностичних методів, включаючи гінекологічний огляд, кольпоскопію, цистоскопію, ректороманоскопію, рентгенографію органів грудної клітки, а також магнітно-резонансну та комп'ютерну томографію органів малого таза. Відповідно до результатів сучасних досліджень, хірургічна класифікація Міжнародної федерації гінекології та акушерства (FIGO) 2018 року є основою для стадіювання РШМ, оскільки дає змогу краще прогнозувати загальну виживаність (ЗВ) і виживаність без ознак захворювання [21-23]. Ця класифікація детально описує поширеність пухлинного процесу, враховуючи глибину інвазії, розміри пухлини, залучення стінок таза, сечового міхура, прямої кишки та наявність метастазів у лімфатичних вузлах.

Інтеграція клінічного та хірургічного стадіювання набуває все більшого значення в сучасній онкогінекологічній практиці, скільки дозволяє максимально точно оцінити поширеність захворювання та індивідуалізувати стратегію лікування. Це підтверджується результатами дослідження J.D. Wright та співавт. (2019), у якому автори оцінили прогностичну цінність класифікації FIGO 2018 року для РШМ. Дослідники виявили, що включення розміру пухлини та статусу лімфатичних вузлів у нову класифікацію покращило здатність прогнозувати виживаність пацієнок [25].

Роль ХТ у лікуванні РШМ

ХТ відіграє ключову роль у лікуванні місцево-поширеного та метастатичного РШМ. Основними завданнями ХТ при РШМ є покращення локального контролю, зменшення ризику виникнення рецидиву, пролонгація виживаності та забезпечення адекватної якості життя пацієнок [26-28].

Стандартом першої лінії ХТ при поширеному РШМ залишаються комбінації на основі препаратів платини — цисплатину або карбоплатину. Найчастіше застосовуються дуплети цисплатин + паклітаксел або карбоплатин + паклітаксел, які демонструють вищу ефективність порівняно з монотерапією цисплатином при прийнятному профілі токсичності. Паклітаксел є одним з ключових компонентів ХТ при РШМ, незважаючи на відсутність цього показання в інструкції до застосування препарату. У численних клінічних дослідженнях доведено ефективність паклітакселу в комбінації з препаратами платини при місцево-поширеному та метастатичному РШМ [29, 30].

У контексті вибору оптимальної схеми ХТ важливо розглянути клінічну практику в Україні щодо лікування пацієнок із РШМ. Найчастіше використовуюваною схемою ХТ є комбінація карбоплатину з паклітакселом, яка є реальною клінічною практикою в Україні. Також часто застосовують режими з цисплатином — цисплатин + паклітаксел та цисплатин + гемцитабін. Отже, препарати платини є ключовими у клінічній практиці при РШМ в Україні. Інші схеми ХТ (карбоплатин + гемцитабін та режими з іфосфамідом) використовуються рідше.

Найчастіше призначають схему паклітаксел + карбоплатин, дещо рідше – паклітаксел + цисплатин. Це свідчить про те, що схеми з паклітакселом розглядаються як оптимальна опція для більшості пацієток з РШМ в Україні. Така тенденція узгоджується з даними клінічних досліджень і міжнародними рекомендаціями, у яких віддається перевага комбінованим режимам ХТ в лікуванні поширеного РШМ [26-28].

Певний прогрес у лікуванні поширеного РШМ був досягнутий завдяки додаванню до стандартної ХТ бевацизумабу. У клінічних дослідженнях продемонстровано, що застосування такої комбінації пов'язане зі збільшенням медіани ЗВ на 3,7 міс (17,0 міс із бевацизумабом проти 13,3 міс без бевацизумабу). Однак, незважаючи на це покращення, прогноз для пацієток із поширеним РШМ залишався несприятливим, що вказувало на необхідність розроблення нових підходів до терапії [31].

