



№ 5 (91) 2024 р.
10 200 примірників*
Передплатний індекс 37634



Онкологія

Гематологія

Хіміотерапія

Академік НАН України

Василь Чехун

Мультимодальний підхід до вдосконалення якості життя пацієнтів онкологічного профілю: огляд сучасних концепцій та практичних рішень

Читайте на сторінці 4

Кандидат медичних наук

Ярослав Шпарик

Сучасні аспекти діагностики та лікування раку грудної залози

Читайте на сторінці 6

Рекомендації

Застосування канабісу та канабіноїдів у дорослих, хворих на рак: гайдлайн ASCO

Читайте на сторінці 22

Стандарт медичної допомоги

Профілактика та лікування інфекційних ускладнень у дорослих пацієнтів з онкологічними та онкогематологічними захворюваннями

Читайте на сторінці 35

Актуальна тема

Імплементация нового порядку скринінгу раку шийки матки в Україні: від теорії до практики

Читайте на сторінці 13

Лінпарза
олапариб
таблетки 150 мг

НОВЕ ПОКАЗАННЯ

МОЖЛИВІСТЬ ПЕРЕОСМИСЛИТИ

Перший і єдиний PARP-інгібітор, схвалений для пацієнтів з раннім HER2-негативним раком грудної залози із гермінальними мутаціями генів BRCA1/2

Лінпарза показана як монотерапія чи у комбінації з ендокринною терапією для ад'ювантного лікування дорослих пацієнтів із гермінальними мутаціями генів BRCA1/2, які мають HER2-негативний рак молочної залози на ранній стадії з високим ступенем ризику і раніше отримували неoad'ювантну чи ад'ювантну хіміотерапію¹

На **42%** зниження ризику інвазивного рецидиву або смерті у порівнянні з плацебо
BP=0,58; (99,5% ДІ: 0,41-0,82; P<0,001)^{1,3}

На **32%** зниження ризику смерті у порівнянні з плацебо
Статистично значуще покращення загальної виживаності
BP=0,68; (98,5% ДІ: 0,47-0,97; P=0,009)^{1,4}

BP – відносний ризик; ДІ – довірливий інтервал. * У пацієнтів із раннім HER2-негативним раком грудної залози з гермінальними мутаціями генів BRCA.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЛІНПАРЗА (LYNPARZA), затверджена Наказом МОЗ України №2759 від 30.11.2020. Зміни внесені Наказом МОЗ України № 1946 від 10.11.2023. Реєстраційні посвідчення UA/14747/02/01 та UA/14747/02/02. Термін дії РП з 30.11.2020 до 30.11.2025; 2. Державний експертний центр МОЗ України. «Державний реєстр лікарських засобів України» <http://www.drz.com.ua/>. Останнє звернення 03.01.2024 року; 3. Tutt ANJ et al. Adjuvant olaparib for patients with BRCA1- or BRCA2-mutated breast cancer. N Engl J Med. 2021; 384(25):2394-2405; 4. Tutt ANJ et al. Pre-specified event driven analysis of overall survival (OS) in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib (OL) in germline BRCA1/2 mutation (BRCA1/2 mut) associated breast cancer. Oral Presentation. Presented at the 2022 ESMO Virtual Plenary Session, 16-18 March 2022.

Коротка інформація щодо медичного застосування препарату ЛІНПАРЗА (олапариб). **Склад:** діюча речовина: олапариб; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 100 мг або 150 мг олапарibu. **Фармакотерапевтична група:** Антинеопластичні та імуномодулюючі лікарські засоби. Інші антинеопластичні засоби. Олапариб. Код АТХ L01XK01. **Фармакологічні властивості:** Олапариб – це потужний інгібітор ферментів полі(АДФ-рибоза)-полімераз людини (PARP-1, PARP-2 і PARP-3), який пригнічує ріст певних клітинних ліній пухлин *in vitro* та ріст пухлин *in vivo* при застосуванні окремо або у комбінації з традиційними лікарськими засобами хіміотерапії або новими гормональними препаратами (НГП). **Показання, Рак яєчників.** Лінпарза показана як монотерапія для: підтримуючого лікування дорослих пацієнток з поширеним (III і IV стадії за класифікацією Міжнародної федерації акушерства та гінекології (FIGO)) епітеліальним раком яєчників, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності з мутацією генів BRCA1/2 (гермінального та/або соматичного), в яких досягнута відповідь (повна або часткова) після завершення першої лінії хіміотерапії із застосуванням препаратів платини; підтримуючого лікування дорослих пацієнток з поширеним (III і IV стадії за класифікацією Міжнародної федерації акушерства та гінекології (FIGO)) епітеліальним раком яєчників, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності, в яких досягнута відповідь (повна або часткова) після завершення першої лінії хіміотерапії із застосуванням препаратів платини. **Лінпарза у комбінації з бевацизумабом показана** для: підтримуючого лікування дорослих пацієнток із поширеним (III і IV стадії за класифікацією Міжнародної федерації акушерства та гінекології (FIGO)) епітеліальним раком яєчників, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності, в яких досягнута відповідь (повна або часткова) після завершення першої лінії хіміотерапії із застосуванням препаратів платини у комбінації з бевацизумабом та у яких рак пов'язаний з позитивним статусом дефіциту гомологічної рекомбінації (HRD), що визначається мутацією генів BRCA1/2 та/або геномною нестабільністю. **Рак молочної залози.** Лінпарза показана як монотерапія чи у комбінації з ендокринною терапією для ад'ювантного лікування дорослих пацієнток із гермінальними мутаціями генів BRCA1/2, які мають HER2-негативний рак молочної залози на ранній стадії з високим ступенем ризику і раніше отримували неoad'ювантну чи ад'ювантну хіміотерапію; засіб монотерапії для лікування дорослих пацієнток із гермінальними мутаціями генів BRCA1/2, в яких є HER2-негативний місцеворозповсюджений або метастатичний рак молочної залози. Пацієнтам раніше мало проводитися лікування антрациклінами і таксанами у складі (нео)ад'ювантної терапії або терапії метастатичного ураження, за винятком випадків, коли пацієнти не підходили для такого лікування. У пацієнтів з гормон-рецептор-позитивним раком молочної залози також мало бути прогресування захворювання під час або після проведення ім'юперервної ендокринної терапії, або вони повинні вважатися такими, кому не підходить ендокринна терапія. **Аденокарцинома підшлункової залози.** Лінпарза показана як монотерапія для підтримуючого лікування дорослих пацієнтів із гермінальними мутаціями генів BRCA1/2, які мають метастатичну аденокарциному підшлункової залози і у яких хвороба не прогресувала після мінімуму 16 тижнів лікування препаратами платини в межах хіміотерапії першої лінії. **Рак передміхурової залози.** Лінпарза показана як монотерапія для лікування дорослих пацієнтів із метастатичним кастраційно-резистентним раком передміхурової залози (mCRPC) та мутаціями генів BRCA1/2 (гермінального та/або соматичного), в яких відбулося прогресування після попереднього застосування нового гормонального препарату, у комбінації з абіратероном або преднізолоном для лікування дорослих пацієнтів із mCRPC, яким клінічно не показано проведення хіміотерапії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин. Годування груддю в період лікування та протягом 1 місяця після прийому останньої дози. Дивись повну інструкцію для медичного застосування. **Побічні реакції.** На тлі терапії лікарським засобом Лінпарза спостерігалися побічні реакції легкого або помірного ступеня тяжкості (ступеня 1 або 2 за Загальними критеріями визначення термінології для позначення побічних явищ (CTCAE)), які не вимагали припинення застосування. Побічними реакціями, що найчастіше спостерігалися в клінічних дослідженнях у пацієнтів, які отримували монотерапію лікарським засобом Лінпарза (≥ 10%), були: втома, запоровість, нудота, діарея, зниження апетиту, головний біль, нейтропенія, диспезія, кашаль, лейкопенія, запоровість, задика та диспезія. Коли Лінпарза застосовується у комбінації з бевацизумабом для лікування раку яєчників або в комбінації з абіратероном і преднізолоном для лікування раку передміхурової залози, побічні реакції, як правило, узгоджуються з профілем безпеки кожного з зазначених лікарських засобів при їх використанні як монотерапії. Дивись повну інструкцію для медичного застосування. **Спосіб застосування й дози.** Рекомендована доза лікарського засобу Лінпарза при монотерапії або у комбінації з бевацизумабом – 300 мг (дві таблетки по 150 мг) два рази на добу, що є еквівалентним сумарній добовій дозі 600 мг. Для зменшення дози можна приймати таблетки по 100 мг. Дивись повну інструкцію для медичного застосування. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Доза, рекомендована для застосування лікарського засобу Лінпарза як засобу монотерапії, не підходить для її застосування в комбінації з місцусупресивними протипухлинними лікарськими засобами. Дивись повну інструкцію для медичного застосування. **Для отримання детальної інформації перед призначенням необхідно ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Категорія відпуску.** За рецептом. Упаковка. По 8 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, в блистері; по 7 блистерів в картонній коробці. **Реєстраційні посвідчення** UA/14747/02/01 та UA/14747/02/02. Термін дії РП з 30.11.2020 по 30.11.2025. **Ця інформація для лікарів.** Призначена тільки для поширення на семінарах, конференціях, 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 Астразенек, будь ласка, повідомте про це в ТОВ «Астразенек Україна» одним із наведених нижче способів. Це можливо за телефоном: +38 044 39152 82 (запросити відповідального за фармакогляд) або електронною поштою PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com. Також, Ви можете повідомити нам дану інформацію за посиланням: <https://content.astrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (вибрати нову та опцію «повідомити про побічну реакцію»). Заміти, що спостерігається медичної інформації, надавати її, будь ласка, за адресою <https://content.astrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (вибрати опцію «залишити медичної інформації»). Також, запит можна надіслати електронною поштою: Ukraine-Media@astrazeneca.com. Текст складено згідно з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Лінпарза, затвердженою Наказом МОЗ України №2759 від 30.11.2020 зі змінами згідно Наказу МОЗ України № 1946 від 10.11.2023. ЛІНПАРЗА – торговельна марка, власність компанії Астразенек. © AstraZeneca 2024.

За повною інформацією звертайтеся до ТОВ «Астразенек Україна», 04050, м. Київ, вул. Сим'ї Прахових, 54, 5 поверх, тел.: +38 044 391 52 82, факс: +38 044 391 52 81.



Рожевий жовтень

Міжнародний місяць боротьби з раком молочної залози

Протягом багатьох років у розпал осені світ забарвлюється не тільки в палітру жовтого і червоного листа, а й у рожевий колір, що символізує боротьбу проти однієї з головних хвороб наших днів – раку молочної залози (РМЗ).

Серед кожної 1000 жінок, яким проводиться скринінгова мамографія,



Важливість щорічного скринінгу

Водночас РМЗ – повністю виліковна хвороба, якщо встановити діагноз і почати лікування вчасно. Тому кожна жінка має регулярно проходити обстеження:

- з 18 років – самообстеження молочних залоз щомісяця (в середині менструального циклу);
- 25-40 років – огляд мамолога та ультразвукове дослідження (УЗД) молочних залоз щороку (в середині менструального циклу) + консультація гінеколога;
- після 40 і до 50 років – скринінгова мамографія 1 раз на 2 роки, за необхідності – з 3D-томосинтезом;
- після 50 років – скринінгова мамографія щорічно, у разі необхідності – з 3D-томосинтезом.

Симптоми, що дають підстави запідозрити РМЗ

Рання діагностика підвищує шанси на успішне лікування



Зміни сосків



Виділення з соска



Ущільнення в грудях



Зміна кольору грудей



Ямочки або шорсткі зони



Біль у грудях або сосках

Пам'ятайте! Самообстеження не замінює УЗД або мамографію. Щороку кожна жінка повинна відвідувати мамолога, а також робити УЗД чи мамографію за показаннями.

З М І С Т

ОНКОГЕМАТОЛОГІЯ

Ефективність іксазомібу в поєднанні з леналідомідом і дексаметазоном при рецидивній/рефрактерній множинній мієломі у реальних клінічних умовах: дослідження REMIX	11-12
Гостра мієлоїдна лейкемія: FLT3-ITD MRD як ключовий предиктор результатів лікування Т. Grob, M.A. Sanders, C.M. Vonk та ін.	24-25

ОНКОЛОГІЯ

Мультимодальний підхід до вдосконалення якості життя пацієнтів онкологічного профілю: огляд сучасних концепцій та практичних рішень В.Ф. Чехун, В.Г. Кошечко, С.В. Комісаренко та ін.	4-5
Сучасні аспекти діагностики та лікування раку грудної залози За матеріалами BREAST CANCER CARE 2024 Я.В. Шпарик, М.Ф. Анікусько, А.В. Саулов та ін.	6-7
Імплементация нового порядку скринінгу раку шийки матки в Україні: від теорії до практики	13-15
Застосування канабісу та канабіноїдів у дорослих, хворих на рак: гайдлайн ASCO	22-23
NALIRIFOX у порівнянні зі стандартною терапією при метастатичній протоковій аденокарциномі підшлункової залози Результати дослідження NAPOLI 3	28-29
Скринінг раку шийки матки. Ведення пацієток з аномальними результатами скринінгу та передраковими станами шийки матки Стандарт медичної допомоги	30-34
Профілактика та лікування інфекційних ускладнень у дорослих пацієнтів з онкологічними та онкогематологічними захворюваннями Стандарт медичної допомоги	35-39

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Комплексне управління здоров'ям кісток при раку грудної залози: від профілактики до лікування	16-18
Залізодефіцитна анемія: патофізіологія, оцінка, практичне ведення	21
Досягнення в лікуванні менопаузальних симптомів, збереженні фертильності та здоров'я кісток у жінок з раком грудної залози на ендокринній терапії	26-27

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Рожевий жовтень Міжнародний місяць боротьби з раком молочної залози	2
День хірурга та хірургині в Україні: чому сьогодні важливо говорити про жінок-лікарок А. Мальованна	9
Українці долучилися до найбільшого благодійного забігу Race for the Cure® на підтримку жінок із раком молочної залози	19

АНОНС



Онлайн/офлайн: м. Київ, Ramada Encore Kyiv

- Прекурс із відеоонкохірургії.
- Лікування сарком.
- Променева і молекулярна діагностики в онкології.
- Ендоскопічна онкологія.
- Онкогінекологія.
- Онкокардіологія.
- Дитяча онкологія та гематологія.
- Лікування болю та терапія підтримки.
- Онкорекабілітація.
- Онкопсихологія.
- Простір молодих онкологів.
- Медсестринство в онкології.
- Паліативна допомога онкологічним пацієнтам тощо.

Детальна інформація і контакти на сайті <https://oncohub-uptodate.com/>

АНОНС

Перший Національний форум за міжнародної участі
**«Жінки в медицині:
 професійний ріст та лідерство»**
 15-16 листопада 2024 р., м. Львів

- Гендерна рівність в медицині.
- Реформи у сфері медичної освіти та охорони здоров'я.
- Розвиток лідерських якостей, управлінських компетенцій та особистісного зростання медичкинь та медиків.
- Досвід і перспектива в бойових медичкинь.
- Що таке медицина, заснована на свідченнях, і навіщо вона.
- Як проводити наукові дослідження, писати абстракти, CV та мотиваційні листи.

Мета форуму – об'єднати медичну спільноту, актуалізувати питання гендерної рівності в медицині, надати інструменти для змін, професійного росту й особистісного розвитку. На одному майданчику зберуться міжнародні та вітчизняні експертки/-и в галузі охорони здоров'я, лікарки/-і, науковці/-иці, лідерки/-и думок, представниці/-ки бізнесу, уряду, пацієнтських та громадських організацій.

Заплановані живі дискусії та майстеркласи, презентації наукових досліджень, а також неформальний нетворкінг під час фуршету.

Подію організовує міжнародна громадська організація Global Medical Knowledge Alliance Ukraine.

Зареєструватися у список PRIORITY можна за посиланням:
<https://wlm.com.ua>

Більше про програму, спікерів та деталі форуму – в соцмережах [gmka_org](https://www.facebook.com/gmka_org) та [surgfem_ua](https://www.instagram.com/surgfem_ua).

Мультимодальний підхід до вдосконалення якості життя пацієнтів онкологічного профілю: огляд сучасних концепцій та практичних рішень

За ініціативою Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького Національної академії наук України, ДУ «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» і ГО «Українське товариство дослідників раку» 3-4 жовтня 2024 р. у Києві вперше відбулася науково-практична конференція за міжнародної участі «Вимір якості життя хворих на шпальтах видань експериментальної і клінічної онкології: виклики та можливості». У ній взяли участь офлайн 200 клінічних онкологів та дослідників і понад 1000 слухачів – онлайн, що свідчить про актуальність та важливість зазначених тем для широкого кола фахівців.

Конференція стала інтерактивною платформою для професійного діалогу та обміну досвідом між представниками різних спеціальностей. Основна тематика стосувалась покращення якості життя пацієнтів онкологічного профілю, що дало змогу розглянути міждисциплінарні підходи до розробки сучасних стратегій діагностики, лікування, медичної реабілітації, соціальної та психоемоційної адаптації пацієнтів. Учасники конференції мали можливість обмінятися досвідом та визначити найефективніші практики у цій ділянці, що, зі свого боку, допомогло спланувати подальші напрямки розвитку онкологічної науки.



Особливої уваги заслуговує проблематика професійної готовності медичних працівників, науковців, демографів, економістів, юристів, пацієнтських організацій біологічного профілю протистояти сучасним викликам медико-біологічної та соціальної проблеми – онкології – в галузі охорони здоров'я України.

На цьому аспекті у своєму вступному слові зосередився голова оргкомітету конференції, радник при дирекції Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, академік НАН України, доктор медичних наук, професор Василь Федорович Чехун. Він обґрунтував критичну важливість міждисциплінарної координації та підвищення рівня професіоналізму в умовах безпрецедентних випробувань, що випали на долю країни, і готовності до вирішення нестандартних завдань, що постають перед галуззю охорони здоров'я.

Привітальне слово виголосив народний депутат України Валерій Олексійович Зуб. Він акцентував увагу на багатогранності проблем, пов'язаних з онкологічними захворюваннями, та важливості комплексного підходу до їхнього вирішення, зокрема питання якості життя онкологічних пацієнтів, зазначивши, що цей аспект тривалий час недостатньо враховувався під час вибору тактики лікування.



Від імені НАН України виступив віцепрезидент академії, директор Інституту фізичної хімії ім. Л.В. Писаржевського НАН України, академік НАН України, доктор хімічних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України В'ячеслав Григорович Кошечко, наголосивши на глобальній значущості проблеми онкологічних захворювань та важливості створення належних умов для забезпечення якості життя пацієнтів онкологічного профілю.



У своїй вітальній промові Сергій Васильович Комісаренко, директор Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України, академік НАН України, НАМН України, доктор біологічних наук, професор, державний і громадський діяч, звернув увагу на важливість міждисциплінарного підходу в сучасній онкології та високий науковий рівень конференції. Він наголосив на ключовій ролі фундаментальних досліджень у розвитку нових методів діагностики та лікування онкологічних захворювань, а також на необхідності тісної співпраці між науковцями та клініцистами для досягнення найкращих результатів у покращенні якості життя пацієнтів.



Директор Національного інституту раку Олена Володимирівна Єфіменко у своєму виступі наголосила на актуальності проведення конференції, незважаючи на складні обставини, в яких перебуває країна. Вона підкреслила прагнення вітчизняної онкологічної спільноти відповідати світовим стандартам у науці та лікуванні, а також звернула увагу на важливість впровадження інноваційних підходів у клінічну практику та необхідність постійного підвищення кваліфікації фахівців-онкологів для забезпечення високої якості медичної допомоги.

Згідно з програмою наукової частини конференції, Василь Федорович Чехун виголосив ключову доповідь «Сучасний ландшафт інноваційних технологій в оптимізації якості життя онкохворих», в якій порушив широкий спектр питань, від історичного розвитку онкології до перспектив застосування новітніх технологій у лікуванні та поліпшенні якості життя пацієнтів.

Свого часу покладалися великі сподівання на швидке вирішення проблеми раку після відкриття онкогенів, і навіть було поставлено амбітне завдання подолати це захворювання до 2000 р. Однак, незважаючи на інтенсивні дослідження та значні зусилля науковців і лікарів, ця мета виявилася недосяжною у встановлені терміни.