Обнадійливі результати були отримані в когорті Е дослідження KEYNOTE-158, де оцінювалась ефективність монотерапії пембролізумабом при поширеному РШМ. У пацієток з пухлинами, що експресували білок програмованої клітинної смерті 1 (PD-1), частота об'єктивної відповіді (ЧОВ) склала 17,1% [32]. Цей результат продемонстрував потенціал імунотерапії у лікуванні РШМ та спонукав до подальших досліджень.

Пембролізумаб: імунологічний ключ до контролю РШМ

Пембролізумаб (Кітруда®, компанія «МСД») – препарат гуманізованих моноклональних антитіл, що блокує взаємодію між рецептором білка PD-1 та його лігандами PD-L1 і PD-L2 на антигенпрезентуючих або пухлинних клітинах. Цей механізм дії дозволяє реактивувати пухлиноспецифічні цитотоксичні Т-лімфоцити в мікросередовищі пухлини, відновлюючи механізми протипухлинного імунного захисту [33, 34]. На відміну від традиційної ХТ, яка прицільно уражає проліферуючі клітини через пригнічення їх поділу або стимулювання руйнування, імунотерапія пембролізумабом активує власну імунну систему організму для боротьби з пухлиною. Це дозволяє досягти більш специфічного протипухлинного ефекту з потенційно меншим впливом на здорові клітини.

Важливо відзначити, що ефективність пембролізумабу може бути підвищена при його поєднанні з ХТ. Хіміопрепарати здатні модулювати протипухлинну імунну відповідь через кілька механізмів:

- підвищення імуногенності пухлини шляхом посилення її розпізнавання адаптивною імунною системою;
- посилення імуностимулюючих сигналів;
- створення сприятливого мікросередовища для дії імунотерапевтичних агентів [37-39].

Препарат Кітруда® у поєднанні з ХТ, бевацизумабом або без нього був зареєстрований в Україні для лікування пацієток із персистуючим, рецидивуючим або метастатичним РШМ, у яких пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥1), що підтверджено валідованим тестом.

Враховуючи попередні результати застосування імунопрепарату пембролізумабу при РШМ, було проведено дослідження KEYNOTE-826. Це багатоцентрове подвійне сліпе рандомізоване (1:1) плацебо-контрольоване клінічне дослідження першої лінії терапії за участю пацієток із персистуючим, рецидивуючим або метастатичним РШМ, які не отримували ХТ, за винятком випадків її одночасного застосування як радіосенсибілізуючого засобу [40]. Дослідження включало 617 пацієток з персистуючим, рецидивуючим або метастатичним РШМ, які були рандомізовані у співвідношенні 1:1 для отримання пембролізумабу або плацебо в комбінації зі стандартною ХТ (паклітаксел + цисплатин або карбоплатин) з/без бевацизумабом (Бев). Критеріями включення були вік ≥18 років, персистуючий, рецидивуючий або метастатичний РШМ, вимірюване захворювання за критеріями RECIST v1.1 та ФС 0-1 за шкалою ECOG.

Відповідно до результату фінального аналізу ЗВ дослідження KEYNOTE-826, 12-місячна ЗВ склала 75,5% у групі пембролізумаб + ХТ ± Бев проти 63,2% у групі плацебо + ХТ ± Бев; 24-місячна ЗВ становила 53,5 проти 39,4% відповідно. Медіана ЗВ у групі пембролізумабу становила 28,6 міс, а у групі плацебо – 16,5 міс, що демонструє покращення виживаності – на 12,1 міс – у популяції пацієток з рівнем експресії PD-L1 CPS ≥1 (рис. 1). Щодо виживаності без прогресування (ВБП), то 12-місячна ВБП склала 45,6% у групі пембролізумабу проти 33,7% у групі плацебо. Медіана ВБП становила 10,5 міс у групі пембролізумабу проти 8,2 міс у групі плацебо (рис. 2).