Подальший прогрес у галузі генетики, зокрема розшифровка геному людини в 2003 р., знову дав підставу для оптимізму. Проте, хоча ця подія і поглибила розуміння механізмів канцерогенезу, вона не призвела до революційного прориву в лікуванні раку. Аналогічна ситуація виникла у зв'язку з вивченням мікробіому в 2008 р.: незважаючи на важливість цього відкриття для розуміння функціонування живих систем, воно також поки не наблизило фахівців до перемоги у вагомому протистоянні онкологічним захворюванням.

Ці послідовні «розчарування» призвели до переосмислення підходів до проблеми раку. Замість прагнення остаточно подолати це захворювання, сучасна онкологія зосереджується на концепції хронізації раку та покращенні якості життя пацієнтів. Цей підхід визнає складність і різноманітність

онкологічних захворювань, фокусуючись на тому, як допомогти пацієнтам жити з раком при максимальній їхній соціалізації та збереженні якості життя.

У цьому контексті якість життя стає центральним поняттям. Воно розглядається не лише як медична категорія, але й як комплексна економічно-філософська концепція. Ця концепція охоплює широкий спектр аспектів життя людини: від фізичного стану та симптомів захворювання до соціальних відносин, психологічного благополуччя та навіть духовності. Такий холистичний підхід до якості життя потребує міждисциплінарного розгляду проблеми та залучення фахівців різних галузей.

Ключова роль у реалізації цього нового підходу належить інноваційним технологіям. Серед них особливе місце посідають омікс-технології, які дають змогу аналізувати біологічні системи на різних рівнях. Ці технології надають безпрецедентні можливості для глибокого розуміння природи злочислих процесів та розробки персоналізованих підходів до лікування.

Персоналізована, або прецизійна, медицина стає логічним продовженням розвитку омікс-технологій. Цей підхід враховує індивідуальні особливості кожного пацієнта включно із генетичними, епігенетичними та іншими молекулярними характеристиками пухлини. Такий індивідуалізований підхід сприяє оптимізуванню лікування, підвищуючи його ефективність та зменшуючи побічні ефекти.

Одним із перспективних напрямків персоналізованої медицини в онкології є імунотерапія. Цей метод лікування спрямований на активацію власної імунної системи пацієнта для боротьби з раковими клітинами. Проте ефективність імунотерапії значною мірою залежить від типу пухлини. У зв'язку з цим виникло розділення новоутворень на «холодні» та «гарячі» їхні варіанти. «Холодні» пухлини характеризуються низькою імуногенністю і слабо реагують на імунотерапію, тоді як «гарячі» пухлини більш чутливі до цього виду лікування. Це розділення має важливе значення не лише для вибору оптимальної терапії, а й для економічної ефективності лікування, оскільки імунотерапія часто є дорогим методом.

У контексті персоналізованого підходу особливої актуальності набуває питання індивідуалізованого харчування онкологічних хворих. Хоча існують загальні рекомендації щодо профілактичного харчування, специфічні дієтичні підходи для пацієнтів із різними типами раку та на різних етапах лікування все ще недостатньо розроблені. Розробка таких індивідуалізованих харчових стратегій може значно вплинути на ефективність лікування та якість життя пацієнтів.

Важливим інструментом у реалізації персоналізованого підходу стає штучний інтелект (ШІ). ШІ здатний аналізувати величезні обсяги даних включно із геномними, протеомними та метаболомними профілями, а також клінічними даними пацієнтів. Це дає змогу виявляти складні закономірності, які можуть бути непомітними для людського ока, і у такий спосіб покращувати діагностику, прогнозування перебігу захворювання та вибір оптимальної терапевтичної стратегії.

Розвиток персоналізованої медицини в онкології має не лише медичне, а й важливе економічне значення. Ринок персоналізованої терапії демонструє стрімке зростання.

За прогнозами, до 2032 р. його обсяг може досягти 180 мільярдів доларів, із щорічним приростом на рівні 10,6%. Ці цифри свідчать про високий потенціал і перспективність цього напрямку, що може стимулювати подальші інвестиції в розробку нових технологій та методів лікування.

Для ефективного впровадження інноваційних технологій та покращення якості життя пацієнтів існує комплексний алгоритм, що включає три основні напрямки: розвиток шляхів, імплементацію та використання технологій, а також аналітику. Цей алгоритм передбачає визначення ключових експертів та стейкхолдерів, проведення інвентаризації клінічних даних, встановлення прозорих критеріїв очікуваних результатів та створення відповідного нормативно-правового ландшафту.

В заключній частині доповіді було зазначено, що інтерес дослідників, клініцистів і суспільства загалом до вирішення проблем якості життя онкохворих зростає. Сучасні омїкс-технології відкривають вікно можливостей для впровадження принципів персоналізованої медицини, зокрема і з використанням ШІ. Доповідач підкреслив, що на шляху трансдисциплінарних підходів нам потрібно знаходити нестандартні, але виважені науково-методичні, клінічні, соціально-економічні нормативно-правові рішення та можливості для покращення якості життя онкохворих.



Народний депутат України Валерій Олексійович Зуб презентував доповідь «Формування оптимізованої системи надання онкологічної допомоги населенню України», де детально розглянув питання імплементації Національної стратегії контролю онкологічних захворювань в Україні до 2030 р.

Центральним елементом розвитку онкологічної служби стало затвердження загальнонаціональної стратегії контролю онкологічних захворювань до 2030 р. Ця стратегія, розроблена за ініціативи профільного комітету Верховної Ради та підтримана на найвищому державному рівні, передбачає комплексний підхід до вирішення проблем онкології в Україні.

Важливим аспектом стратегії є її структурування на три операційні плани, кожен з яких охоплює трирічний період. Такий підхід дає змогу гнучко реагувати на зміни в галузі онкології та адаптувати заходи до реальних можливостей держави. Це особливо актуально в умовах стрімкого розвитку онкологічної науки та практики.

Одним із ключових елементів оптимізації системи є створення ефективного вертикалі управління онкологічною службою. Запропонована модель передбачає координацію роботи обласних онкологічних закладів на центральному рівні з активним залученням сімейних лікарів до процесу супроводу онкологічних пацієнтів. Така структура має забезпечити безперервність та якість медичної допомоги на всіх етапах – від діагностики до реабілітації.

Особливої уваги заслуговує питання впровадження сучасних протоколів лікування онкологічних захворювань. Створення 16 робочих груп за різними напрямками онкології сприяло розробленню та затвердженню 30 нових протоколів, що відповідають сучасним міжнародним стандартам. Це значне досягнення порівняно з попередніми протоколами, які датувалися 2007 р.

Важливим напрямком розвитку онкологічної допомоги є впровадження програм скринінгу та ранньої діагностики. Затверджений наказ Міністерства охорони здоров'я щодо забезпечення скринінгу і ранньої діагностики окремих видів раку створює нормативну базу для системної роботи на цьому напрямку.

Загалом представлена стратегія розвитку онкологічної служби в Україні демонструє комплексний підхід до вирішення проблем галузі. Вона охоплює всі ключові аспекти – від профілактики та ранньої діагностики до лікування та паліативної допомоги. Реалізація цієї стратегії потребуватиме консолідації зусиль держави, медичної спільноти та громадських організацій. Лише такий спільний підхід може забезпечити успішну боротьбу з онкологічними захворюваннями та покращення якості життя пацієнтів в Україні.



Любов Георгіївна Бучинська, директор Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, доктор біологічних наук, професор, лауреат премії ім. О.О. Богомольця НАН України, представила доповідь «Онкогенетичне консультування як складник персоналізованої медицини у забезпеченні якості життя пацієнтів».

Профілактика та рання діагностика злоякісних новоутворень є однією з ключових соціально-біологічних проблем сучасної медицини. Її актуальність обумовлена прогресивним зростанням захворюваності на рак. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, у 2022 р. у світі було зареєстровано понад 20 мільйонів випадків раку. Приблизно кожен п'ятий чоловік та жінка хворіють на рак протягом життя. Очікується, що в 2025 р. захворюваність на рак у світі зросте на 77%. За уточненими даними Національного канцер-реєстру України, в 2022 р. було зареєстровано 106 тисяч нових випадків раку, зокрема 52 тисячі у чоловіків і майже 55 тисяч у жінок. Особливо варто зазначити, що все частіше на рак хворіють особи працездатного віку, що негативно впливає на демографічну ситуацію в країні. Це переконливо свідчить про необхідність розробки нових підходів, які мають забезпечити формування груп онкологічного ризику з метою ранньої своєчасної діагностики пухлинного процесу та диспансеризації.



Виникнення мультифакторних онкологічних захворювань зумовлене не лише генетичним складником, а і факторами довкілля. Адитивна дія екзо- та ендогенних факторів може спричинити мутагенні та канцерогенні ефекти, що збільшують ймовірність виникнення онкологічної патології. Проте внесок генетичної компоненти у патогенез різних нозологічних форм раку є варіабельним, оскільки реалізація впливу залежить від генетичного статусу особи.

Зазначене вище аргументує доцільність проведення клініко-генеалогічного консультування осіб під час їхнього звернення до лікувально-профілактичних закладів для виявлення родин із накопиченням онкологічної патології, тобто детекції сімей with family history of cancer. Інтегральна оцінка впливу генетичного складника та екзогенних факторів сприятиме виявленню осіб зі спадковою схильністю до виникнення злоякісних новоутворень, забезпечить своєчасну діагностику онкологічних захворювань, зокрема передпухлинних процесів, і сприятиме проведенню заходів індивідуальної профілактики патологічного процесу.



Елла Марленівна Лібанова, директор Інституту демографії та соціальних досліджень імені М.В. Птухи НАН України, академік НАН України, доктор економічних наук, професор, заслужений економіст України, та Олександр Миколайович Гладун, старший науковий співробітник і керівник відділу демографічного моделювання і прогнозування інституту, член-кореспондент НАН України, доктор економічних наук, у своїй доповіді окреслили нагальні тренди демографічних процесів в Україні у контексті якості життя.

Особливу увагу було приділено аналізу смертності, зокрема від онкологічних захворювань.

Одним із найінформативніших показників якості життя та рівня розвитку держави є структура смертності населення. Зокрема, очікувана тривалість життя при народженні є інтегральним показником, що акумулює вплив різноманітних факторів на здоров'я та довголіття населення. Аналіз розподілу смертності за віком, статтю та причинами дає змогу оцінити стадію епідеміологічного переходу, на якій перебуває країна.

В Україні спостерігається значна гендерна диспропорція у показниках смертності, особливо у працездатному віці. Надсмертність чоловіків є серйозною соціально-демографічною проблемою, що потребує комплексного вирішення на рівні державної політики. Аналіз причин смерті виявляє стабільне домінування двох класів: новоутворень та хвороб системи кровообігу. Варто зазначити, що пандемія COVID-19 тимчасово змінила цю структуру, посівши друге місце серед причин смертності у 2021 р. Тобто йдеться про необхідність гнучкої системи охорони здоров'я у зв'язку з новими викликами.



Дослідження репродуктивної поведінки населення виявляють щільний зв'язок між економічними факторами та рівнем народжуваності. Згідно з результатами опитування, проведеного у 2023 р., такі економічні чинники, як рівень заробітної плати та житлові умови, є ключовими перешкодами для реалізації репродуктивних намірів.

Міграційні процеси також є важливим індикатором якості життя. В умовах воєнного конфлікту дослідження факторів, що мають вплив на рішення вимушених переселенців повернутися додому, виявили комплекс економічних та безпекових чинників. Слід зазначити, що умови завершення конфлікту (зокрема, територіальні аспекти) також є значущим фактором у ухваленні такого рішення.

Демографічні прогнози для України є досить песимістичними. За оцінками дослідників, чисельність населення може скоротитися із 42 мільйонів на початок 2022 р. до 30-32 мільйонів до 2037 р. Це скорочення супроводжуватиметься подальшим зниженням народжуваності та прискоренням процесу старіння населення, що створює серйозні проблеми для соціально-економічного розвитку країни.

З огляду на це уряд України ухвалив Стратегію демографічного розвитку до 2040 р. Документ визначає шість стратегічних цілей, серед яких пріоритетним напрямком є забезпечення позитивного міграційного приросту. Це рішення спричинило дискусії в науковому середовищі щодо балансу між залученням мігрантів та створенням умов для природного приросту населення.

Академік НАН України Валерій Михалович Гець зі співавторами від ДУ «Інститут економіки та прогнозування НАН України» презентували доповідь, присвячену питанням трансформації соціальної якості в охороні здоров'я в умовах війни.

Від ДУ «Інститут економіко-правових досліджень НАН України» **член-кореспондент НАН України Володимир Анатолійович Устименко** та **Ольга Василівна Росси́льна** акцентували увагу на соціально-правових аспектах якості життя пацієнтів на етапі реформування медичної галузі.

Про роль пацієнтських організацій в розширенні доступу до лікування механізмами права інтелектуальної власності розповіла кандидат юридичних наук, адвокат, консультант із юридичних питань БО «100 відсотків життя» та БФ «Пацієнти України» **Оксана Кашинцева**. Актуальні аспекти забезпечення онкохворих сучасними протипухлинними лікарськими засобами та створення оптимальних умов для фізичної і психологічної реабілітації озвучили у своїх виступах керівники пацієнтських організацій **Лариса Лавренюк, Катерина Бурлак і Лариса Лопата**.

За підсумками роботи конференції була ухвалена спільна резолюція стейкхолдерів напряму, в якій були кристалізовані основоположні складники проекту формування програми підвищення якості життя онкохворих: аналітика, взаємодія, розвиток шляхів, імплементація та використання інноваційних технологій.

До переліку базових засад запропонованої програми увійшли інвентаризація клінічних даних на основі доказової медицини, порівнювальний аналіз та оновлення переліку клінічних настанов щороку, створення прозорих критеріїв і стандартів очікуваних результатів.

«Вперше в історії держави науковцям-дослідникам вдалося долучити до продуктивної комунікації економістів, демографів, юристів, представників пацієнтських організацій, що і всі разом, і кожний окремо зі свого професійного погляду працювали у синергії для створення єдиного підходу у плануванні стратегічного маршруту покращення якості життя онкохворих», – аргументував актуальність резолюції **Василь Чехун**.

Впродовж роботи конференції було закладене підґрунтя для створення та оновлення сучасних гайдлайнів діагностики і лікування актуальних нозологій, втілення у життя найкращих напрацювань колег із метою продовження продуктивного розвитку онкологічної науки та практики.

Сучасні аспекти діагностики та лікування раку грудної залози

За матеріалами BREAST CANCER CARE 2024

Актуальність проблеми раку грудної залози (РГЗ) залишається надзвичайно високою. Відповідно до сучасних даних, РГЗ став п'ятою найпоширенішою причиною смертності від онкології серед жінок у всьому світі. В Україні ситуація не менш тривожна: згідно з даними Національного канцер-реєстру за 2019-2020 рр., РГЗ лідирує в структурі захворюваності на злоякісні новоутворення серед жіночого населення. Загальна кількість зареєстрованих випадків РГЗ у 2019 р. становила 14 720 серед жінок, а це значна частина всіх онкологічних захворювань. У межах науково-практичної конференції BREAST CANCER CARE 2024 «Сучасні аспекти діагностики та лікування раку грудної залози», що відбулася 22 червня, провідні експерти галузі поділилися власним досвідом менеджменту пацієнток з РГЗ.



Ярослав Васильович Шпарик, кандидат медичних наук, доцент кафедри онкології та медичної радіології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, завідувач відділення хіміотерапії Львівського онкологічного регіонального лікувально-діагностичного центру, акцентував увагу на огляді найсучасніших даних та інновацій, презентованих на щорічному глобальному симпозиумі Американського товариства клінічної онкології (ASCO) – 2024 (далі – Конгрес), одному з найпрестижніших світових онкологічних форумів.

Серед сучасних досягнень у лікуванні РГЗ, представлених на Конгресі, було висвітлено низку ключових питань, що стосуються терапії гормонорезистентного РГЗ та пацієнтів із різними рівнями експресії рецептора людського епідермального фактора росту типу 2 (HER2).

Загальновідомо, що імуністохімічний (ІГХ) аналіз є золотим стандартом для визначення статусу HER2 у пацієнтів із РГЗ. Згідно з представленими на Конгресі даними, приблизно 15-20% пацієнтів із РГЗ мають високий рівень експресії HER2 (ІГХ 3+), що традиційно асоціюється з агресивним перебігом захворювання, але також надає можливості для таргетної терапії. Так, для пацієнтів з ІГХ 3+ трастузумаб залишається ефективним варіантом лікування, демонструючи значне покращення виживаності та зниження ризику рецидиву. Однак приблизно 50% пацієнтів із РГЗ мають низький рівень експресії HER2 (ІГХ 1+ або 2+), що обмежує ефективність традиційної терапії трастузумабом (Tarantino P., 2020).

Ця ситуація стимулювала розроблення нових терапевтичних стратегій, зокрема кон'югатів антитіло-ліки (ADC), які демонструють обнадійливі результати в лікуванні пацієнтів із низьким рівнем експресії HER2 (Sahin U., 1990). ADC – інноваційний клас препаратів, що поєднують специфічність моноклональних антитіл з потужною дією цитотоксичних агентів. Механізм дії ADC включає зв'язування антитіла з цільовим антигеном на поверхні ракової клітини, інтерналізацію комплексу антитіло-антиген, вивільнення цитотоксичного агента всередині клітини та загибель ракової клітини внаслідок дії цитотоксичного агента.

Одним із найбільш перспективних представників ADC є трастузумаб дерукстекан (Т-DXd). Цей препарат має унікальну структуру та механізм дії. Т-DXd складається із трастузумабу – моноклонального антитіла, спрямованого проти HER2, до якого за допомогою розчинного лінкера прикріплено вісім молекул дерукстеку – потужного інгібітора ТРОР1. Високе співвідношення лікарський засіб-антитіло (DAR) 8:1 дає змогу Т-DXd ефективно діяти навіть при низькому рівні експресії HER2 (Nakada T., 2019).

Механізм дії Т-DXd включає кілька етапів. Спочатку трастузумаб зв'язується з HER2 на поверхні ракової клітини. Потім комплекс інтерналізується клітиною, де під дією лізосомальних ферментів відбувається розщеплення лінкера та вивільнення дерукстеку. Вивільнений дерукстекан проникає в ядро клітини, де інгібує ТРОР1, призводячи до пошкодження ДНК та загибелі клітини. Важливо зазначити, що дерукстекан здатний проникати через клітинні мембрани, завдяки чому впливає не тільки на клітину-мішень, але й на сусідні ракові клітини, навіть якщо вони мають низьку експресію HER2 або взагалі її не мають (Ogitani Y., 2016; Modi S., 2020).

Результати дослідження DESTINY-Breast04, яке порівнювало ефективність Т-DXd із ТРС (Treatment of Physician's Choice, тобто лікування за вибором лікаря) у пацієнтів із HER2-низьким метастатичним РГЗ, які отримали один або два попередніх режими хіміотерапії, продемонстрували значне покращення виживаності без прогресування (ВБП) та загальної виживаності (ЗВ) у пацієнтів із низьким рівнем експресії HER2, які раніше отримували кілька курсів ендокринної терапії. Медіана ВБП становила 9,6 місяця для Т-DXd порівняно з 4,2 місяця у групі ТРС, а медіана ЗВ становила 23,9 місяця проти 17,6 місяця відповідно (Modi S., 2023).

На сьогодні Т-DXd затверджений FDA (Управління з контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США) для використання при низькому рівні HER2 у пацієнтів, які вже отримали кілька курсів ендокринної терапії.

Це особливо важливо для пацієнтів з гормон-рецептор-позитивним раком у разі розвитку резистентності до ендокринної терапії, коли зазвичай призначають хіміотерапію (Modi S., 2022).

Дослідження DESTINY-Breast06, представлене на Конгресі, стало значним внеском у розширення розуміння ефективності Т-DXd у пацієнтів із РГЗ, що характеризується низьким та ультранизьким рівнями експресії HER2. Це дослідження запровадило нові категорії популяції РГЗ, які раніше не розглядалися як потенційні кандидати для HER2-таргетної терапії (Curigliano G., 2024). Згідно з отриманими даними, Т-DXd продемонстрував статистично та клінічно значущу ВБП у групах з низьким і ультранизьким рівнями експресії HER2. У групі з низьким рівнем HER2 медіана ВБП становила 13,2 місяця для пацієнтів, які отримували Т-DXd, порівняно з 8,1 місяця у групі ТРС. У групі з ультранизьким рівнем HER2 медіана ВБП аналогічно становила 13,2 місяця для Т-DXd проти 8,3 місяця для ТРС.

Однак, незважаючи на значну ефективність, застосування Т-DXd було пов'язане з ризиком розвитку серйозних побічних явищ, зокрема інтерстиціальної хвороби легень (ІХЛ) або пневмонітів. Ці дані свідчать про необхідність ретельного моніторингу пацієнтів під час лікування та розроблення ефективних стратегій управління побічними ефектами для забезпечення оптимального балансу між терапевтичною ефективністю та безпекою пацієнтів.

У контексті імунотерапії при трічі негативному РГЗ (ТНПРГЗ) на ASCO 2024 були представлені результати дослідження А-BRAVE, яке оцінювало ефективність авелумабу в режимі неоад'ювантної (НАХТ) та ад'ювантної терапії (Conte P.F., 2024). На жаль, авелумаб не продемонстрував значного покращення безрецидивної виживаності (БРВ) порівняно зі стандартною терапією, тож йдеться про необхідність подальших досліджень для визначення оптимальних стратегій імунотерапії при РГЗ.

В межах Конгресу важливим аспектом обговорення також стала роль циркулюючої пухлинної ДНК (ctDNA) як прогностичного маркера при РГЗ. Згідно з представленими даними, виявлення ctDNA після завершення лікування пов'язане зі значно вищим ризиком рецидиву захворювання. Зміна статусу ctDNA з негативного на позитивний асоціювалася з десятикратним збільшенням ризику рецидиву протягом наступних двох років, що підкреслює потенціал ctDNA як інструмента для персоналізації терапії та раннього виявлення рецидивів (Sherene L., 2024).

Результатами масштабного дослідження L. Agesso et al. (2024) стали нові важливі дані щодо впливу статусу гормональних рецепторів на прогноз у молодих пацієнтів (<40 років) із РГЗ та мутаціями в генах BRCA. Це ретроспективне когортне дослідження охопило 4 709 носіїв патогенних варіантів BRCA із 78 центрів по всьому світу, що робить його одним з найбільших у цій галузі. Всупереч поширеному уявленню про позитивний прогностичний вплив експресії гормональних рецепторів при РГЗ, завдяки дослідженню з'ясували, що у молодих носіїв мутацій BRCA статус гормональних рецепторів не мав значного впливу на показники ЗВ та специфічної виживаності при РГЗ (BCSS). Отримані дані свідчать про необхідність комплексного підходу до лікування молодих пацієнтів із BRCA-асоційованим РГЗ незалежно від статусу гормональних рецепторів (Agesso L., 2024).

В одній з доповідей Конгресу йшлося про стан променевої терапії в Україні в умовах тривалого воєнного конфлікту. Згідно з наведеними даними, Україна досягла певного прогресу у модернізації радіотерапевтичної інфраструктури, зокрема завдяки збільшенню кількості нових лінійних прискорювачів. Це важливий крок у підвищенні якості та доступності променевої терапії для пацієнтів онкологічного профілю, серед них і з РГЗ. Однак війна створила серйозні перешкоди для забезпечення рівномірного доступу до променевої терапії по всій країні. Значна кількість радіологічних центрів опинилася на окупованих територіях, а це означає неможливість скористатися сучасним обладнанням і консультаціями кваліфікованого персоналу для багатьох пацієнтів. Ця ситуація потребує міжнародної підтримки для відновлення та розвитку онкологічної допомоги в Україні.

Загалом представлені на Конгресі дані демонструють значний прогрес у розумінні та лікуванні РГЗ, але водночас спонукають

до подальших досліджень для подолання наявних викликів та покращення результатів лікування пацієнтів онкологічного профілю. Особливо важливим залишається розвиток персоналізованих підходів до терапії та впровадження інноваційних методів лікування в клінічну практику.



Микола Федорович Анікушко, кандидат медичних наук, завідувач хірургічного відділення КНП «Київський міський клінічний онкологічний центр», презентував доповідь про вплив НАХТ на досягнення повної патоморфологічної регресії (pCR) пухлини при РГЗ.

НАХТ стала важливою складовою лікування РГЗ, особливо при місцево-поширених формах захворювання. Основною метою НАХТ є досягнення pCR пухлини, що традиційно вважається сурогатним маркером ефективності лікування та предиктором кращого прогнозу. Однак останні дослідження демонструють, що взаємозв'язок між pCR та довгостроковими результатами лікування є складнішим, ніж вважалося раніше. Хоча досягнення pCR залишається важливою метою НАХТ, FDA визнає ЗВ та БРВ як найнадійніші кінцеві точки для оцінювання ефективності лікування РГЗ. FDA зазначає, що ЗВ є пріоритетною кінцевою точкою, коли дослідження проводиться з адекватним оцінюванням цього показника. Це підкреслює необхідність комплексного підходу до оцінювання ефективності НАХТ, що враховує не лише короткострокові результати (pCR), але й довгострокові наслідки лікування (FDA, 2018).

Результати нещодавнього дослідження GeparNuevo продемонстрували потенціал імунотерапії в НАХТ-режимі при ТНПРГЗ. Застосування дурвалумабу, інгібітора ліганда 1 програмованої загибелі клітин (PD-L1), призвело до збільшення частоти досягнення pCR на 9,2% порівняно з плацебо. Однак найбільш разючим стало значне покращення довгострокових результатів. Проспективний аналіз показав значне покращення і ЗВ, і виживаності без віддаленого захворювання (DDFS). Ризик виникнення віддалених метастазів (оцінювався за DDFS) знизився на 69%, а ЗВ підвищилася на 76%, незалежно від досягнення pCR (Loibl S., 2019).

Дослідження NeoTir виявило важливість оцінювання ступеня інфільтрації пухлини лімфоцитами (TILs) для прогнозування ефективності терапії (Gianni L., 2022). Пухлини з високим рівнем TILs вважаються більш імуногенними і краще реагують на лікування. Особливо це стосується BRCA-позитивних пухлин, які характеризуються підвищеною імуногенністю. Виділяють три типи пухлин за рівнем TILs: «гарячі» (з високою інфільтрацією), «проміжні» та «холодні» (з низькою інфільтрацією) (Dominguez-Sejudo M.A., 2023; Mehrj U., 2021). BRCA-позитивні пухлини переважно належать до більш імуногенних типів. Це має важливе значення для вибору стратегії лікування (Nolan E., 2017; Myers S.P., 2024). Згідно з дослідженнями, високоімуногенні пухлини демонструють кращу відповідь на стандартну хіміотерапію, зокрема на схеми, що включають антрацикліни та таксани, незалежно від застосування препаратів платини (Loibl S., 2023).

Важливо зазначити, що для пацієнтів із BRCA-мутаціями застосування інгібіторів полі(АДФ-рибозо)полімерази (PARP), таких як олапариб, у ад'ювантному режимі значно покращує ЗВ з раннім РГЗ (Harvey-Jones E.J., 2023). Це підкреслює важливість комплексного підходу до лікування, який враховує імуногенність пухлини і її молекулярно-генетичні характеристики.

Дослідження OlympiA, яке оцінювало ефективність олапарибу у пацієнтів з раннім HER2-негативним РГЗ та гермінальними BRCA-мутаціями, продемонструвало значне покращення показників виживаності (Tutt A., 2021). На момент чотирирічного спостереження різниця у показниках ЗВ між групою олапарибу та плацебо становила 3,4% (89,8% проти 86,4% відповідно; відношення ризику 0,68; 98,5% довірчий інтервал 0,47-0,97; p<0,0009). Важливо зазначити, що різниця у виживаності між групами зберігалася протягом усього періоду спостереження, що свідчить про стійкий ефект олапарибу. Ці результати підкреслюють значущість застосування інгібіторів PARP у пацієнтів із BRCA-мутаціями та демонструють, як молекулярно-спрямована терапія може суттєво покращити довгострокові результати лікування РГЗ.

Цікаво, що результати іншого недавнього дослідження застосування препаратів платини у НАХТ-режимі виявили парадоксальний ефект у пацієнтів із BRCA-мутацією при РГЗ. Так, ключовий висновок дослідження GeparSixto полягає в тому, що використання платини у НАХТ-режимі може погіршувати віддалений прогноз у пацієнтів із BRCA-мутацією. Згідно з результатами, частота досягнення pCR була подібною в обох групах: 66,7% без карбоплатину проти

68,4% з карбоплатином. Однак аналіз виживаності без ознак захворювання виявив значні відмінності. Приблизно через 24 місяці після лікування спостерігалось розходження показників виживаності, де пацієнти з *BRCA*-мутацією, які не отримували карбоплатин, демонстрували кращі довгострокові результати (Hahnen E., 2017).

Рандомізоване дослідження фази III BrighTNess оцінювало ефективність додавання карбоплатину до НАХТ-терапії паклітакселом при ТНПГЗ. У дослідженні взяли участь 624 пацієнти, а первинною кінцевою точкою була частота рСР. Результати продемонстрували, що додавання карбоплатину підвищувало частоту рСР у загальній популяції пацієнтів, окрім пацієнтів з мутаціями *BRCA1/2* (Loibl S., 2018). Ці дані узгоджуються з попередніми дослідженнями, зокрема з дослідженням GeparSixto, які вказують на відсутність додаткової користі від включення препаратів платини до НАХТ-терапії у пацієнтів із *BRCA*-асоційованим ТНПГЗ. Крім того, аналіз довгострокових результатів вказує на потенційне погіршення віддаленого прогнозу у пацієнтів із *BRCA*-мутаціями, які отримували препарати платини у НАХТ-режимі. Хоча початкова відповідь на терапію може бути подібною або навіть кращою при додаванні платини, спостерігається тенденція до зниження показників виживаності без ознак захворювання у віддаленому періоді. (Harvey-Jones E.J., 2023; Hahnen E., 2017; Holanok M., 2021).

Тож сучасний підхід до лікування РГЗ вимагає комплексної молекулярно-генетичної діагностики перед початком терапії. Визначення статусу *BRCA* набуло критичного значення, порівнянного з оцінюванням статусів *HER2* та гормональних рецепторів (HR). Ця інформація є ключовою для персоналізації лікування та оптимізації терапевтичних стратегій.



Клінічний онколог, завідувач консультативного відділення Лікарні ізраїльської онкології LISOD Андрій Вікторович Саулов поділився власним досвідом менеджменту пацієнтів із *BRCA*-асоційованим РГЗ, зосередившись на особливостях діагностики, лікування та прогнозу.

BRCA1 та *BRCA2* є ключовими генами-супресорами пухлин, мутації в яких значно підвищують ризик розвитку

РГЗ. Карциноми, асоційовані з цими мутаціями, часто характеризуються раннім початком, агресивним перебігом та специфічною чутливістю до певних видів терапії. Розгляд клінічних випадків *BRCA*-асоційованого РГЗ має особливе значення для медичної спільноти, оскільки сприяє глибшому розумінню унікальних особливостей цих пухлин та оптимізації підходів до їхнього лікування.

Клінічний випадок 1

Пацієнтка О., 1990 р. н., звернулася з діагнозом *BRCA2*-позитивної інвазивної карциноми неспецифічного типу правої грудної залози, cT3m(c(68 mm) cN1 M0 G2, Ki-67 50%, ER 100%, PR 100%, HER2/neu 0. В анамнезі – РГЗ у бабусі по батьковій лінії.

Було зроблено магнітно-резонансну томографію (МРТ), за результатами якої розмір пухлини становив 68 мм, з ознаками мультицентричності та підозрою на інвазію дерми. Відповідно до результатів NGS в гені *BRCA2* виявлена патогенна мутація с. 2808_2811del. Пацієнтці зробили тест PROSIGNA, який показав 62 бали, що означає високий ризик рецидиву.

Після консультацій було ухвалено рішення розпочати НАХТ. Пацієнтка отримала два цикли за схемою EC (епірубіцин/циклофосфамід), після чого продовжила лікування за кордоном. Хірургічне втручання включало білатеральну шкірозберігаючу мастектомію з резекцією правого соска, дисекцією лімфатичних вузлів (л/в) справа та одномоментною субпекторальною реконструкцією імплантами.

Патоморфологічне дослідження виявило залишкову пухлину розміром 15 мм та метастатичне ураження 4 з 8 л/в. Було проведено розширення країв резекції. Пацієнтка отримала ад'ювантну променеви терапію на ложе правої грудної залози та зони лімфовідтоку СВД 50 Гр/25 фракцій.

Для оцінювання прогнозу використовувалась шкала CPS-EG, яка враховує клінічну та патологічну стадію, статус естрогенових рецепторів та ступінь ядерного поліморфізму. У цієї пацієнтки сума балів за CPS-EG становила 3, що означає підвищений ризик рецидиву.

Як ад'ювантну терапію вона отримувала комбінацію нестероїдного інгібітора ароматази (летрозол) з агоністом лютеїнізуючого релізинг-гормону (лейпрорелін) та олапарибом протягом року. Згодом було додано інгібітор CDK4/6 для посилення ендокринної терапії (абемацикліб). Наразі пацієнтка утримується від оварієктомії.

Клінічний випадок 2

Пацієнтка Т., 1985 р. н., звернулася з діагнозом *BRCA1*-позитивної інвазивної карциноми лівої грудної залози МЗ, cT1c (17 мм), cN3b M0 G3, Ki-67 80%, ER8% PR5%, HER2/neu 0.

В анамнезі – гінекологічний рак у матері у віці 43 років, у бабусі – рак горіани.

За даними МРТ грудних залоз: уніфокальна неоплазія нижньомедіального квадранту лівої грудної залози з інфільтрацією прилеглої шкіри та грудного м'яза. Вірогідне вторинне ураження внутрішнього мамарного лімфовузла ліворуч. ПЕТ-КТ: активний вузол у лівій грудній залозі, який корелює з відомою карциномою, активна лімфаденопатія лівого внутрішнього мамарного ланцюга та іпсилатеральний аксиллярний лімфовузол на користь метастазів. NGS: виявлено патогенну мутацію с. 5266dup (5382insC) в гені *BRCA1*. Тонкопоглова біопсія IMLN 3 м/р ліворуч: клітини аденокарциноми.

Пацієнтці призначили НАХТ за схемою ddAC-T (доксорубіцин/циклофосфамід з подальшим призначенням паклітакселу) у режимі dose-dense. Після завершення хімотерапії було досягнуто повної радіологічної відповіді за даними ПЕТ-КТ.

Хірургічне лікування включало білатеральну сосокзберігаючу мастектомію з дисекцією л/в зліва та одночасною двобічною субпекторальною реконструкцією імплантами та сіткою. Патоморфологічне дослідження підтвердило повну рСР в грудній залозі та аксиллярних л/в.

Жінка отримала ад'ювантну променеви терапію на ложе лівої грудної залози і шляхи лімфовідтоку СВД 50 Гр/25 фракцій та на парастеральні л/в ліворуч СВД 45 Гр/25 фракцій. З огляду на *BRCA1*-позитивний статус та високий ризик рецидиву, було рекомендовано ад'ювантну терапію олапарибом протягом одного року.

Наразі вона вагається щодо проведення ендокринної терапії, враховуючи низьку експресію гормональних рецепторів, і планує оварієктомію.



Досвідом менеджменту пацієток із РГЗ у своїй доповіді також поділилася провідний онколог клініки «Спеціалізований мамологічний центр» (м. Київ) Анна Василівна Хмель, представивши учасникам заходу цікавий клінічний випадок молодій пацієнтки з *BRCA*-асоційованим ТНПГЗ.

Клінічний випадок 3 (початок)

Пацієнтка Н., 1985 р. н., у 2017 році самотійно виявила утворення в правій грудній залозі. Сімейний анамнез був обтяжений – бабуся хворіла на РГЗ. Під час звернення до мамолога було проведено ультразвукове дослідження та встановлено попередній діагноз фіброаденоми. Враховуючи плани пацієнтки щодо вагітності, ухвалили рішення про проведення в 2017 р. секторальної резекції правої грудної залози без попередньої цитологічної верифікації.

Результати післяопераційного гістологічного дослідження: виявлено помірно диференційовану інвазивну карциному правої грудної залози рT2 cN0 M0 {ER0%/PR 0%, HER2/neu (1+), Ki-67 80%}.

Подальше лікування включало променеви терапію та ад'ювантну хімотерапію за схемою паклітаксел + карбоплатин (чотири курси). Жінка перебувала під спостереженням до листопада 2021 р. без ознак рецидиву.

Аналізуючи цей клінічний випадок, звернімо увагу на декілька критичних помилок на початковому підході до діагностики та лікування. Насамперед відсутність передопераційної біопсії суперечить міжнародним протоколам. При виявленні утворення в грудній залозі необхідно проводити біопсію для визначення гістологічного типу та ІГХ-профілю пухлини перед плануванням лікування. Це дає змогу обрати оптимальну тактику терапії на ранніх етапах.

Другою суттєвою помилкою була відсутність генетичного тестування. У молодих пацієток з обтяженим сімейним анамнезом необхідно проводити генетичне тестування на наявність мутацій в генах *BRCA1/2* до початку лікування. Це дає змогу не лише оптимізувати тактику лікування, але й планувати необхідні профілактичні заходи для пацієнтки та її родичів.

Нарешті, спостерігалось недостатнє залучення мультидисциплінарної команди. Рішення про тактику лікування потрібно ухвалювати колегіально – за участю хірурга, онколога, радіолога, генетика та патоморфолога. Такий підхід забезпечує всебічне оцінювання стану пацієнтки та вибір найбільш ефективної стратегії лікування з урахуванням усіх факторів.

Клінічний випадок 3 (продовження: рецидив захворювання та подальше лікування)

У листопаді 2022 р. під час контрольного обстеження помітили локальний рецидив у ділянці післяопераційного рубця. Пацієнтці провели білатеральну підшкірну мастектомію з одномоментною реконструкцією. Через два тижні після операції з'явилися симптоми ураження легень та втрата голосу.

Комп'ютерна томографія органів грудної, черевної порожнини та малого таза виявила множинні метастази в легенях та медіастинальну лімфаденопатію. МРТ головного мозку

показала наявність метастазу в правій потиличній частці. Було проведено повторне генетичне тестування методом NGS, яке виявило наявність патогенної мутації в гені *BRCA1*.

Враховуючи наявність *BRCA*-мутації, трічі негативний статус пухлини (ER-, PR-, HER2-) та експресію PD-L1 (10%), було призначено таргетну терапію інгібітором PARP – олапарибом в дозі 600 мг на добу. Через сім днів після початку прийому олапарибу почав ущухати кашель та поступово відновився голос. Через три місяці терапії комп'ютерна томографія показала зменшення розмірів вогнищ на 53%. МРТ головного мозку через шість місяців продемонструвала повну відповідь на лікування метастазу в головному мозку.



Оксана Миколаївна Суласва, лікар-патолог, доктор медичних наук, професор, медичний директор лабораторії CSD, у своїй доповіді зосередилась на персоналізованій терапії як майбутньому медицині та перспективах генетичного консультування при РГЗ.

Персоналізована медицина та пацієнт-центрована система охорони здоров'я стають ключовими парадигмами сучасної медичної практики. Ці підходи спрямовані на оптимізацію діагностики, лікування та профілактики захворювань з урахуванням індивідуальних особливостей кожного пацієнта. У галузі онкології, зокрема в лікуванні РГЗ, персоналізований підхід набуває особливого значення, оскільки сприяє підвищенню ефективності терапії та якості життя пацієнтів. Однак впровадженню цього підходу стають на заваді певні труднощі, що підтверджують результати нещодавнього дослідження.

Дослідження, проведене CSD у співпраці з Loyola University Chicago, виявило значні прогалини в комунікації між лікарями та пацієнтами щодо генетичного тестування при РГЗ. У ньому взяли участь 373 пацієнтки з РГЗ, середній вік яких становив 48,4 ± 9,5 років, серед них 228 жінок ще не мали 50 років. Згідно з результатами опитування, лише 74 із 373 пацієток (19,8%) були проінформовані лікарем про можливість проведення молекулярних досліджень. Отримані результати спонукають покращувати інформування пацієнтів про важливість генетичного тестування та консультування, тим паче що на сьогодні описано 13 спадкових синдромів, асоційованих із підвищеним ризиком розвитку РГЗ.