На момент фінального аналізу частота об'єктивної відповіді (ЧОВ) у групі пембролізумабу була вищою

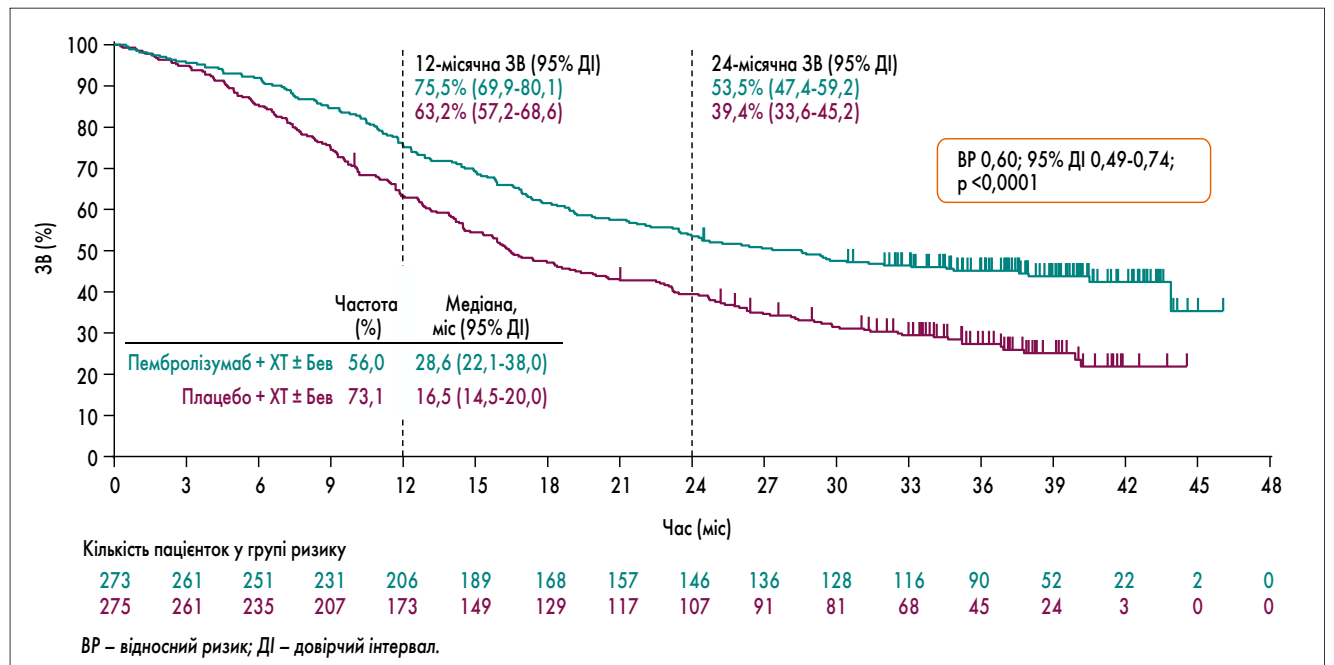


Рис. 1. KEYNOTE-826: фінальний аналіз ЗВ у популяції пацієток з PD-L1 CPS ≥1 [38]