Ці синдроми пов'язані з мутаціями в різних генах, що мають різну пенетрантність щодо РГЗ. Розуміння цих генетичних факторів є критичним для точного оцінювання ризику та розроблення персоналізованих стратегій профілактики та лікування. Однак під час проведення генетичного тестування та консультування потрібно дотримуватися чотирьох ключових біоетичних принципів: поваги до автономії пацієнта, доброчинства, не чинити шкоди та діяти справедливо (Beauchamp T.L., 2019). У цьому контексті інформована згода стає не просто формальністю, а процесом, що включає надання інформації пацієнтові, її розуміння та отримання добровільної згоди.

Генетичне консультування може бути корисним на всіх етапах онкологічної допомоги: від скринінгу до вибору лікування та подальшого спостереження, і включає два основні етапи: передтестову та посттестову консультацію. Мета передтестової консультації – оцінити фактори ризику та визначити доцільність і варіант генетичного тестування. Для коректного оцінювання ризиків використовуються спеціалізовані калькулятори, наприклад, CanRISK та ін. Ключовим фактором точності цих інструментів є якість вхідних даних, що підкреслює важливість ретельного збору анамнезу. Коректний збір та внесення даних в калькулятори є критичним для точного оцінювання ризиків. Генетичне консультування також фокусується на оцінці вірогідності носійства спадкових мутацій в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2* та ін., наявність яких суттєво підвищує ризик розвитку РГЗ. Кожна мутація має свої особливості щодо впливу на ризик та прогноз захворювання. Наприклад, *BRCA1/2* мутації підвищують ризик РГЗ до 60-80%, *PALB2* мутації асоціюються з 35-60% ризиком РГЗ, а *TP53* мутації пов'язані з синдромом Лі – Фраумені та високим ризиком раннього РГЗ.

Посттестова консультація включає інтерпретацію результатів генетичного тестування, оцінювання впливу результатів на прогноз та лікування, розроблення персоналізованого плану спостереження та консультування щодо репродуктивних опцій і ризиків для членів сім'ї. Вплив на подальші рекомендації щодо менеджменту може включати зміну хірургічної тактики, корекцію схем хімотерапії, призначення таргетної терапії та інтенсифікацію скринінгових заходів для пацієнта та родичів.

Отже, генетичне консультування є ключовим компонентом персоналізованої медицини у менеджменті пацієнтів із РГЗ, бо дає змогу більш точно оцінювати ризики, персоналізувати лікування та покращувати прогноз пацієнтів.

Підготувала Анна Сочнева

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. Пасячкіна**, 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, 01033

Підписано до друку жовтень 2024 р.

Замовлення № 2901124.

Загальний наклад 10 200 прим.

Юридично підтверджений наклад.

Ідентифікатор медіа R30- 03347

Передплатний індекс: 37634.

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

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

Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.

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

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



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  Видавничий дім «Здоров'я України»  Health-ua.com





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



День хірурга та хірургині в Україні: чому сьогодні важливо говорити про жінок-лікарок



Щороку у третю суботу вересня відзначається День хірурга. Цьогоріч ми вшануємо майстерність лікарів, які щодня рятують пацієнтів, 21 вересня. Також це чудова нагода нагадати про важливу

роль хірургії в системі охорони здоров'я та розглянути проблеми, з якими стикається хірургічна спільнота.



Анна Мальованна

принизливі вислови або зазнавала зневажливого ставлення, сексуальної об'єктивності чи домагань із боку колег. Майже кожна (92%) пацієнти сприймали як медсестру, а не як хірургиню.

Щоб адвокатувати права жінок у хірургії та розвивати жіноче лідерство, хірургині з шести країн заснували проєкт «GMKA: Жінки в медицині». Його керівниця, онкохірургиня та онкологиня Анна Мальованна наголошує:

«Хірургиням доводиться долати подвійні виклики – професійні труднощі та дискримінацію. Однак медицині демонструють високий рівень майстерності, емпатії та витривалості, не поступаючись чоловікам



у своїй професійності. Стереотип, що хірургія – це суто чоловіча справа, застарілий. Хірургія потребує не лише фізичної сили, але й розуму, чітких рішень і філігранної моторики, у чому жінки досягають значних успіхів. Хірургині не просто рівні



чоловікам – вони приносять у професію унікальні якості, які роблять хірургію ефективнішою, що має безпосередній позитивний вплив на здоров'я пацієнтів».

Ігнорування потенціалу жінок у хірургії призводить до втрати цінних навичок і знань, необхідних для ефективного

актуалізувати питання гендерної рівності в медицині, надати інструменти для змін, професійного зростання й особистісного розвитку. На одному майданчику зберуться міжнародні та вітчизняні експерти/-и в галузі охорони здоров'я, лікарки/-і, науковці/-иці, лідерки/-и думок, представниці/-ки бізнесу, уряду, пацієнтських та громадських організацій.

Серед спікерів – лауреатка Нобелівської премії миру (2022) **Олександра Матвійчук**, виконувачка обов'язків міністра охорони здоров'я України (2016-2019) **Уляна Супрун**, громадська діячка **Інна Совсун**, керівниця українсько-швейцарського проєкту «Розвиток медичної освіти» **Тетяна Черниш**, засновниця GMKA та Assistant Professor of Surgery у Harvard Medical School (США) **Неля Мельничук**, директор Департаменту високотехнологічної медичної допомоги та інновацій МОЗ України **Василь Стрілка**.

Інформаційна довідка

Global Medical Knowledge Alliance – неприбуткова організація, яка популяризує медичну інформацію, засновану на свідченнях, втілює освітні, соціальні та гуманітарні проєкти, що покращують якість надання медичної допомоги та її доступність.

«GMKA: Жінки в медицині» – один із проєктів Global Medical Knowledge Alliance. Це середовище розвитку, підтримки, менторства та адвокації медичних різних спеціальностей. Проєкт має на меті зруйнувати гендерні стереотипи і скляні стелі, адже лікарів й лікарки потрібно оцінювати суто за професійними навичками, а не за приналежністю до певної статі. Команда SurgFem проводить онлайн-зустрічі, де запрошені експерти/-ки діляться досвідом і можливостями кар'єрного розвитку, виступають менторами/-ками та мотивують жінок. А також команда залучає юристів/-ок та психологів/-инь для допомоги хірургиням у подоланні викликів на кар'єрному шляху. Команда SurgFem налічує 25 медичних з України, Польщі, Італії, Німеччини, Канади та США, понад 1000 учасниць спільноти в соцмережах. Уже проведено одне всеукраїнське дослідження, п'ять тематичних вебінарів та шість розмовних клубів англійською.



лікування пацієнтів. Результати канадських, американських, британських, шведських досліджень свідчать, що від жінок-лікарок пацієнти отримують не лише медичну допомогу, але уважну комунікацію та дбайливу підтримку, що сприяє покращенню їхнього здоров'я. Тож гендерна рівність у хірургії – це питання не лише соціальної справедливості, але й загального розвитку системи охорони здоров'я.

15-16 листопада 2024 р. відбудеться перший в Україні Національний форум за міжнародної участі «Жінки в медицині: професійний ріст та лідерство». Форум присвячений питанням гендерної рівності в медицині, реформам у сфері медичної освіти та охорони здоров'я, а також розвитку лідерських якостей, управлінських компетенцій та особистісного зростання медичних та медиків. Захід організовує міжнародна громадська організація Global Medical Knowledge Alliance Ukraine. **Мета форуму** – об'єднати медичну спільноту,



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.

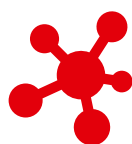
R&D НАПРЯМИ TAKEDA ГЛОБАЛЬНО:



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

Ефективність іксазомібу в поєднанні з леналідомідом і дексаметазоном при рецидивній/рефрактерній множинній мієломі у реальних клінічних умовах: дослідження REMIX

Іксазоміб (ІХА) — пероральний інгібітор протеасоми, який використовується в комбінації з леналідомідом і дексаметазоном для лікування пацієнтів з рецидивною та/або рефрактерною (р/р) множинною мієломою (ММ). Дослідження REMIX є одним із найбільших проспективних клінічних випробувань ефективності іксазомібу у комбінації з леналідомідом і дексаметазоном при р/р ММ у другій та наступній ліній терапії у реальних клінічних умовах. Воно проводилося у Франції з серпня 2017-го по жовтень 2019 р. за участю 376 пацієнтів, за якими спостерігали щонайменше протягом 24 місяців. Основною кінцевою точкою дослідження була медіана виживаності без прогресування (ВБП). Результати дослідження REMIX узгоджуються з результатами клінічного випробування TOURMALINE-MM1 та підтверджують переваги комбінації іксазомібу з леналідомідом і дексаметазоном у реальних клінічних умовах, що свідчить про перспективи застосування цієї комбінації у групі ослаблених та літніх пацієнтів.

Іксазоміб є першим пероральним препаратом у своєму класі, схваленим у Європі та США у поєднанні з леналідомідом і дексаметазоном для лікування р/р ММ після 1-ї лінії терапії на основі результатів клінічного дослідження TOURMALINE-MM1 3 фази [4], яке відбувалось за участю пацієнтів, що отримували в середньому одну попередню лінію терапії, і продемонструвало значно довшу медіану ВБП при застосуванні іксазомібу у комбінації з леналідомідом і дексаметазоном порівняно із призначенням плацебо у поєднанні з леналідомідом і дексаметазоном (цей показник становив 20,6 проти 14,7 місяця відповідно; коефіцієнт ризику [КР] 0,74, $p = 0,01$) зі значним зростанням загальної частоти відповіді (ЗЧВ) та збереженням рівнем якості життя [5].

Призначення іксазомібу, як і будь-якого нового хіміотерапевтичного засобу, базується на пошуку балансу між ефективністю, токсичністю та такими характеристиками пацієнта, як вік, загальна слабкість або цитогенетичні аномалії. При ранньому рецидиві ММ вибір лікування переважно залежить від наявності у пацієнта резистентності до леналідоміду та/або бортезомібу. Під час вибору лікування для популяції літніх осіб велике значення має оцінювання вираження слабкості у пацієнтів та наявності супутніх захворювань [6-9]. Крім того, з'ясувалося, що значну частину типових пацієнтів з р/р ММ (приблизно 40%) виключили з клінічних випробувань, через що перенесення їхніх результатів у реальні клінічні умови [9-11] стає невизначеним.

Дослідження REMIX мало оцінити використання іксазомібу в реальних умовах. Це одне із найбільших проспективних досліджень, що надає реальні докази ефективності та безпеки комбінації іксазомібу з леналідомідом і дексаметазоном у пацієнтів з р/р ММ, а також уточнює групу пацієнтів, для якої застосування цієї комбінації буде мати переваги.

Матеріали і методи

Дизайн дослідження

Дослідження REMIX є неінтервенційним проспективним багатоцентровим дослідженням за участю пацієнтів із з р/р ММ, які отримували пероральний препарат іксазоміб у поєднанні з леналідомідом і дексаметазоном у реальних умовах.

Для відповідності критеріям включення дорослі пацієнти отримували іксазоміб у комбінації з леналідомідом і дексаметазоном після як мінімум однієї попередньої лінії хіміотерапії, при цьому прийом іксазомібу необхідно було розпочинати одночасно з леналідомідом та дексаметазоном. Прийом леналідоміду, розпочатий більше ніж за шість тижнів до початку прийому іксазомібу, вважався неприпустимим для участі у дослідженні, і таких пацієнтів виключали з випробування. За хворими, яких проспективно зараховували до участі у дослідженні протягом перших чотирьох місяців після початку прийому іксазомібу у комбінації з леналідомідом і дексаметазоном, спостерігали щонайменше 24 місяці (максимум 49,5 місяця) до моменту завершення дослідження або смерті пацієнта.

Кінцеві точки дослідження

Основною кінцевою точкою випробування були медіана та показники ВБП, оцінені через 12, 18, 24 і 36 місяців відповідно. ВБП визначалася як період часу від дати отримання першої дози іксазомібу до дати прогресування захворювання або смерті, залежно від того, що сталося

раніше. Вторинні кінцеві точки дослідження включали загальну виживаність (ЗВ), визначену як інтервал часу від дати отримання першої дози іксазомібу до дати смерті, через 12, 18, 24, 36, 42 і 48 місяців, а також тривалість відповіді, визначену як інтервал між найкращою відповіддю на лікування до прогресування захворювання або смерті пацієнта, залежно від того, що трапилося швидше, серед пацієнтів із щонайменше частковою відповіддю (ЧВ). Інші кінцеві точки дослідження: повна відповідь (ПВ), дуже гарна ЧВ, частота стабілізації хвороби та ЗЧВ. Кінцеві точки оцінювання безпечності комбінації: розвиток несприятливих побічних ефектів (ПЕ); серйозних ПЕ; ПЕ, пов'язаних з лікуванням; ПЕ чи серйозних ПЕ, що призвели до припинення лікування.

Оцінювання та збір даних

Дані збирали кожні три місяці протягом перших двох років, потім кожні шість місяців до завершення дослідження відповідно до стандартної практики. Збір даних щодо безпеки застосування препарату проводили протягом 30 днів після отримання пацієнтом останньої дози. Оцінювання наявності цитогенетичних аномалій, функціонального статусу за шкалою Східної кооперативної онкологічної групи (ECOG-PS) і Міжнародною системою стадіювання (ISS) не проводилося регулярно в усіх закладах, проте за можливості такі дані оцінювалися на початку застосування досліджуваної комбінації лікарських засобів. Супутні захворювання оцінювали за індексом коморбідності Чарлсона, а загальну слабкість — за допомогою її спрощеного оцінювання на основі віку, індексу коморбідності Чарлсона та за шкалою функціонального статусу ECOG [17].

Усі пацієнти надали свою згоду на участь у дослідженні, проведеному відповідно до етичних принципів Гельсінської декларації [18], принципів Міжнародного товариства фармакоепідеміології щодо належної фармакоепідеміологічної практики [19], Загального регламенту про захист даних [20]. Французький етичний комітет схвалив протокол 9 листопада 2017 р (№ AU 1381).

Розмір вибірки та статистичний аналіз

Початкові характеристики пацієнтів, відповідь на лікування і дані щодо безпеки узагальнювалися за допомогою описової статистики. Якісні дані представлені як числа з відповідними відсотками. А кількісні дані — як середні значення зі стандартним відхиленням та/або медіани з інтерквартильним діапазоном. Зазначалась кількість пацієнтів, для яких дані були відсутніми. Такі дані не були замінені.

Аналіз часу до настання подій (ВБП, ЗВ, тривалість лікування та відповіді) оцінювали за методом Каплана — Меєра, а 95% довірчого інтервалу (ДІ) — за формулою Грінвуда. Різницю у показниках виживаності порівнювали в підгрупах за допомогою логарифмічного рангового тесту. ВБП, ЗВ та ЗЧВ оцінювали загалом та в межах підгруп відповідно до ліній лікування (другої, третьої, четвертої тощо), вікових груп (<80 років проти ≥80 років), вираженості слабкості, попереднього прийому леналідоміду, часового інтервалу між останнім прийомом леналідоміду та прийомом іксазомібу в комбінації з леналідомідом і дексаметазоном (≤12 місяців проти >12 місяців), наявності ниркової недостатності на основі вихідних значень кліренсу креатиніну (>50 мл/хв, 30-50 мл/хв, ≤30 мл/хв), проведеної аутологічної трансплантації гемопоетичних

стовбурових клітин (ало-ТГСК), наявності супутніх захворювань і цитогенетичних аномалій.

Результати

Пацієнти

У дослідженні REMIX взяли участь 376 пацієнтів, що розпочали прийом іксазомібу одночасно з леналідомідом та дексаметазоном у період із серпня 2017-го до жовтня 2019 р. у 60 активних центрах. 32 пацієнтів виключили з дослідження.

На початку лікування іксазомібом разом із леналідомідом та дексаметазоном середній вік хворих становив 71 рік, при цьому 69 (18,4%) осіб мали 80 років і більше. Серед 209 пацієнтів 18,2% мали статус ECOG ≥2. Крім того, у досліджуваній популяції 48,8% скаржились на слабкість, а у 62,8% спостерігалася наявність принаймні одного супутнього захворювання. Оцінка за індексом коморбідності Чарлсона, лініями терапії, наявністю цитогенетичних аномалій та часових інтервалів від встановлення діагнозу до початку прийому іксазомібу разом із леналідомідом та дексаметазоном у вікових групах була подібною. Однак при оцінюванні слабкості у групі осіб віком ≥80 років її наявність фіксувалась у 96,7% осіб порівняно з пацієнтами віком <80 років, де таких було 35,9%.

Попередня терапія та попередній прийом леналідоміду

227 хворих (60,4% учасників) отримували тільки одну попередню лінію терапії. Іксазоміб разом із леналідомідом та дексаметазоном призначали у другій лінії терапії 60,0% пацієнтів, у третій — 18% учасників, у четвертій та наступній ліній — 22% хворих відповідно. 344 учасники (91,7%) раніше отримували бортезоміб, а 244 (65,1%) — попередню імуномодулюючу медикаментозну терапію відповідно, з яких 39,2% пацієнтів отримували леналідомід, а 42,4% — талідомід. 52 (14%) пацієнтам призначали даратумумаб, який під час дослідження був доступний лише у Франції. 167 (44,5%) учасникам попередньо було проведено ало-ТГСК. Дані про статус рефрактерності були доступні тільки у групі попереднього отримання леналідоміду (26 осіб були рефрактерними до цього препарату). Попереднє лікування леналідомідом проводилося у 10,6% пацієнтів у другій лінії терапії, у 73,5% учасників у третій лінії та у 91,3% хворих у четвертій або наступних ліній терапії відповідно. Середня тривалість попередньої терапії леналідомідом була подібною незалежно від лінії (16,0-18,0 місяця), а середня тривалість між останньою дозою леналідоміду та початком терапії іксазомібом разом із леналідомідом та дексаметазоном становила 16 місяців, при цьому у 59,5% пацієнтів період вимивання лікарських засобів тривав понад 12 місяців перед повторним застосуванням.

Ініціація застосування іксазомібу разом із леналідомідом та дексаметазоном

Більшість пацієнтів (90,4%, $n = 340$) розпочали прийом іксазомібу з повної дози — 4 мг/добу, тоді як інші 36 пацієнтів отримували препарат у дозі 3 мг/добу або менше. Початкова добова доза леналідоміду коливалася від 25 мг у 61,3% пацієнтів ($n = 228$) до 20 мг у 4,0% ($n = 15$) та становила 15 мг у 16,9% ($n = 63$) хворих і 10 мг або менше у 17,7% ($n = 66$) пацієнтів. Дексаметазон поєднувався з іксазомібом та леналідомідом у добовій дозі 40 мг та 20 мг у 52,7% ($n = 195$) і 43,0% пацієнтів ($n = 159$) відповідно.

Ефективність

Після медіани спостереження тривалістю 28,7 місяця від моменту зарахування пацієнтів до участі у дослідженні і до завершення випробування або їхньої смерті, залежно від того, що сталося раніше, у 226 із 358 (63,1%) осіб спостерігалася прогресування захворювання або смерть.

Продовження на стор. 12.

Ефективність іксазомібу в поєднанні з леналідомідом і дексаметазоном при рецидивній/рефрактерній множинній мієломі у реальних клінічних умовах: дослідження REMIX

Продовження. Початок на стор. 11.

Оцінку ВБП за Капланом – Меєром у загальній популяції див. на рисунку.