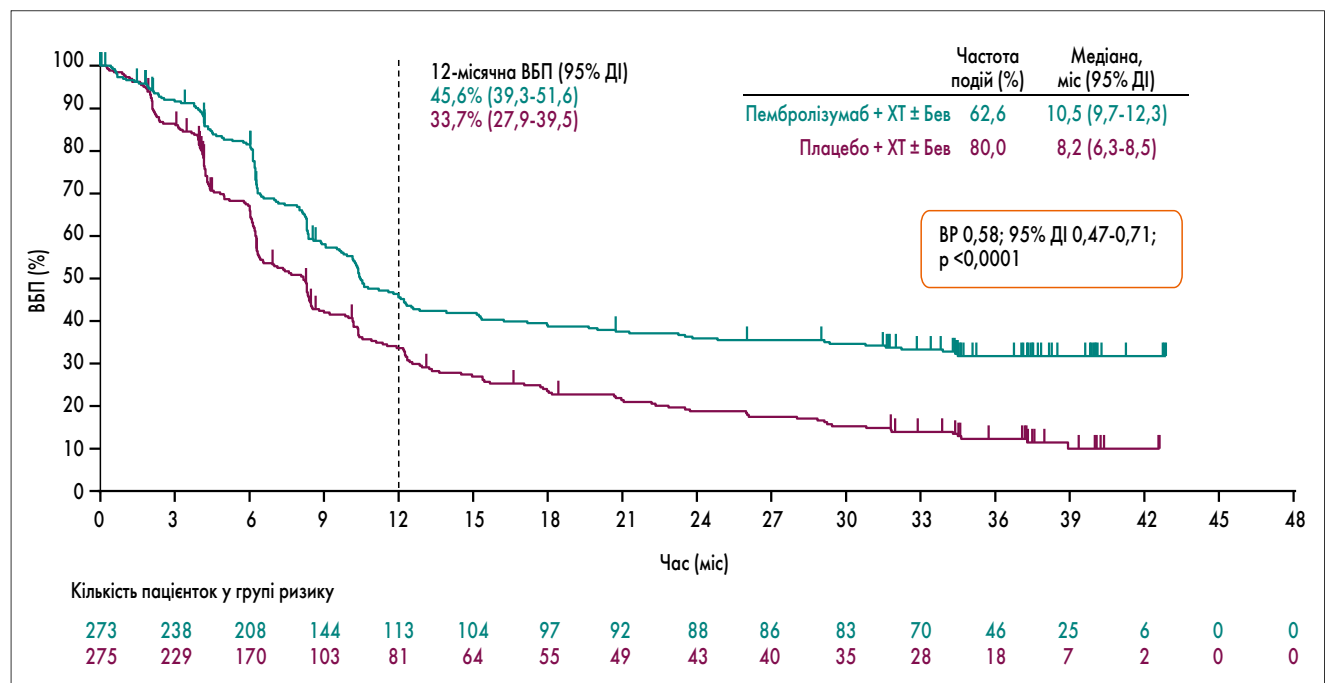


Рис. 2. KEYNOTE-826: фінальний аналіз ВБП у популяції пацієток з PD-L1 CPS ≥1 [38]

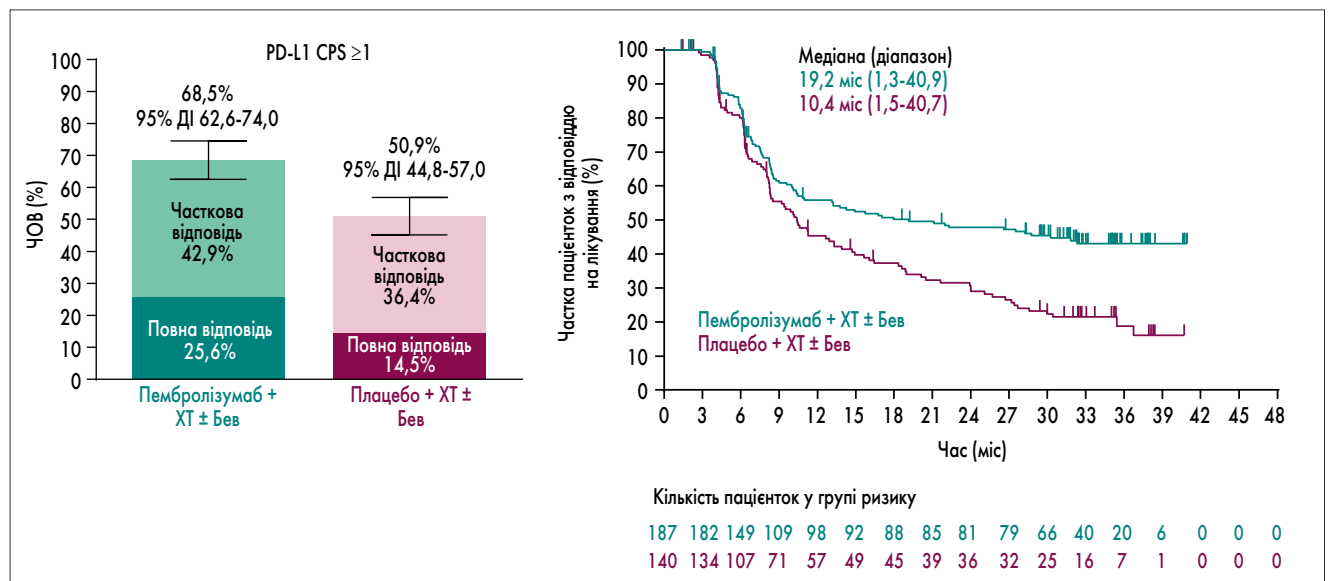


Рис. 3. KEYNOTE-826: фінальний аналіз ЧОВ і тривалості повної відповіді в популяції пацієток з PD-L1 CPS ≥1 [38]

(становила 68,5%) порівняно з групою плацебо (50,9%). Частота повної відповіді склала 25,6% у групі пембролізумабу проти 14,5% у групі плацебо. Медіана тривалості відповіді була майже вдвічі довшою для пембролізумабу (19,2 міс) порівняно з плацебо (10,4 міс; рис. 3).

Дослідження KEYNOTE-826 продемонструвало статистично значуще покращення ВБП і ЗВ у групі пембролізумаб + ХТ ± Бев як першої лінії терапії для пацієток із персистуючим, рецидивуючим або метастатичним РШМ та рівнем експресії PD-L1 CPS ≥1. Отримані результати відповідають даним попередніх аналізів дослідження KEYNOTE-826 та свідчать на користь використання пембролізумабу з ХТ і з/без Бев у першій лінії лікування персистуючого, рецидивуючого або метастатичного РШМ як нового стандарту лікування [40].

Враховуючи ефективність пембролізумабу в комбінації зі стандартною ХТ, продемонстровану в дослідженні KEYNOTE-826, можна очікувати, що ця нова опція лікування може бути успішно інтегрована в існуючу практику

лікування РШМ в Україні. Це може покращити результати першої лінії лікування для пацієток з персистуючим, рецидивуючим або метастатичним РШМ, у яких пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥1).

Таким чином, впровадження імунотерапії, зокрема застосування пембролізумабу, відкрило нову еру в лікуванні РШМ. Результати дослідження KEYNOTE-826 продемонстрували значуще покращення ЗВ і ВБП при додаванні пембролізумабу до стандартної ХТ у пацієток із персистуючим, рецидивуючим або метастатичним РШМ та рівнем експресії PD-L1 CPS ≥1. Отримані дані стали підґрунтям до оновлення міжнародних настанов з ведення пацієток із РШМ (ESGO, NCCN, ASCO), встановлюючи новий стандарт першої лінії лікування рецидивуючого, персистуючого або метастатичного РШМ з рівнем експресії PD-L1 CPS ≥1.

Список літератури знаходиться в редакції.

Терористична атака на «ОХМАТДИТ»: медики рятують життя під обстрілами

8 липня 2024 року внаслідок ракетного обстрілу зазнали значних руйнувань Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ» та Дитячий кардіологічний центр у Києві. За даними Міністерства охорони здоров'я України, пошкоджено 5 корпусів НДСЛ «ОХМАТДИТ», включаючи новозбудований. Корпус токсикології з відділенням хронічних та гострих інтоксикацій зазнав повного руйнування.



Міністр охорони здоров'я України Віктор Ляшко відзначив ефективність дій медичного персоналу: «Завдяки злагодженій роботі колективу лікарні та своєчасній евакуації пацієнтів до укриття вдалося мінімізувати кількість постраждалих». Однак під час рятувальної операції, на жаль, загинула 30-річна лікарка Світлана Лук'яничик.