Медіана ВБП становила 19,1 місяця (95% ДІ [15,9-21,5]) у загальній популяції (рис.); 21,5 місяця (95% ДІ [19,2-24,8]) у пацієнтів, які отримували іксазоміб разом із леналідомідом та дексаметазоном у другій лінії терапії; 21,9 місяця (95% ДІ [16,2-28,7]) – у хворих, яким призначали цю комбінацію у третій лінії терапії, та 5,8 місяця (95% ДІ [4,8-9,4]) – у пацієнтів, що отримували іксазоміб разом із леналідомідом та дексаметазоном у четвертій та наступних лініях терапії відповідно ($p < 0,01$). Медіана ВБП становила 19,1 місяця (95% ДІ [15,9-21,9]) у пацієнтів молодших за 80 років і 17,4 місяця (95% ДІ [10,8-23,0]) у хворих віком 80 років і старших ($p = 0,06$). Медіана ВБП була значно нижчою в ослаблених осіб порівняно з пацієнтами без ознак слабкості та становила 14,6 місяця (95% ДІ [10,8-21,3]) та 21,5 місяця відповідно (95% ДІ [17,0-29,1]) ($p < 0,01$). Медіана ВБП не відрізнялася в підгрупах хворих залежно від проведеної ало-ТГСК ($p = 0,30$) та від наявності коморбідних захворювань ($p = 0,67$). Щодо цитогенетичних аномалій, медіана ВБП становила 21,2 місяця (95% ДІ [14,7-25,6]) у групі стандартного ризику, 19,8 місяця (95% ДІ [16,4-29,0]) – у групі високого ризику та 15,4 місяця (95% ДІ [11,6-21,0]) – у групі, де не проводилося оцінювання ризику ($p = 0,07$).

ЗЧВ, оцінена дослідниками, становила 73,1% при отриманні іксазомібу разом із леналідомідом та дексаметазоном. Найкраща ПВ фіксувалася у 14,5% пацієнтів, дуже гарна ЧВ – у 30,5% учасників, ЧВ – у 28,1% та частота стабілізації хвороби – у 10,6% пацієнтів ($n = 331$). ЗЧВ не відрізнялася в учасників молодших та старших за 80 років. І зростала, коли пацієнти приймали іксазоміб разом із леналідомідом та дексаметазоном у другій або третій лініях терапії (80,3% і 70% відповідно), та знижувалася у групі, що отримувала цю комбінацію у четвертій та наступних лініях терапії (54,4%). У досліджуваній популяції медіана тривалості відповіді становила 10,9 місяця (95% ДІ [8,7-14,8]).

На момент цього аналізу медіани ЗВ ще не було досягнуто. Через 12 місяців розрахункова частота ЗВ становила 82,2% (78,3; 86,1), через 24 місяці – 71,6% (67,0; 76,3), через 36 місяців – 58,3% (52,6; 63,9), через 42 місяці – 55,4% (49,4; 61,5) та через 48 місяців – 52,4% (44,2; 60,5). У підгрупі пацієнтів, які отримували лікування в четвертій та наступних лініях терапії, медіана ЗВ становила 18,5 місяця (95% ДІ [11,0, 33,7]). У пацієнтів старших за 80 років медіана ЗВ становила 31,6 місяця (95% ДІ [23,0; не досягнуто]).

Ефективність і попередня експозиція леналідоміду

Якщо зосередитися на другій та третій лініях терапії ($n = 272$), медіана ВБП була схожою у пацієнтів, які отримували леналідомід раніше, і тих, що не отримували ($p = 0,29$). Ці результати були подібними, коли аналіз стосувався осіб, яким призначали лікування другої лінії, проте даних дослідження недостатньо для оцінювання результатів лікування третьої лінії терапії.

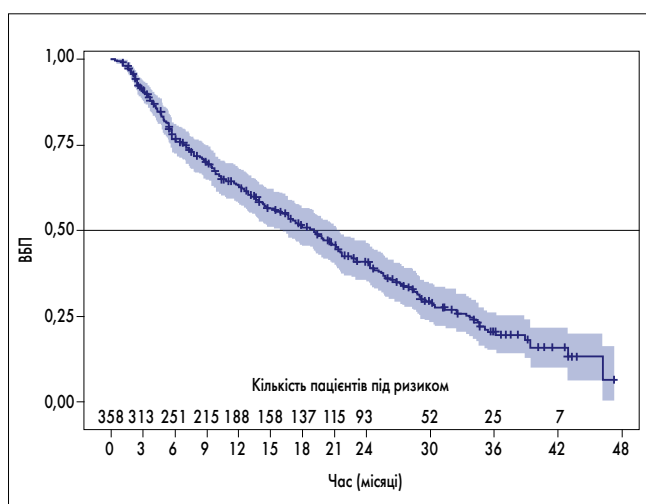


Рис. Розподіл ВБП із 95% ДІ в загальній популяції

У пацієнтів ($n = 64$), в яких період між останньою дозою леналідоміду та початком прийому іксазомібу разом із леналідомідом та дексаметазоном тривав ≤ 12 місяців, медіана ВБП становила 7,4 місяця (95% ДІ [4,9-17,8]). Якщо період виведення препарату тривав більше 12 місяців, цей показник становив 25,8 місяця (95% ДІ [15,9; не досягнуто]) ($p = 0,0043$).

Безпека

Під час лікування іксазомібом його дозу було знижено у 99 (26,4%) пацієнтів, а також у 129 осіб (34,4%), що приймали леналідомід. 83 пацієнти (22,1%), які отримували іксазоміб, та інші 80 (21,3%), що приймали леналідомід, тимчасово припинили лікування. При аналізі даних середня тривалість лікування іксазомібом становила 12,4 місяця, при остаточному – 278 (74,1%) хворих зовсім припинили прийом іксазомібу, а 215 (57,3%) – леналідоміду. Відмова від застосування іксазомібу була спричинена розвитком токсичності у 21% (79/376) пацієнтів і прогресуванням захворювання у 34,6% (130/376) хворих. 69,6% і 75,2% пацієнтів віком ≥ 80 років і < 80 років відповідно припинили прийом іксазомібу, з них 21,7% (15/69) і 20,9% (64/306) хворих відповідно – через ПЕ.

ПЕ були зареєстровані у 294 пацієнтів (78,2%), що отримували іксазоміб разом із леналідомідом та дексаметазоном, включно з 54,3% хворих, в яких виникли серйозні ПЕ, та 40,7% учасників, в яких ПЕ були пов'язані з лікуванням. Найбільш поширені ПЕ, пов'язані з лікуванням (> 10 пацієнтів): діарея (13,9%), тромбоцитопенія (12,6%), нудота (8,5%), астения (7,1%), анемія (4,4%), нейтропенія (4,4%), блювання (4,1%), периферична нейропатія (4,1%) та неуточнена цитопенія (3,4%). Частота ПЕ; ПЕ, пов'язаних з лікуванням; серйозних ПЕ та серйозних ПЕ, пов'язаних з лікуванням, становила 77,2%, 41,7%, 54,1% і 16,0% у пацієнтів віком < 80 років і 82,6%, 36,2%, 55,1%, 11,6% у пацієнтів ≥ 80 років відповідно. Загалом найпоширенішими серйозними ПЕ були тромбоцитопенія (12,2% пацієнтів принаймні із одним ПЕ), плазмоцитарна мієлома (9,5%), смерть (7,8%), нейтропенія (5,8%), погіршення загального фізичного здоров'я (5,4%), діарея (4,4%) і анемія (4,4%).

Подальша терапія

Після припинення лікування іксазомібом разом із леналідомідом та дексаметазоном у 177 пацієнтів подальша терапія здебільшого включала помалідомід ($n = 99$, 55,9%), даратумумаб ($n = 91$, 51,4%), карфілзоміб ($n = 63$, 35,6%), бортезоміб ($n = 60$, 33,9%) та циклофосфамід ($n = 53$, 29,9%).

Обговорення

Дослідження REMIX є найбільшим проспективним реальним дослідженням, що стосується оцінювання пероральної комбінації іксазомібу із леналідомідом та дексаметазоном у пацієнтів із р/р ММ. Це клінічне випробування підтверджує ефективність і безпеку триплетної схеми іксазомібу разом із леналідомідом та дексаметазоном, про що свідчать отримані результати медіани ВБП, яка становила 19,1 місяця у пацієнтів із р/р ММ, що в середньому отримували одну попередню лінію терапії, з яких 39% попередньо приймали леналідомід.

Дослідження REMIX підтверджує, що прийом іксазомібу разом із леналідомідом та дексаметазоном є безпечним і ефективним для літніх пацієнтів. Воно включало високу частку пацієнтів старших за 75 (35%) і 80 (18%) років. Ефективність щодо медіан ВБП та ЗЧВ залишається значущою для літніх пацієнтів, особливо віком 80 років і старших (медіана ВБП становила 17,4 місяця, ЗЧВ – 76,8%). У молодших пацієнтів медіана ВБП була схожою ($p = 0,06$). Медіана ЗВ була досягнута в підгрупі літніх осіб, однак, як і очікувалося, це не стосується молодших пацієнтів. Це важливо, оскільки пероральну триплетну схему хворі загалом добре витримують, особливо літні люди, для яких інші доступні варіанти лікування є

більш інтенсивними, через що потрібна госпіталізація. Наскільки відомо, це перше дослідження, яке подає результати щодо літніх пацієнтів із р/р ММ, що підтверджують перевагу триплету іксазомібу разом із леналідомідом та дексаметазоном для цієї групи осіб. Тобто йдеться про альтернативний варіант лікування для популяції літніх пацієнтів, з якою клініцисти мають справу щодня [6, 8].

Ослаблені пацієнти, включені в дослідження REMIX, також отримали користь від лікування іксазомібом разом із леналідомідом та дексаметазоном. Хоча медіана ВБП у такій підгрупі була коротшою і становила 14,6 місяця, отриманий результат все одно позитивний, оскільки немічних пацієнтів часто виключають із досліджень. Це означає, що іксазоміб разом із леналідомідом та дексаметазоном може бути альтернативою також для таких людей.

Загалом ефективність іксазомібу разом із леналідомідом та дексаметазоном у реальних клінічних умовах (медіана ВБП становила 19,1 місяця, ЗЧВ – 73%) була схожою на отримані результати дослідження TOURMALINE-MM1, в якому медіана ВБП становила 20,6 місяця, а ЗЧВ – 78% [4]. Однак популяція учасників дослідження REMIX була старшою (їхній середній вік становив 71 рік) порівняно із TOURMALINE-MM1 (середній вік – 66 років). Кількість пацієнтів з пізньою стадією захворювання у цьому дослідженні становила 21,5%, а у випробуванні TOURMALINE-MM1 – 11%. Важливо, що у дослідженні REMIX раніше отримувала леналідомід (39,2%) або бортезоміб (91,7%) більша кількість пацієнтів, ніж у випробуванні TOURMALINE-MM1, де тільки 12% учасників призначали леналідомід, а 69% – бортезомід. Крім того, деякі пацієнти дослідження REMIX раніше отримували карфілзоміб (7,5%), помалідомід (11,7%) або даратумумаб (13,9%) на відміну від учасників випробування TOURMALINE-MM1. До того ж 49,8% пацієнтів дослідження REMIX були ослабленими, а дві третини мали супутні захворювання на відміну від випробування TOURMALINE-MM1, в якому ослаблені пацієнти були виключені з дослідження.

Медіана ВБП у пацієнтів у дослідженні REMIX, які отримували іксазоміб разом із леналідомідом та дексаметазоном, у другій лінії становила 21,5 місяця, у третій лінії – 21,9 місяця відповідно та була довшою, ніж у пацієнтів, яким ці препарати призначали у четвертій та наступних лініях терапії (медіана ВБП становила 5,8 місяця), ($p < 0,01$). Отримані дані відповідають результатам дослідження TOURMALINE-MM1 і більшості реальних досліджень [21-25].

Приблизно чверть пацієнтів зменшили дози препарату або переривали лікування іксазомібом разом із леналідомідом та дексаметазоном. Припинення лікування, пов'язане з ПЕ, стосувалося 24,5% пацієнтів популяції, в яку включали ослаблених та літніх хворих, що трохи вище, ніж у випробуванні TOURMALINE-MM1, де цей показник становив 17%. Як і в інших дослідженнях, найчастіше повідомлялося про ПЕ з боку органів травлення або гематологічної системи, водночас нових ПЕ виявлено не було [23-25, 29]. На відміну від більшості інших реальних досліджень, випробування REMIX є проспективним і тому, ймовірно, більш точним у звітності щодо ПЕ, ніж ретроспективні дослідження.

Отже, результати дослідження REMIX узгоджуються з результатами випробування TOURMALINE-MM1 і підтверджують переваги перорального триплету іксазомібу разом із леналідомідом та дексаметазоном у реальних клінічних умовах, особливо при ранньому рецидиві ММ. Хоча клініцистам доступно багато методів лікування пацієнтів із р/р ММ, дослідження REMIX продемонструвало переваги щодо ефективності та прийнятної переносимості перорального застосування іксазомібу разом із леналідомідом та дексаметазоном у людей літнього віку.

Підготувала Ірина Неміш



Імплементация нового порядку скринінгу раку шийки матки в Україні: від теорії до практики



Міністерство охорони здоров'я

України розробило проєкт наказу «Про забезпечення скринінгу і ранньої діагностики окремих видів раку та моніторингу стану здоров'я пацієнтів з груп ризику і з передпухлинною патологією». Цей документ спрямований на покращення профілактики, ранньої діагностики та лікування злоякісних новоутворень, зокрема раку шийки матки (РШМ).

РШМ залишається однією з найбільш актуальних проблем онкогінекології у світі. Незважаючи на значний прогрес у розумінні етіології, патогенезу та методів діагностики цього захворювання, РШМ не втрачає панівних позицій серед причин смертності жінок від онкологічних захворювань. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) та Міжнародного агентства з дослідження раку (IARC), це четвертий найпоширеніший вид раку серед жінок у світі. За статистикою, у 2020 р. було зареєстровано близько 604 тис. нових випадків РШМ, а приблизно 342 тис. жінок померли від цього захворювання. Особливо гострою ця проблема є для країн з низьким та середнім рівнем доходу, де реєструються близько 90% нових випадків та смертей від РШМ. Ситуація може погіршитися в майбутньому, оскільки, за прогнозами, без активних заходів щодо профілактики та лікування до 2030 р. показник захворюваності може зрости до 700 тис. на рік.

За даними Національного канцер-реєстру України, РШМ стабільно входить у п'ятірку найпоширеніших злоякісних новоутворень у жінок. Щороку в країні діагностується близько 5 тис. нових випадків РШМ, а смертність від цього захворювання залишається високою – близько 2 тис. жінок щороку помирають від РШМ. Ситуацію ускладнює те, що значна частка випадків РШМ (близько 25-30%) діагностується на пізніх стадіях, що суттєво знижує ефективність лікування та виживаність пацієнток. Одним із факторів пізньої діагностики є недостатнє охоплення скринінговими програмами жінок в Україні.

Актуальність проблеми РШМ зумовлена низькою факторів. По-перше, це захворювання часто вражає жінок у найбільш продуктивному віці, що має значний вплив на сім'ю та економіку загалом. По-друге, це один із небагатьох видів раку, який можна ефективно попередити за допомогою вакцинації проти вірусу папіломи людини (ВПЛ) та регулярного скринінгу. Однак на заваді стає значна нерівність у доступі до якісних послуг з профілактики та лікування для жінок із низьким соціально-економічним статусом і з віддалених районів.

Ситуацію також ускладнює недостатня обізнаність населення: багато жінок не усвідомлюють важливості регулярних профілактичних оглядів та вакцинації проти ВПЛ. Крім того, глобальна пандемія COVID-19 призвела до порушень у наданні рутинних медичних послуг включно зі скринінгом та лікуванням РШМ, що може мати довготривалі наслідки для здоров'я жінок.

Війна і РШМ

Повномасштабне вторгнення росії в Україну в 2022 р. позначилося на всій системі охорони здоров'я країни включно зі сферою онкологічної допомоги і, зокрема, на ситуації з РШМ. Воєнні дії призвели до порушення нормального функціонування медичних закладів, що негативно вплинуло на діагностику та лікування РШМ.

З початком війни багато медичних установ, особливо в зонах активних бойових дій, вимушено припинили або значно обмежили свою роботу. Відтак стався зрив планових оглядів та скринінгових програм, які є критично важливими для ранньої діагностики РШМ. Як наслідок, значна кількість жінок втратила доступ до регулярних профілактичних оглядів, через що може збільшитися чисельність випадків пізньої діагностики РШМ у майбутньому.

Крім того, війна спричинила масштабне переміщення населення не лише всередині країни, а й за її межі. Мільйони українських жінок стали внутрішньо переміщеними особами або біженками, що ускладнило їм доступ до медичної допомоги та перервало процес регулярного медичного спостереження. Для багатьох із них питання профілактики та ранньої діагностики РШМ стали другорядними через більш нагальні проблеми виживання та адаптації до нових умов.

Воєнні дії також призвели до перерозподілу ресурсів системи охорони здоров'я. Багато медичних працівників були мобілізовані або переорієнтовані на надання невідкладної допомоги постраждалим від бойових дій. Тобто зменшилась кількість спеціалістів, доступних для проведення планових оглядів та лікування онкологічних захворювань включно із РШМ. Руїнування медичної інфраструктури в зонах бойових дій та окупації призвело до втрати обладнання, необхідного для діагностики та лікування РШМ. Насамперед це стосується високотехнологічного обладнання, такого як апарати для проведення кольпоскопії, гістероскопії та променевої терапії.

Економічні наслідки війни негативно вплинули на фінансування програм із профілактики та лікування РШМ. Бюджетні кошти були перенаправлені на більш нагальні потреби, пов'язані з воєнними діями та гуманітарною кризою, що позначилося на скороченні фінансування онкологічних програм.

Стрес, пов'язаний з війною, міг призвести до зниження імунітету у багатьох жінок, що потенційно збільшує ризик розвитку та прогресування РШМ. Крім того, через психологічний стрес та фокус на виживанні чимало

з них відклали або проігнорували симптоми, що вказують на ранні стадії РШМ.

Точну оцінку впливу війни на показники РШМ в Україні буде можливо зробити лише через кілька років, коли з'являться повні статистичні дані. Однак вже зараз можна прогнозувати, що війна матиме тривалий негативний вплив на ситуацію з РШМ в Україні, що потребуватиме посилення заходів з боку системи охорони здоров'я для подолання цих наслідків у поствоєнний період.

З огляду на ці виклики впровадження нового порядку скринінгу і ранньої діагностики РШМ (далі – Порядок) набуває ще більшого значення. Цей Порядок може стати важливим інструментом для відновлення і покращення системи профілактики та ранньої діагностики РШМ в Україні в умовах поствоєнної відбудови системи охорони здоров'я.

Загальні положення Порядку щодо скринінгу на РШМ

Порядок визначає організаційні засади для ефективного виявлення та ранньої діагностики РШМ відповідно до науково обґрунтованих рекомендацій. Він також регламентує здійснення моніторингу стану здоров'я пацієнток із груп ризику та з передраковим станом, щоб своєчасно їх направити для отримання спеціалізованої медичної допомоги.

Дія Порядку поширюється на заклади охорони здоров'я (ЗОЗ) незалежно від форми власності та організаційно-правової форми діяльності, а також на фізичних осіб-підприємців, які надають первинну медичну допомогу (ПМД) або спеціалізовану акушерсько-гінекологічну допомогу.

Важливо зазначити, що Порядок вводить низку ключових термінів та їхніх визначень, які мають велике значення для стандартизації підходів до профілактики та діагностики РШМ:

1. ПАП-тест (тест Папаніколау) – зішкріб клітин, що вистилають канал шийки матки, для мікроскопічного дослідження з метою виявлення можливих змін, що свідчать про розвиток РШМ, або тест методом рідинної цитології;
2. ПЛР-тест – тест полімеразної ланцюгової реакції на наявність ВПЛ;
3. профілактика РШМ – комплекс заходів у сфері охорони здоров'я, спрямованих на первинну профілактику та ранню діагностику (вторинну профілактику) РШМ або виявлення передракового стану;

Продовження на стор. 14.

Імплементация нового порядку скринінгу раку шийки матки в Україні: від теорії до практики

Продовження. Початок на стор. 13.

- популяційний скринінг РШМ – обов'язкові періодичні медичні обстеження всіх жінок певного віку, у яких немає будь-яких скарг чи симптомів хвороби і які почувуються здоровими;
- скринінг груп ризику – обов'язкові періодичні медичні обстеження жінок із наявними факторами ризику (ФР);
- ФР – ознака (умова), певним чином пов'язана зі збільшенням у майбутньому ризику виникнення РШМ.

Організація первинної профілактики РШМ

Первинна профілактика РШМ спрямована усунути ФР та запобігти виникненню і поширенню захворювання, його наслідків та ускладнень. Цільовою групою первинної профілактики є всі жінки з 21 року.