Перерозподіл пацієнтів:

- 94 діти транспортовано до інших медичних закладів Києва:
 - міських дитячих клінічних лікарень № 1, 2, 4 та 7;
 - Інституту нейрохірургії;
 - Центру дитячої кардіології та кардіохірургії;
 - Національного інституту раку;
 - перинатального центру № 7;
 - клінік «Денис» та «Добробут».
- 68 пацієнтів залишилися на лікуванні у вцілілих корпусах НДСЛ «ОХМАТДИТ».
- 465 дітей, які потребували планового лікування, тимчасово виписані додому під амбулаторний нагляд.

За попередніми оцінками Міністерства охорони здоров'я України, для забезпечення лікарні необхідним медичним обладнанням потрібно близько 400 млн грн.



Міністр охорони здоров'я Віктор Ляшко повідомив: «Перелік пріоритетного обладнання включає понад 55 номенклатурних позицій загальною кількістю 242 одиниці. Координація процесу постачання здійснюватиметься спільно з адміністрацією НДСЛ «ОХМАТДИТ» для забезпечення максимальної відповідності потребам лікарні».

Фінансування відновлювальних робіт:

- урядове фінансування: 100 млн грн. для проведення невідкладних робіт;
- благодійні внески через платформу UNITED24: понад 300 млн грн;
- офіційний благодійний рахунок НДСЛ «ОХМАТДИТ» та фонду «ОХМАТДИТ»: понад 470 млн грн. (станом на 11 липня 2024 р.).

Міністерство охорони здоров'я визначило 3 ключові напрями використання зібраних коштів:

- відновлення пошкоджених приміщень;
- забезпечення можливості надання критично важливих медичних послуг;
- будівництво нового корпусу замість зруйнованого та пошкоджених аварійних будівель.

Процес оцінки збитків та відновлення:

- підготовка дефектного акту щодо пошкоджень нещодавно зведеного корпусу;
- оголошення конкурсу на виконання відновлювальних робіт;
- обстеження об'єктів НДСЛ «ОХМАТДИТ», що належать до культурної спадщини міста;
- технічне обстеження інших пошкоджених будівель;
- проекування нової будівлі на місці зруйнованих та критично пошкоджених корпусів.

Ситуація залишається під постійним контролем Міністерства охорони здоров'я України. Оновлена інформація щодо процесу відновлення НДСЛ «ОХМАТДИТ» буде надаватися регулярно.

За матеріалами moz.gov.ua

Масштаб руйнувань:

1. Старий хірургічний корпус: вибиті майже всі вікна, значно пошкоджені два хірургічні та два соматичні відділення, відділення інтенсивної терапії та операційний блок.

2. Новий корпус: пошкоджено 12 відділень, з них 8 хірургічних, 5 онкологічних, дві реанімації, операційний блок, відділення радіології та променевої терапії.

3. Частково пошкоджена єдина в країні онкогематологічна лабораторія.

На момент атаки в медичних закладах перебувало понад 600 пацієнтів та приблизно стільки ж осіб медичного персоналу. Проводилися планові хірургічні втручання.

За інформацією міністра охорони здоров'я України Віктора Ляшка, вибуховою хвилею в операційних були пошкоджені вікна. Пацієнт, який перебував на операційному столі, поранений уламками скла в ділянку грудної клітки.

Наслідки атаки:

- двоє загиблих (лікарка та родич одного з пацієнтів);

- понад 50 постраждалих, з них 7 дітей;
- 8 осіб госпіталізовано, з них 4 дітей;
- зафіксовані тяжкі поранення медичного персоналу.