Цю профілактику здійснюють ЗОЗ-надавачі ПМД, з якими жінки уклали декларацію про вибір лікаря ПМД, лікар із надання ПМД або акушер-гінеколог. Вона включає такі компоненти:

- консультування та інформаційно-просвітницьку діяльність щодо поведінкових, соціальних, медичних та інших ризиків для здоров'я, які можуть спричинити РШМ. Ці послуги надаються за місцем надання медичної допомоги, з використанням можливостей електронної системи охорони здоров'я (ЕСОЗ), засобів масової інформації, соціальних мереж та під час масових заходів;
- консультування та інформаційно-просвітницьку діяльність щодо ВПЛ, його профілактики, важливості вакцинації від папіломавірусної інфекції для жінок, чоловіків та дітей, наявних та доступних вакцин;
- інформування населення всіма доступними засобами, зокрема засобами телекомунікацій, а також через СМС, месенджери, чат-боти та з використанням телемедицини про ВПЛ, РШМ, ФР його виникнення, засоби профілактики хвороби, щодо важливості періодичних медичних оглядів, скринінгів, активного здорового способу життя;
- періодичне проведення опитування та заповнення анамнестичної анкети під час звернення до ЗОЗ, лікаря з надання ПМД або акушера-гінеколога жінок від 21 року з метою виявлення ФР;
- гінекологічний огляд під час проведення профілактичних медичних оглядів та обстежень;
- профілактику РШМ на всіх рівнях медичної допомоги згідно з галузевими стандартами у сфері охорони здоров'я.

Особлива увага у Порядку приділяється регулярності опитувань щодо ФР та симптомів РШМ:

- для жінок віком 30 років і старших опитування є обов'язковим кожні два роки;
- для жінок 21-29 років його рекомендовано проводити кожні п'ять років.

Таблиця. Фактори ризику РШМ		
Медичні фактори	Поведінкові фактори	Соціальні фактори
<ul style="list-style-type: none"> Наявність ВПЛ, ВІЛ, інших захворювань імунodefіцітного характеру Наявність інфекцій, що передаються статевим шляхом Ослаблена імунна система внаслідок прийому ліків Наявність РШМ в сімейному анамнезі Лікування дисплазії шийки матки 	<ul style="list-style-type: none"> Ранній початок статевого життя (до 18 років) Рання вагітність (до 20 років) Наявність багатьох сексуальних партнерів Незахищені статеві акти – вагінальний, анальний або оральний секс без використання бар'єрних методів контрацепції 	<ul style="list-style-type: none"> Куріння Низький соціально-економічний статус жінки (родини) Сексуальне, домашнє чи інше насильство щодо жінки Тривала відсутність контакту з лікарем із надання ПМД Тривалий стрес Особливі умови праці: вплив канцерогенів, таких як хімічні речовини, на робочому місці Надання жінкою сексуальних послуг за винагороду

Опитування можна зробити під час візиту пацієнтки до ЗОЗ, лікаря з надання ПМД чи акушера-гінеколога, а також з використанням засобів телемедицини. У разі виявлення за результатами медичного обстеження чи опитування жінки ознак, що можуть свідчити про наявність РШМ, пацієнтка направляється на обстеження та надання спеціалізованої медичної допомоги згідно з галузевими стандартами у сфері охорони здоров'я та порядком надання медичної допомоги. Порядок визначають три групи факторів ризику РШМ, наведені в таблиці.

Вторинна профілактика РШМ

Вторинна профілактика РШМ спрямована на раннє виявлення захворювання, жінок із ФР, консультування та інформаційно-просвітницьку діяльність щодо раннього виявлення передракового стану. Її здійснюють ЗОЗ-надавачі ПМД, з якими жінки уклали декларацію про вибір лікаря ПМД, лікарі з надання ПМД, а також акушери-гінекологи.

До вторинної профілактики РШМ належать такі послуги:

- консультування та інформаційно-просвітницьку діяльність щодо раннього виявлення ВПЛ, передракових станів;
- виявлення жінок із ФР;
- проведення популяційних скринінгів;
- проведення скринінгів груп ризику;
- моніторинг стану здоров'я пацієнток із передраковим станом;
- своєчасне направлення пацієнток до надавача спеціалізованої медичної допомоги для додаткових обстежень.

Організація вторинної профілактики ЗОЗ-надавачем ПМД, лікарем із надання ПМД чи акушером-гінекологом має передбачати планове охоплення всіх жінок, які входять у цільову групу.

Цільові групи:

- для популяційного скринінгу – жінки віком від 30 років;
- для скринінгу груп ризику – жінки віком від 30 років за наявності ФР.

Популяційний скринінг передбачає направлення жінок із цільової групи на ПАП-тест / ПЛР-тест щонайменше у віці 30-35 років і далі кожні десять років.

А скринінг груп ризику – гінекологічний огляд пацієнтки (за необхідності) та направлення на ПАП-тест / ПЛР-тест щоразу після виявлення за результатами опитування ФР чи симптомів, що можуть свідчити про РШМ.

Алгоритм дій ЗОЗ-надавача ПМД, лікаря з надання ПМД чи акушера-гінеколога щодо складання маршрутів пацієнток:

- відбір із масиву пацієнток цільової групи для проведення скринінгів;
- інформування цільової групи доступними засобами про необхідність проходження скринінгу та заохочення до проходження скринінгу на РШМ;
- безпосередній контакт із кожною жінкою і запис на прийом до лікаря з надання ПМД, акушера-гінеколога з метою проходження медичного обстеження, опитування, скринінгу;
- прийом лікаря з надання ПМД чи акушера-гінеколога, медичне обстеження, інформування про ФР, опитування, направлення на популяційний скринінг чи скринінг груп ризику (ПАП-тест / ПЛР-тест);
- контроль проходження пацієнткою ПАП-тесту / ПЛР-тесту (періодичні нагадування про важливість проходження процедури, допомога із записом на отримання медичної послуги);
- повторний прийом лікаря з надання ПМД чи акушера-гінеколога для обговорення результатів тестів:
 - у разі негативного результату – інформування про важливість профілактики та планування наступних скринінгів;

- у разі позитивного результату – направлення на отримання спеціалізованої медичної допомоги для діагностичного етапу і виключення хибно позитивного результату або для лікування.

Моніторинг стану здоров'я пацієнток із груп ризику та з передраковим станом

Моніторинг стану здоров'я пацієнток із груп ризику та/або з передраковим станом спрямований на раннє виявлення РШМ та профілактику рецидиву захворювання після лікування РШМ. Його цільовою групою є жінки з діагностованим передраковим станом або ті, що пройшли лікування РШМ.

Моніторинг включає періодичні медичні обстеження лікарем із надання ПМД чи акушером-гінекологом:

- пацієнтки з передраковим станом – один раз на три місяці;
- пацієнтки після лікування РШМ – кожні три місяці в перший рік після закінчення лікування; двічі на рік – на другий рік після закінчення лікування і далі щороку.

Маршрут пацієнтки

Порядок також визначає детальний маршрут пацієнтки під час проведення профілактичних заходів, що охоплює всі етапи профілактики та моніторингу РШМ (рис. 1, 2).

Моніторинг стану здоров'я пацієнток із груп ризику та з передраковим станом:

- для пацієнток із передраковим станом:
 - опитування та медичне обстеження лікарем із надання ПМД чи акушером-гінекологом раз на три місяці;
 - при негативному результаті – інформування про профілактику РШМ та наступні заходи первинної профілактики;
 - при позитивному результаті – направлення до онколога для подальшої діагностики та лікування.
- для пацієнток після лікування РШМ:
 - опитування та медичне обстеження лікарем із надання ПМД чи акушером-гінекологом:
 - раз на три місяці в перший рік після закінчення лікування,

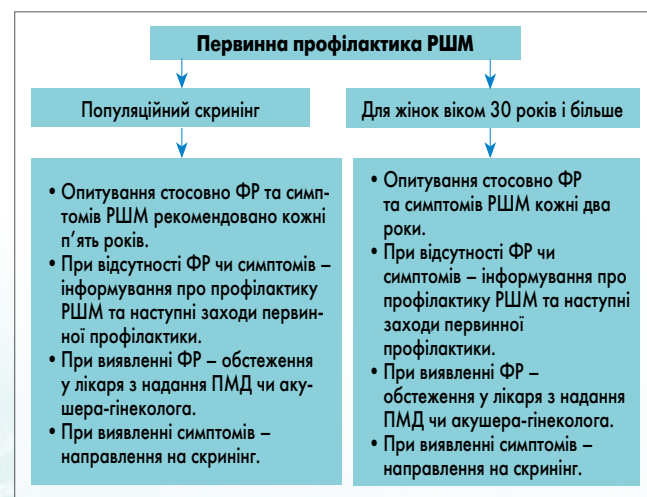


Рис. 1. Ведення жінок із груп ризику під час первинної профілактики РШМ

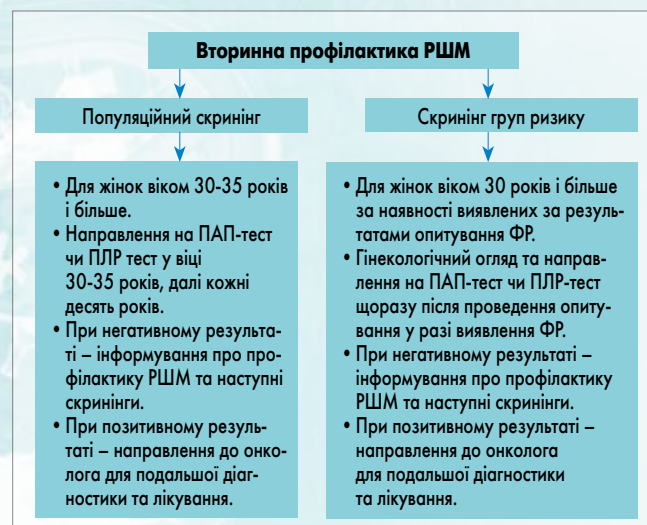


Рис. 2. Ведення жінок із груп ризику під час вторинної профілактики РШМ

- двічі на рік – на другий рік після закінчення лікування;
- щороку – на третій і наступні роки після закінчення лікування;
- при негативному результаті – інформування про профілактику РШМ та наступні обстеження;
- при позитивному результаті – направлення до онколога для подальшої діагностики та лікування.

Індикатори результативності профілактики РШМ

Порядок встановлює низку індикаторів для оцінки результативності профілактики РШМ за кожен календарний рік:

1. для первинної профілактики: співвідношення проведених опитувань стосовно ФР та симптомів РШМ до загальної кількості жінок, які підлягають обов'язковому опитуванню та задекларовані в надавача ПМД (цільове значення не нижче за 70%);
2. для популяційного скринінгу: співвідношення кількості виданих направлень на проведення популяційного скринінгу до загальної кількості жінок у віці 30-35 та 40-45 років, які задекларовані у надавача ПМД (цільове значення не нижче за 90%);
3. для скринінгу груп ризику: співвідношення запрошених на скринінг жінок (виданих направлень на проходження скринінгу) до загальної кількості жінок, які підлягають скринінгу груп ризику за результатами проведеного опитування (цільове значення не нижче за 90%);
4. співвідношення кількості погашених направлень на проведення популяційного скринінгу до загальної кількості жінок у віці 30-35 та 40-45 років, що отримали відповідні направлення (цільове значення не нижче за 70%);
5. співвідношення кількості погашених направлень на проведення скринінгу груп ризику до кількості жінок, у яких виявлені ФР та які отримали направлення на проходження скринінгу груп ризику (цільове значення не нижче за 70%).

Обговорення

Запропонований Порядок скринінгу і ранньої діагностики РШМ та моніторингу стану здоров'я пацієнток із груп ризику і з передраковим станом шийки матки являє собою комплексний підхід до профілактики та ранньої діагностики РШМ в Україні. Він охоплює всі етапи – від первинної профілактики до моніторингу пацієнток після лікування.

Ключові особливості та переваги нового Порядку:

1. систематичний підхід до профілактики: Порядок чітко визначає етапи первинної та вторинної профілактики, а також моніторингу стану здоров'я пацієнток із груп ризику та з передраковим станом;
2. чітке визначення цільових груп: для кожного виду профілактичних заходів визначені конкретні вікові групи та критерії включення жінок;
3. регулярність проведення профілактичних заходів: встановлені чіткі інтервали для проведення опитувань, скринінгів та моніторингу;
4. комплексний підхід до виявлення ФР: враховуються медичні, поведінкові та соціальні фактори;
5. використання сучасних методів діагностики: включення ПАП-тесту та ПЛР-тесту на ВПЛ як основних методів скринінгу;
6. чіткий алгоритм дій медичних працівників: визначено послідовність дій лікарів ПМД та акушерів-гінекологів на кожному етапі;
7. акцент на інформуванні та просвітницькій діяльності: передбачено широке використання різних каналів комунікації для підвищення обізнаності населення;
8. встановлення індикаторів результативності: дає змогу оцінювати ефективність впровадження Порядку та робити необхідні корективи.

Однак слід зазначити, що успішна реалізація Порядку залежить від певних моментів:

1. необхідності значних ресурсів для забезпечення широкого охоплення цільових груп профілактичними заходами;
2. потреби у навчанні медичного персоналу новим підходам та алгоритмам;

3. можливих труднощів із дотриманням рекомендованих інтервалів скринінгу, особливо у віддалених районах;
4. необхідності подолання можливого скептицизму чи страху пацієнток щодо проходження регулярних обстежень;
5. важливості забезпечення якості проведення ПАП-тестів та ПЛР-тестів, а також інтерпретації їхніх результатів;
6. потреби у створенні ефективної системи моніторингу та оцінки впровадження Порядку.

Висновки

Запропонований Порядок скринінгу і ранньої діагностики РШМ та моніторингу стану здоров'я пацієнток із груп ризику і з передраковим станом шийки матки є важливим чинником покращення профілактики та ранньої діагностики РШМ в Україні. Він пропонує систематичний, науково обґрунтований підхід, який охоплює всі ключові аспекти профілактики РШМ.

Впровадження Порядку може значно покращити ранню діагностику РШМ та знизити смертність від цього захворювання. Однак успішність програми залежатиме від ефективної імплементації на всіх рівнях системи охорони здоров'я, адекватного фінансування, підготовки медичного персоналу та активної участі цільової групи населення.

Для клінічних онкологів Порядок надає чіткі рекомендації щодо організації профілактичних заходів та моніторингу пацієнток із груп ризику. Важливо, щоб онкологи були добре обізнані з цими рекомендаціями і активно використовували їх у своїй практиці.

Подальші дослідження мають бути спрямовані на оцінку ефективності впровадження Порядку, виявлення можливих перешкод та розробку стратегій їхнього подолання. Крім того, важливо надалі вдосконалювати методи ранньої діагностики РШМ та розробку нових підходів до профілактики, враховуючи останні наукові досягнення в цій галузі.

Підготовлено редакцією Тематичного номера

3

Анкета читача



Здоров'я України[®]
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Для нас важливо знати
вашу думку!

Анкету також
можна заповнити тут:



Заповніть анкету
та надішліть за адресою:

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

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

Прізвище, ім'я, по батькові.....

Спеціальність, місце роботи.....

Індекс.....

місто.....

село.....

район..... область.....

вулиця..... будинок.....

корпус..... квартира.....

Телефон контактний:.....

E-mail:.....

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

Підпис.....

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

Назвіть три найкращі матеріали номера.

- 1.....
- 2.....
- 3.....

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

Публікації яких авторів вас цікавлять?

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

На яку тему?

Чи є наше видання корисним для підвищення вашої кваліфікації?

Комплексне управління здоров'ям кісток при раку грудної залози: від профілактики до лікування

У пацієнок з ранніми стадіями раку грудної залози (РГЗ) та позитивною експресією гормональних рецепторів (HR+) ад'ювантна ендокринна терапія, яка проводиться протягом 5-10 років після встановлення діагнозу, демонструє значне зниження ризику рецидиву та смертності. Однак ця терапевтична перевага супроводжується низкою коротко- та довгострокових побічних ефектів, які можуть суттєво впливати на якість життя (ЯЖ) пацієнок та їхню прихильність до лікування.

Тривале пригнічення естрогенів, асоційоване з ад'ювантною ендокринною терапією в жінок у пре- і постменопаузі, може призводити до виникнення симптомів генітоуринарного менопаузального синдрому (ГУМС), що значно впливають на повсякденне життя включно із сексуальною дисфункцією. Крім того, особливої уваги потребує загроза зниження мінеральної щільності кісткової тканини та підвищеного ризику переломів, яка потребує своєчасної профілактики та лікування за наявності відповідних показань. Для молодих жінок з діагнозом HR+ РГЗ, які ще не реалізували свої репродуктивні плани, виникають специфічні проблеми, пов'язані з фертильністю та можливістю вагітності. Тому належний менеджмент щодо вирішення цих питань є критично важливим компонентом комплексного лікування та має здійснюватися з моменту встановлення діагнозу і впродовж усього континууму терапії РГЗ.

HR+ РГЗ є найпоширенішим підтипом цього захворювання, і ендокринна терапія становить основу його лікування. На ранніх стадіях РГЗ застосування тамоксифену або інгібітору ароматази (ІА), а також пригнічення функції яєчників (замісної гормональної терапії – ЗГТ) у жінок у пременопаузі асоціюється зі значним зниженням ризику рецидиву та смертності [1-3]. Однак ця терапевтична користь супроводжується потенційно несприятливими коротко- та довгостроковими побічними ефектами, які негативно впливають на ЯЖ пацієнок і знижують прихильність до лікування [4].

Гостра токсичність (нео)ад'ювантної хімотерапії часто має оборотний характер і зазвичай обмежується періодом лікування. На противагу цьому ад'ювантна ендокринна терапія призначається на термін до десяти років, коли побічні ефекти можуть бути постійними і, за відсутності належного лікування, незворотними [5]. Хоча очікувані переваги ендокринної терапії у зменшенні рецидивів захворювання добре відомі, її небажані побічні ефекти часто недооцінюються і не завжди піддаються оптимальному лікуванню [6].

У сучасній онкологічній практиці лікування фізичних і психологічних наслідків раку та його терапії вважається критично важливим компонентом догляду за пацієнтами, які вижили [7]. Нехтування цими проблемами може негативно вплинути на прихильність до лікування. Проактивний підхід до лікування симптомів та пов'язаного з ними тягаря ендокринної терапії потребує складного балансу між переносимістю, прихильністю до лікування та ЯЖ [4].

ГУМС у контексті РГЗ

Антиестрогенна терапія хоча і ефективно знижує ризик РГЗ у профілактичних і ад'ювантних випадках, може викликати симптоми менопаузи, що суттєво впливають на ЯЖ пацієнок. Тривале пригнічення рівня естрогенів нижче від нормального постменопаузального діапазону та модифікація рецепторів естрогенів можуть призвести до таких симптомів, як припливи, сухість піхви та болісність під час статевих актів. Ігнорування порушень сексуального здоров'я та загального благополуччя негативно впливає на прихильність до лікування і може звести нанівець зусилля, спрямовані на покращення результатів лікування онкологічних захворювань [4].

Вазомоторні симптоми

Поява припливів є однією з ключових ознак пригнічення естрогенів, спричиненого порушенням гормонального фону в організмі. Вазомоторні симптоми спостерігаються у понад 80% жінок, які отримують антиестрогенну терапію, і переважно більш виражені у молодих пацієнок [4]. Припливи виникають у 80% жінок, що приймають тамоксифен, і у 93% при додаванні ЗГТ. Ці симптоми можуть суттєво погіршувати ЯЖ пацієнок [4].

Окрім поведінкових модифікацій, таких як фізичні вправи, уникнення тригерів та багатощаровий одяг, рандомізовані дослідження продемонстрували ефективність когнітивно-поведінкової терапії [8]. Дані щодо ефективності акупунктури суперечливі [9].

Клонідин, центрально діючий альфа-агоніст, хоча і показав 37% зниження припливів, може призвести до порушення сну, сухості в роті та закріпів [10]. Габапентин ефективний лише в дозі 900 мг/добу (300 мг тричі на день), яка може викликати значну седацію, якщо не збільшувати дозу поступово [11].

Інгібітори зворотного захоплення серотоніну (флуоксетин і пароксетин) [12, 13] та інгібітори зворотного захоплення серотоніну-норепінефрину (венлафаксин) [14] призвели до більш ніж 50% зменшення припливів, але побічні ефекти та занепокоєння щодо взаємодії з тамоксифеном обмежили їхнє використання [15]. Варто зазначити, що симптоми сексуальної дисфункції, такі як гіпоактивний статевий потяг і порушення оргазму, поширені у 80% осіб, які приймають антидепресанти [16].

Оксибутинін у нещодавньому плацебо-контрольованому дослідженні показав значне зменшення припливів та покращення показників ЯЖ і, здається, відносно добре переноситься. Побічні ефекти оксибутиніну під час шеститижневого курсу дослідження були подібними до інших антихолінергічних засобів і включали сухість у роті, біль у животі та утруднене сечовипускання [17].

Практичне застосування стратегій управління побічними ефектами ендокринної терапії при РГЗ

- Для подолання вазомоторних симптомів застосовується комплексний підхід, що включає і немедикаментозні, і фармакологічні методи. Серед немедикаментозних підходів рандомізовані дослідження продемонстрували ефективність когнітивно-поведінкової терапії [8]. Також рекомендують поведінкові модифікації, такі як фізичні вправи, уникнення тригерів та використання багатощарового одягу. Щодо акупунктури, дані про її ефективність досі неоднозначні [9].
- Фармакологічні методи лікування вазомоторних симптомів включають застосування клонідину, габапентину, антидепресантів у зменшених дозах (інгібітори зворотного захоплення серотоніну та інгібітори зворотного захоплення серотоніну-норепінефрину), а також оксибутиніну. Ці препарати ефективно зменшують частоту і тяжкість припливів. Однак під час вибору лікування необхідно враховувати супутні захворювання пацієнта та профілі побічних ефектів препаратів.
- ГУМС може проявлятися не лише сухістю піхви, але й підвищеною чутливістю до інфекцій, болісними статевими актами та рецидивуючими інфекціями сечового міхура. Його лікування має бути комплексним і включати обговорення щодо зменшення контакту з потенційними подразниками, регулярне використання негормональних зволожувачів та відповідних лубрикантів для статевих контактів. Для деяких пацієнок можуть бути корисними вагінальні розширювачі та фізіотерапія тазового дна. У разі серйозних порушень під час обстеження або неефективності негормональної терапії слід розглянути можливість застосування низьких доз вагінального естрогену або дегідроепіандростерону (ДГЕА) після ретельного обговорення потенційних ризиків та переваг такого лікування.
- Особливої уваги потребує питання збереження фертильності (ЗФ) у молодих жінок із РГЗ. Ці пацієнтки піддаються ризику безпліддя після проходження гонадотоксичної хімотерапії. Хоча ендокринна терапія не є безпосередньо гонадотоксичною, тривалість її проведення призводить до додаткового вікового зниження фертильності. Тому варіанти ЗФ потрібно обговорити і запропонувати до початку лікування. Жінкам, які пройшли відповідне обстеження, може бути доцільно зробити перерву в ендокринній терапії на термін 18-30 місяців, щоб спробувати завагітніти.
- Важливим аспектом ведення пацієнок, які отримують ад'ювантну ендокринну терапію, є моніторинг стану кісткової тканини. Дефіцит естрогенів, спричинений ендокринною терапією, є основною причиною зниження мінералізації кісткової тканини та підвищеного ризику переломів. Тому пацієнткам із РГЗ, які отримують таке лікування, потрібна належна увага та регулярний моніторинг стану кісткової тканини. За наявності показань існує декілька стратегій запобігання демінералізації кісток та зниження ризику переломів, які можуть бути застосовані в цих умовах.

Сухість та атрофічні зміни

ГУМС охоплює широкий спектр гінекологічних наслідків, від сухості до рецидивуючих інфекцій сечовивідних шляхів. Такі симптоми, як сухість, свербіж, печіння та дизурія, вказують на наявність атрофічних змін слизової оболонки вульви та піхви [1]. Ці гіпоестрогенні ефекти часто спонукають жінок застосовувати різноманітні безрецептурні засоби місцевої терапії, які можуть бути неефективними або навіть шкідливими [2].

Лікування ГУМС починається з мінімізації впливу потенційних подразників. Пацієнткам слід використовувати прості пом'якшувальні засоби, такі як органічна кокосова олія, що має природні антимікробні та протигрибкові властивості [18]. Негормональні вагінальні зволожувачі з гіалуроновою кислотою можуть бути ефективними для тривалого використання [19]. Важливо розрізняти зволожувачі та лубриканти, які мають різне призначення та тривалість дії [20].

Пацієнткам із більш вираженими змінами архітектури піхви можна порекомендувати додавання низьких доз вагінальних гормонів (естрадіолу або ДГЕА) [21].

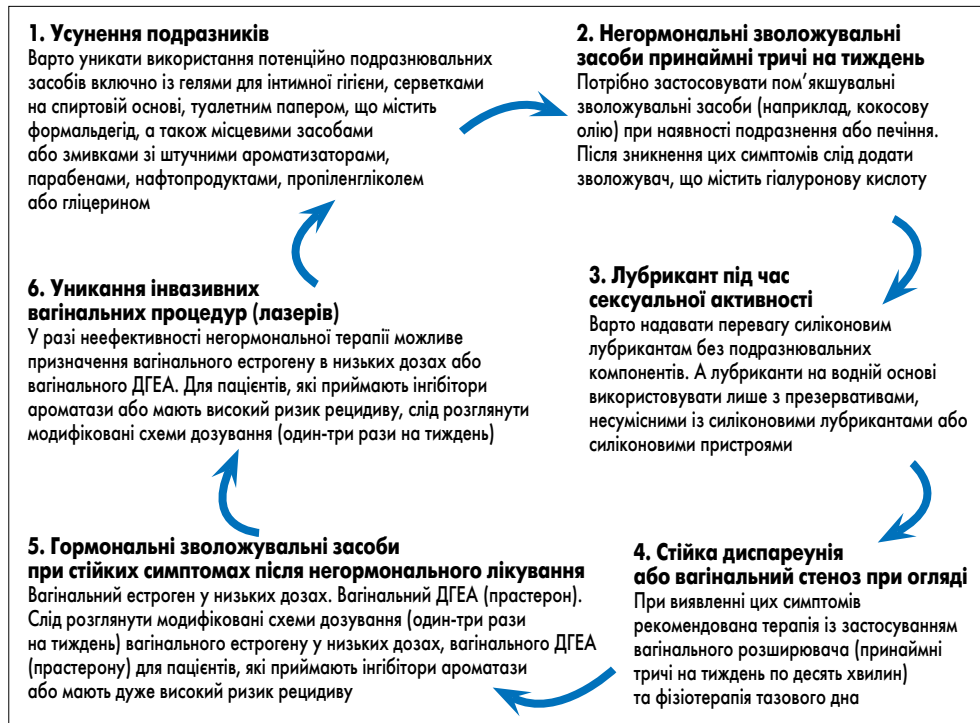


Рис. 1. Алгоритм лікування ГУМС

Вагінальний естроген є найефективнішим методом лікування ГУМС, бо сприяє реколонізації лактобактерій, збільшенню вагінального кровообігу та покращенню еластичності слизової оболонки [21]. Однак його застосування у жінок із РГЗ в анамнезі обмежене через потенціал системної абсорбції [22, 23].

Дані спостережень загалом не вказують на підвищений ризик рецидиву РГЗ під час застосування вагінальних естрогенів [24]. Однак нещодавнє ретроспективне дослідження виявило зв'язок із рецидивом у певній підгрупі пацієток [25, 26]. Тому рішення про застосування вагінальних естрогенів має базуватися на індивідуальному балансі ризиків та переваг.

Вагінальні андрогени, зокрема інтравагінальна таблетка 6,5 мг прастерону (синтетичний ДГЕА), можуть бути альтернативою для пацієток із зовнішньою диспареунією [27, 28]. Комбінований вагінальний тестостерон також показав ефективність у лікуванні ГУМС, хоча наразі не існує схвалення FDA (Управління з контролю за продуктами і ліками США) версії цього препарату [30, 31].

Тобто вибір методу лікування має ґрунтуватися на індивідуальних потребах пацієнтки, враховувати потенційні ризики та переваги і супроводжуватися належним консультуванням відповідно до актуальних клінічних настанов (рис. 1) [29].

Вагінальний стеноз і спазм леватора

Нелікований ГУМС може прогресувати до вкорочення та звуження піхви, відомого як вагінальний стеноз (ВС). Це явище, вперше описане у жінок, що зазнали опромінення органів малого таза, також спостерігається у пацієток, які отримують естроген-супресивну терапію [32]. Клінічно ВС може проявлятися відчуттям «наштовхування/впирання» на стінку під час статевих актів. Дослідження, проведене в межах програми сексуального здоров'я після раку у Південній Флориді, виявило, що приблизно у половини жінок, які отримують антиестрогенну терапію для лікування сексуальної дисфункції, спостерігається ВС, що робить статевий акт надзвичайно болючим або навіть неможливим [32].

Терапія ГУМС із ВС передбачає комплексний підхід, що включає застосування відповідного зволожувального засобу для атрофованої слизової оболонки у поєднанні з дилататорною терапією, що сприяє покращенню еластичності та забезпечує біологічний зворотний зв'язок під час вправ на розслаблення тазового дна [33-35]. Ефективність постійного використання вагінального розширювача (тричі на тиждень по десять хвилин за сеанс) була доведена в кількох дослідженнях [33-35]. Однак важливо зазначити, що прихильність пацієток до режиму застосування вагінального розширювача є низькою – лише половина з них продовжує його використання через шість місяців [36]. Це підкреслює необхідність додаткової підтримки та мотивації пацієток у дотриманні рекомендованого режиму лікування. Загалом комплексний підхід до лікування ВС та спазму леватора у пацієток із ГУМС вимагає індивідуалізованого підходу, що поєднує фармакологічні та нефармакологічні методи лікування, а також активну участь пацієнтки у процесі терапії.

Репродуктивне планування для пацієток із РГЗ

РГЗ є найпоширенішою злоякісною пухлиною серед жінок, причому приблизно 10% нових випадків діагностуються у жінок репродуктивного віку [41]. Враховуючи високу виживаність, яка досягає 90%, питання ЗФ та планування сім'ї набувають першорядного значення [42]. Багато жінок із діагнозом «рак» хочуть мати дітей, і неможливість реалізувати це бажання може викликати у них значний стрес.

Чинні клінічні настанови рекомендують консультування з питань фертильності та направлення на допоміжні репродуктивні технології (ДРТ) для всіх пацієток із ризиком безпліддя, пов'язаного з раком [43-45]. Однак загальний рівень використання цих можливостей залишається низьким.

Лікування РГЗ створює кілька унікальних викликів щодо ЗФ:

1. гонадотоксична хіміотерапія може призвести до передчасної оваріальної недостатності, причому ризик зростає з віком пацієнтки;
2. алкілюючі агенти мають високу гонадотоксичність, але багато інших препаратів також наражають на певний ризик [46];
3. для жінок із HR+ пухлинами необхідність ендокринної терапії протягом 5-10 років спричиняє репродуктивну перерву, що призводить до вікового зниження фертильності.

Стандартним підходом, спрямованим на ЗФ, є ДРТ – криоконсервація ембріонів і ооцитів [47]. Обидва методи передбачають стимуляцію яєчників, набір декількох фолікулів та вилучення ооцитів. Цей процес займає близько двох тижнів і потребує декількох візитів пацієнтки для моніторингу загального стану. Нещодавні досягнення в галузі ДРТ зробили ЗФ більш доступним для жінок із РГЗ:

1. протоколи випадкового старту дають змогу починати стимуляцію в будь-який момент менструального циклу [48];
2. послідовні цикли стимуляції яєчників можливі для пацієток, які можуть відкласти лікування [50];
3. допоміжні засоби, що знижують рівень естрогену (ІА або селективні модулятори естрогенових рецепторів), дають змогу проводити стимуляцію яєчників без значного підвищення рівня естрадіолу [51, 52].

Важливо зазначити, що проведення ЗФ може дещо відтермінувати початок лікування раку, але дослідження показують відсутність негативного впливу на виживаність без інвазивних захворювань та загальну виживаність протягом п'яти років [49]. Для жінок зі спадковими синдромами РГЗ ДРТ надають додаткову перевагу можливості проведення передімплантаційного генетичного тестування на моногенні дефекти (PGT-M) [53]. Крім того, існують дані про підвищений ризик зниження оваріального резерву (DOR) у носіїв *BRCA*, хоча цей зв'язок залишається суперечливим [54]. ДРТ дають змогу таким жінкам максимізувати свій репродуктивний потенціал.

Для жінок, яким ДРТ не підходять через обмежений час або медичні показання, існують альтернативні варіанти:

1. криоконсервація тканини яєчника може бути доцільною для жінок до 35 років [56-59];
 2. пригнічення яєчників агоністами гонадотропін-релізінг-гормону (ГнРГ) під час хіміотерапії може знизити ризик спричиненої хіміотерапією недостатності яєчників і покращити частоту настання вагітності після завершення лікування [60, 61].
- Сучасні дані свідчать, що вагітність після належного лікування РГЗ не погіршує онкологічні результати, навіть у випадках HR+ пухлин або у носіїв *BRCA* [62-66]. Дослідження POSITIVE показало, що переривання ендокринної терапії через 18-30 місяців для спроб зачаття не погіршувало короткострокові онкологічні результати у жінок із РГЗ I або II стадії [68].

Однак, незважаючи на значний прогрес, існують суттєві бар'єри:

1. недостатня психологічна підтримка та допомога в ухваленні рішень щодо ДРТ і виношування вагітності після лікування раку;
2. фінансовий доступ до ДРТ залишається значною перешкодою. Вартість одного циклу криоконсервації ооцитів становить в середньому 8 тис. доларів США, а криоконсервації ембріонів – 10 тис. доларів США, не враховуючи додаткових витрат [69];
3. лише 13 штатів США вимагають обов'язкового страхового покриття ДРТ, через що ці послуги недоступні для багатьох пацієток [69].

Для забезпечення цілісної, всебічної допомоги всім молодим жінкам із діагнозом РГЗ необхідно усунути ці бар'єри. Це дасть змогу пацієнткам, які перенесли РГЗ, мати можливість створювати свої сім'ї, незважаючи на потенційний вплив захворювання та його лікування на фертильність.

Здоров'я кісткової тканини у жінок із РГЗ

Швидкість втрати кісткової тканини у жінок збільшується з віком, водночас дефіцит естрогену є основною причиною цього процесу [70]. Ендокринна терапія, яка застосовується у жінок із РГЗ і в пре-, і в постменопаузі, призводить до дефіциту естрогену, що прискорює зниження оборотності кісткової тканини. А це спричиняє зниження мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) та підвищений ризик переломів [71].

У жінок у пременопаузі всі доступні варіанти ад'ювантного ендокринного лікування (тамоксифен, тамоксифен плюс ЗГТ, ІА плюс ЗГТ) призводять до збільшення втрати кісткової маси [72-74]. Найбільше погіршення стану кісткової тканини, із щорічною втратою МЩКТ до 11%, спостерігається при застосуванні ІА плюс ЗГТ. Прийом тамоксифену до менопаузи асоціюється зі зниженням МЩКТ до 2% на рік [70]. Ефект цих препаратів зберігається навіть після припинення лікування, що призводить до збільшення частки пацієнтів з остеопенією та остеопорозом.

Вплив втрати кісткової маси на ризик переломів у жінок, які отримують естрогенну супресію, недостатньо вивчений. Австрійська дослідницька група з вивчення РГЗ та раку товстої кишки (ABCSCG-12) повідомила про схожу частоту переломів у пацієток, які отримували ЗГТ плюс ІА або тамоксифен [73]. Однак результати дослідження тамоксифену та екземестану (TEXT) і дослідження пригнічення функції яєчників (SOFT) показали більшу кількість переломів під час ад'ювантної ендокринної терапії з пригніченням функції яєчників (ПФЯ) плюс ІА (7,7%) порівняно з ПФЯ плюс тамоксифен (6,0%) або лише тамоксифеном (5,3%) [75].

У жінок у постменопаузальному періоді ІА асоціюються з більшою кістковою резорбцією, втратою кісткової маси та ризиком переломів порівняно з тамоксифеном [70]. У двох великих метааналізах повідомлялося про 47% (відносний ризик [ВР] 1,47; 95% довірчий інтервал [ДІ] від 1,34 до 1,61) [76] та 35% (ВР 1,35; 95% ДІ 1,21-1,51) [77] вищого ризику переломів при застосуванні ІА, ніж при застосуванні тамоксифену. Застосування ІА понад п'ять років ще більше підвищує ризик переломів. У нещодавньому метааналізі тривале застосування ІА було пов'язане із 34% (ВР 1,34; 95% ДІ 1,16-1,55) вищого ризику переломів порівняно з плацебо або відсутністю лікування [78].

Враховуючи значний вплив ад'ювантної ендокринної терапії на стан кісткової тканини, всіх пацієнтів потрібно чітко поінформувати про ризик втрати кісткової маси та переломів перед початком лікування [79]. Оптимальне управління здоров'ям кісткової тканини в цих умовах включає належне оцінювання інших факторів ризику розвитку остеопорозу та МЩКТ пацієнта за допомогою подвійної рентгенівської абсорбціометрії [80-82] на початковому етапі та під час ад'ювантної ендокринної терапії (рис. 2).

Продовження на стор. 18.

Комплексне управління здоров'ям кісток при раку грудної залози: від профілактики до лікування

Продовження. Початок на стор. 16.

Профілактика та лікування втрати кісткової маси

Хоча існує обмежена кількість доказів щодо впливу кальцію, вітаміну D та фізичних вправ на здоров'я кісток у пацієнтів із РГЗ, збагачена кальцієм дієта, помірні фізичні навантаження, вправи з обтяженням і вживання вітаміну D рекомендовані всім пацієнткам, що отримують лікування, яке може негативно вплинути на здоров'я кісток, наприклад, ад'ювантну ендокринну терапію [79].

Кістковоомозкові препарати, такі як бісфосфонати та деносумаб, є найбільш перевіреною та широко застосовуваною фармакологічною стратегією протидії втраті кісткової маси в клінічній практиці. Ці препарати інгібують резорбцію кісткової тканини за допомогою різних механізмів дії. Остеокласти поглинають бісфосфонати шляхом ендцитозу під час резорбції кісткової тканини, що призводить до загибелі клітин через цитотоксичний ефект для сполук, що не містять азоту (наприклад, клодронат) або прямиї апоптотичний ефект для азотовмісних агентів (наприклад, золедронові кислота, ібандронат та памідронат). Деносумаб – це моноклональне антитіло, що зв'язує рецептор активатора ліганду ядерного фактора каппа В (RANKL), яке інгібує зв'язування RANK із подальшим пригніченням резорбції кісткової тканини [79].

У жінок у пременопаузі, які отримують ЗГТ плюс ІА, порівняно з тамоксифеном з або без ЗГТ, внутрішньовенне введення золедронові кислоти (4 мг кожні три-шість місяців) є єдиним кісткомодифікуючим препаратом (Bone-Targeting Agents, BTAs), ефективним для запобігання втраті МЩКТ, за даними кількох рандомізованих досліджень [73, 83, 85]. До того ж її застосування асоціюється зі зниженням ризику переломів [85]. На сьогоднішній день в жодному рандомізованому дослідженні не вивчалось застосування пероральних бісфосфонатів або деносумабу у жінок в пременопаузі, які отримують ад'ювантну ендокринну терапію.

Що стосується пацієнток у постменопаузі, які отримують ІА, кілька рандомізованих досліджень продемонстрували користь і бісфосфонатів (внутрішньовенних або пероральних препаратів), і деносумабу в запобіганні втраті кісткової маси, тоді як щодо їхнього впливу на зниження ризику переломів існують більш обмежені докази [84, 86, 95]. Схеми дозування для пацієнток, які отримують естрогенну супресію, подібні до тих, що застосовуються для лікування остеопорозу в жінок у постменопаузі [88].

Незалежно від віку та МЩКТ на початку лікування, найпереконливіші докази на користь застосування деносумабу (60 мг раз на шість місяців з адекватним доповненням кальцію та вітаміну D) стосуються жінок у постменопаузі, які отримують ІА. Дослідження показали майже 50% зниження ризику переломів і у пацієнток з початковим рівнем T-score -1 або вищим (n = 1,872; ВР 0,44; 95% ДІ 0,31-0,64), і з показником T-score меншим за -1 (n = 1 548; ВР 0,57; 95% ДІ 0,40-0,82) [86].