КІТРУДА®

(пембролізумаб) інфузія 100 мг, МСД

 **MSD**
MSD Oncology

КЛЮЧ ДО БІЛЬШИХ МОЖЛИВОСТЕЙ У ЛІКУВАННІ ВАШИХ ПАЦІЄНТІВ: КІТРУДА® ПОКАЗАНА ДЛЯ ЛІКУВАННЯ 18 ТИПІВ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН¹



Посилання: 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Кітруда®, РП: UA/16209/01/01. Зміни затверджено Наказом МОЗ України №467 від 19.03.2024. Термін дії РП: 02.07.2022 по 02.07.2027.

КІТРУДА®. Склад: діюча речовина: pembrolizumab; 1 мл концентрату містить 25 мг пембролізумабу; 1 флакон (4 мл) концентрату містить 100 мг пембролізумабу. Допоміжні речовини: L-гістидин, L-гістидин моногідроклорид моногідрат, полісорбат 80, сахароза, вода для ін'єкцій. **Протипоказання.** Тяжка гіперчутливість до діючої речовини (пембролізумаб) або будь-якої допоміжної речовини препарату. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Офіційні дослідження фармакокінетичної взаємодії інших лікарських засобів із пембролізумабом не проводилися. Оскільки пембролізумаб виводиться з системи кровообігу шляхом катаболізму, метаболічні взаємодії з іншими препаратами не очікуються. **Передозування.** Немає інформації про передозування пембролізумабу. У разі передозування слід ретельно спостерігати за станом пацієнта щодо виникнення ознак або симптомів побічних реакцій та розпочати відповідне симптоматичне лікування. **Побічні реакції.** Імуноопосередковані побічні реакції, які можуть бути тяжкими або летальними, можуть виникати в будь-якій системі органів або тканинах і вражати більше ніж одну систему організму одночасно. Імуноопосередковані побічні реакції можуть виникнути в будь-який час після початку лікування антитілами, що блокують PD-1/PD-L1. Препарат Кітруда® може бути причиною розвитку: імуноопосередкованого пневмоніту, імуноопосередкованого коліту, гепатотоксичності та імуноопосередкованого гепатиту, імуноопосередкованих ендокринопатій (наднирковозалозної недостатності, гіпофізиту, порушень функції щитовидної залози, цукрового діабету 1 типу), імуноопосередкованого нефриту і порушення функції нирок, імуноопосередкованих дерматологічних побічних реакцій. 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 % із 2799 пацієнтів, які отримували цей лікарський засіб. **Ембріофетальна токсичність:** з огляду на механізм дії препарат Кітруда® може негативно впливати на плід при застосуванні вагітним жінкам. Необхідно проконсультувати жінку щодо потенційного ризику для плода. Слід проконсультувати жінку репродуктивного віку щодо використання високоєфективних засобів контрацепції у період лікування препаратом Кітруда® і протягом 4 місяців після введення останньої дози. **Діти.** Безпеку та ефективність препарату Кітруда® як монотерапії встановлено для дітей з меланою, сНЛ, РМВСЛ, МСС, пухлиною з MSI-H та раком з ТМВ-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. **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.** Пембролізумаб може мінімально впливати на здатність керувати транспортним засобом і користуватися іншими механізмами. Після застосування пембролізумабу повідомлялося про втому. **Виробник.** Мерк Шарп і Доум Б.В., Нідерланди/Merck Sharp & Dohme B.V., the Netherlands. **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** Ваардервег 39, 2031 БН Хаарлем, Нідерланди/Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, the Netherlands. **Реєстраційне посвідчення:** UA/16209/01/01. Зміни затверджено Наказом МОЗ України № 467 від 19.03.2024. Термін дії РП: 02.07.2022 по 02.07.2027.

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

Для повідомлення про небажані явища при застосуванні лікарських засобів компанії МСД, зателефонуйте нам за номером +38 044 393 74 80 або напишіть на pharmacovigilance.ukraine&cis@merck.com. Якщо у Вас виникли питання з медичної інформації про продукцію компанії МСД, напишіть нам на dproc.ukraine.cis@merck.com. Матеріал дійсний до: листопад 2025. Авторські права © [2023] 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

UA-KEY00534

 **MSD**