Протиракова дія BTAs та практичне застосування у пацієнток із РГЗ

Дослідження BTAs як потенційної протипухлинної терапії ґрунтується на встановленій ролі кісткового мікрооточення у розвитку метастазів [89]. Однак

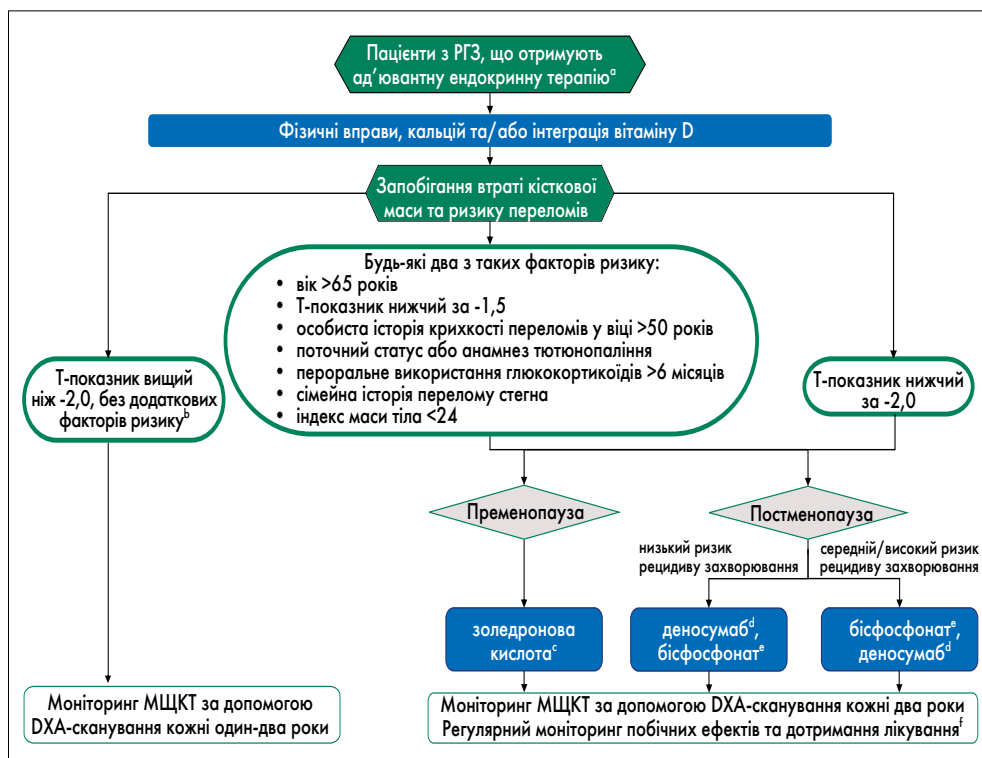


Рис. 2. Алгоритм управління здоров'ям кісток у жінок, що отримують ад'ювантну ендокринну терапію при РГЗ (адаптовано Coleman R. et al. (2020) [79])

Примітки:

^a Алгоритм включає застосування ІА, терапію пригнічення функції яєчників/оофоректомію (з тамоксифеном або ІА), а також монотерапію тамоксифеном у пацієнток у пременопаузі.

^b Оцінювання стану кісткової тканини здійснюється за допомогою двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (DXA), що дає змогу відстежувати зміни МЩКТ пацієнток з використанням Т-показника. Цей показник категоризує пацієнток на основі стандартних відхилень від середньої МЩКТ здорової молодшої жінки. Загалом втрата 10% МЩКТ еквівалентна зниженню Т-показника на одне стандартне відхилення і може підвищити ризик переломів у 2,6 рази. Для оцінювання слід використовувати найнижчий Т-показник, отриманий при вимірюванні в ділянці хребта та стегна.

^c Рекомендовані схеми лікування золедронові кислотою: 4 мг внутрішньовенно кожні шість місяців.

^d Рекомендовані схеми лікування деносумабом: 60 мг підшкірно кожні шість місяців. Після завершення терапії деносумабом слід застосовувати бісфосфонати для запобігання ефекту рецидиву остеопорозу.

^e Альтернативні схеми: внутрішньовенне введення золедронові кислоти кожні шість місяців, щотижневий пероральний прийом ібандронату чи ризедронату або щоденний пероральний прийом ібандронату протягом усього періоду ендокринного лікування чи до п'яти років.

^f Для запобігання можливого остеонекрозу щелепи рекомендовані регулярний догляд за зубами та увага до здоров'я ротової порожнини.

ефективність цих препаратів різниться залежно від менопаузального статусу пацієнток та типу BTAs.

У жінок у пременопаузі застосування бісфосфонатів як протиракового засобу залишається суперечливим. Наразі немає даних рандомізованих досліджень, які б підтримували застосування деносумабу в цій популяції [90-93]. Дослідження ABCSG-12 і НОВОЕ повідомили про користь додавання золедронові кислоти до ПФЯ як допоміжної ендокринної терапії [91, 93]. Натомість дослідження AZURE не виявило користі від додавання золедронові кислоти до ендокринної терапії у жінок у пременопаузі [92]. Метааналіз групи дослідників ранніх стадій РГЗ (ЕВСТСГ) серед 4 616 жінок віком до 45 років не виявив жодних переваг бісфосфонатів щодо кісткових рецидивів (ВР 1,00; 95% ДІ 0,79-1,26) [94].

У жінок у постменопаузі численні рандомізовані дослідження мали на меті визначити потенційний протираковий ефект ад'ювантних пероральних або внутрішньовенних бісфосфонатів [84, 90, 92, 95-97]. Метааналіз ЕВСТСГ показав, що застосування бісфосфонатів значно знижувало ризик рецидивів раку кісток (ВР 0,83; 95% ДІ 0,73-0,94) та смертність від РГЗ (ВР 0,91; 95% ДІ 0,83-0,99) [94]. Серед різних бісфосфонатів подібну користь спостерігали для клодронату (n = 5 053), золедронові кислоти (n = 9 290) та ібандронату (n = 3 072), тоді як у меншій групі перорального памідронату (n = 953) очевидного ефекту не було виявлено. Позитивний ефект бісфосфонатів спостерігався при всіх підтипах РГЗ [94].

Дослідження SWOG S0307 не виявило різниці в результатах лікування між трьома різними бісфосфонатами, які приймали протягом трьох років: пероральним ібандронатом (50 мг на добу), пероральним клодронатом (1 600 мг на добу) або внутрішньовенною золедронові кислотою (вводили щомісяця протягом пів року, а потім кожні три місяці) [97].

Що стосується деносумабу, існують суперечливі дані щодо його протиракової дії. Дослідження ABCSG-18 показало потенційний позитивний ефект переважно щодо безрецидивної виживаності [86, 95], однак дослідження D-CARE, в якому брали участь пацієнтки з високим ризиком РГЗ на ранніх стадіях, не виявило жодного ефекту [96].

Практичне застосування та перспективи BTAs

У пацієнток, які отримують ендокринну терапію, належна підтримка здоров'я кісткової тканини є критично важливим компонентом догляду за виживанням [99]. Під час їхнього консультування слід враховувати не лише профілактику втрати кісткової тканини, спричиненої лікуванням, але й зниження ризику рецидиву. Необхідно обговорити доступні типи і схеми дозування BTAs, а також їхні профілі токсичності включно із безпекою для нирок і ризиком остеонекрозу щелепи.

Остеонекроз щелепи є рідкісним явищем при застосуванні пероральних бісфосфонатів або деносумабу для запобігання втраті кісткової тканини при три- та шестимісячних схемах лікування порівняно з більш інтенсивним лікуванням у пацієнток із метастазами в кістках [100]. В основних дослідженнях частота остеонекрозу щелепи коливалася від 0,1% при застосуванні клодронату, ібандронату або шестимісячного курсу золедронові кислоти [91, 97, 101] до приблизно 2-5% при більш інтенсивних схемах лікування золедронові кислотою або деносумабом [96, 102].

Виведення бісфосфонатів відбувається через нирки, і пероральні, і внутрішньовенні препарати мають застереження або протипоказання щодо їхнього застосування у пацієнток зі зниженою функцією нирок. Однак при застосуванні відповідно до характеристик препарату бісфосфонати не продемонстрували додаткової ниркової токсичності навіть у літніх пацієнток [103, 104].

Слід зазначити, що після відміни деносумабу спостерігався рецидивний остеоліз [105]. Хоча його патофізіологія залишається невизначеною, неактивні попередники остеокластів можуть накопичуватися в кістках під час лікування деносумабом і швидко реактивуватися після відміни препарату [105]. Невеликі серії досліджень свідчать, що призначення золедронові кислоти у вигляді двох доз (через 6 та 12 місяців після останньої ін'єкції деносумабу) може допомогти запобігти виникненню ефекту рецидиву та підвищеному ризику переломів [106].

Майбутні дослідження в цій галузі мають краще враховувати вплив інших потенційних факторів ризику, пов'язаних із РГЗ, включно із профілями безпеки для кісток при застосуванні нових таргетних препаратів у поєднанні з ендокринною терапією. Уточнена стратифікація ризику могла б краще інформувати клінічні настанови. У зв'язку із цим біомаркери кісткового обороту і нові технології візуалізації (такі як периферична кількісна комп'ютерна томографія з високою роздільною здатністю) слід оцінювати надалі [107].

Анаболічні кісткові препарати не схвалені для використання в цій ситуації через побоювання щодо можливої стимуляції розвитку раку та підвищеного ризику рецидиву [99]. Отже, наразі бісфосфонати та деносумаб є єдиними BTAs, що застосовуються в клінічній практиці для пацієнток, які отримують ад'ювантну ендокринну терапію. Поточні дослідження спрямовані на оцінювання потенційного профілактичного ефекту інгібування RANK/RANKL за допомогою деносумабу у здорових носіїв із патогенним варіантом генів *BRCA* в зародковій лінії (ClinicalTrials.gov ідентифікатор: NCT04711109).

Висновок

Пацієнтки з ранніми стадіями HR+ РГЗ, які повідомляють про серйозні побічні ефекти від ендокринної терапії, у п'ять разів частіше припиняють приймати призначені їм ліки, а 70% із них передчасно припиняють лікування до п'яти років [108, 109]. Більш ефективне вирішення цих проблем ЯЖ включно із симптомами менопаузи, сексуальними розладами, ЗФ та підтримкою здоров'я кісток може покращити прихильність до лікування, а отже, і онкологічні результати.

Реферативний огляд Lambertini M., Arecco L., Woodard T.L. et al. (2023) Advances in the Management of Menopausal Symptoms, Fertility Preservation, and Bone Health for Women With Breast Cancer on Endocrine Therapy. Am Soc Clin Oncol Educ Book. May;43:e390442. doi: 10.1200/EDBK_390442.

Підготувала Анна Хиць

Українці долучилися до найбільшого благодійного забігу Race for the Cure® на підтримку жінок із раком молочної залози



29 вересня в Національному комплексі «Експоцентр України»/ Urban Park відбувся великий «рожевий» забіг для збору коштів на закупівлю препаратів для лікування раку молочної залози. Забіг організував Фонд підтримки дорослих онкопациєнтів Inspiration family, що є офіційним представником забігів Race for the Cure® в Україні. Мета – зібрати 2,5 мільйона гривень на ліки для жінок із раком молочної залози, що не відшкодовуються державою.



Рак молочної залози – найпоширеніший вид раку в жінок не лише в Україні (щороку реєструють близько 14 тисяч випадків), а й у світі.

Директорка фонду Inspiration Family Анна Узлова:

«Race for the Cure® – це насамперед про єдність, підтримку і небайдужість, а не про спортивні досягнення. Тут кожен крок важливий, адже на «фініші» ми повинні зібрати потрібну суму на ліки. На жаль, після повномасштабного вторгнення люди стали менше дбати про своє здоров'я. Це і психологічний, і фінансовий фактор, і недоступність дорогих ліків, що особливо потрібні при раку грудей III-IV стадій. Сьогодні кожна четверта жінка, якій діагностують рак молочної залози, потребує такого лікування, а витрати на нього не відшкодовуються державою. Із цим фінансовим навантаженням важко впоратися самотужки, і саме тому ми збираємо кошти на купівлю цих ліків».



✓ Реєстрація на забіг 29.09 у Києві:
<https://www.raceforthecure.eu/uk/Races/Race/Id/30>

Офлайн у будь-якому іншому місті України чи світу

Якщо ви не змогли відвідати забіг у Києві 29.09.2024, але хочете долучитися в інший час, в іншому місті або країні – реєструйтеся та проходите дистанцію будь-де у будь-яку дату протягом жовтня.

✓ *Адвокація прав пацієнтів*
Представлення інтересів дорослих онкопациєнтів на державному та міжнародному рівні.

✓ *Розширення доступу до лікування*
Збір коштів на закупівлю ліків та діагностики, які не відшкодовуються державою. Програму реалізовано через проєкт на базі Національного інституту раку.

✓ *Емоційна підтримка*
Проведення заходів на підтримку онкопациєнтів у період лікування та після нього. Таким проєктом є **Goodbye hair**.



Анна Узлова

Race for the Cure® має також ширшу мету: підвищити обізнаність суспільства про рак молочної залози, нагадати про важливістьчасного виявлення хвороби на ранніх стадіях, а також підтримати тих, хто залишився зі своїм діагнозом наодинці. Коли ми вдягаємо рожевий одяг чи вплітаємо у волосся рожеву стрічку та виходимо на забіг, ми нагадуємо про усіх людей з історією раку. Саме тому ми починаємо готуватися до нового забігу, щойно закінчується попередній, і раді, що можемо бути частиною великого європейського руху, який підтримують 24 країни».

Минулорічний забіг об'єднав 502 людини, а ще 40 учасників долучилися в інших містах України. Бігуни за кордоном також не лишилися осторонь: 90 людей пройшли свої дистанції в Німеччині, Польщі, США, Іспанії, Англії та інших країнах світу.

Як долучитись до забігу

Офлайн у Києві

Локація (старт і фініш):
НК «Експоцентр України» (колишня ВДНГ), Urban Park за адресою: проспект Академіка Глушкова, 1, Київ, Україна.



✓ Реєстрація на онлайн-забіг:
<https://www.raceforthecure.eu/uk/Races/Race/Id/53>

Підтримати донатом

Будь-хто може підтримати великий збір фінансово та задонатити комфортну суму.

Inspiration Family – це благодійний фонд підтримки дорослих онкопациєнтів, який створили п'ять жінок, що мають власну історію раку.

Програми фонду:

✓ *Інформаційна підтримка*

Інформування онкопациєнтів щодо можливостей отримання безоплатних послуг та лікування в Україні, а також продовження лікування за кордоном.

✓ *Канцеросвіта*

Фонд розповідає про рак доступно, послуговуючись науковими фактами, аби змінити ставлення до онкопациєнтів та допомогти їм подолати страх перед хворобою.



- 8:00 – початок реєстрації.
- 11:00 – старт.
- Пропоновані активності та дистанції:
 - біг на 2 або 5 км;
 - скандинавська ходьба 2 км;
 - пройти пішки 2 км.
- Реєстраційний внесок становить 20 євро.

Перші 500 учасників автоматично отримують футболки. Рожеві – для людей, що мають історію раку грудей. Білі – для решти учасників (сім'я, друзі, лікарі, група підтримки). Ви також можете вдягнути футболку з минулорічного забігу. Для цього під час реєстрації оберіть опцію «Я використаю свою торішню футболку».



Інформаційна довідка

Етична комунікація на тему дорослої онкології важлива!

Неправильно говорити «онкохворий», «раковий хворий», «онкоодужуючий» (ми забуваємо, що є ще пацієнти на паліативному лікуванні), «хворий раком», «онкоінвалід», «онкохворий пацієнт», «страшна хвороба», «тяжкий недуг».

Важливо бачити насамперед людину, а не хворобу. Тут працює правило «person first language».

Правильно говорити «людина з онкологічним діагнозом», «людина з (назвати діагноз)», «онкопациєнт».

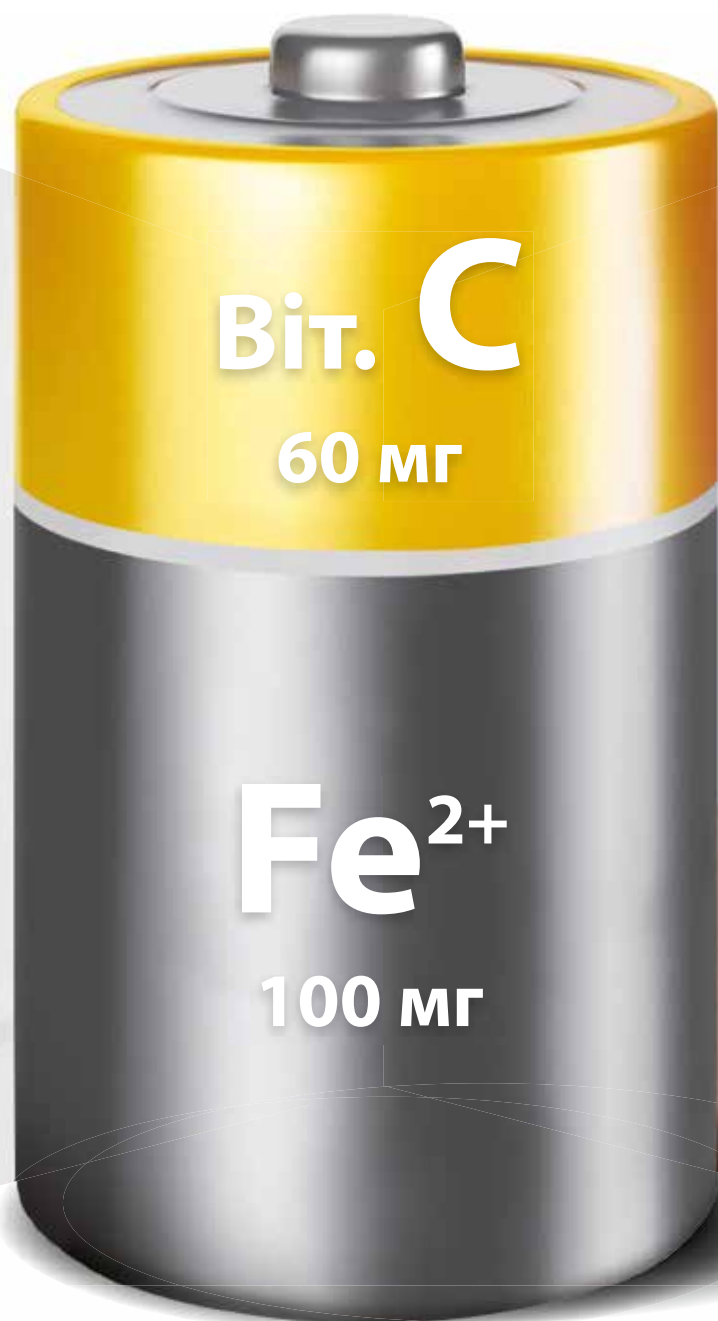
Щоб не образити чи принизити, замість «хворий» краще вживати слово «пацієнт», якщо мова про людину, яка зараз проходить лікування. Так само некоректним є вживання слів «сліпий», «глухий», «німий» щодо людей із порушеннями зору, слуху та тих, що спілкуються за допомогою альтернативних засобів комунікації.



Сорбіфер Дурулес



Заліза сульфат / **кислота аскорбінова**



ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ.

Склад: 1 таблетка містить: 320 мг заліза сульфату безводного (що відповідає 100 мг заліза двовалентного), 60 мг кислоти аскорбінової; **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою, з модифікованим вивільненням. **Показання:** профілактика і лікування залізодефіцитної анемії. **Протипоказання:** підвищена чутливість до будь-якого компоненту препарату, стеноз стравоходу, дивертикул кишечника, кишкова непрохідність та інші. **Побічні реакції.** Можуть виникати порушення з боку травного тракту: нудота, діарея, запор, біль у шлунку. Можливі алергічні реакції. Код АТХ В03А Е10. **Р.П.** № UA/0498/01/01. **Умови відпуску.** За рецептом. **Виробник:** ЗАТ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД ЕГІС, Угорщина. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. **Контакти представника виробника в Україні:** 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38. UA_SORB_24/25_1C_7



Залізодефіцитна анемія: патофізіологія, оцінка, практичне ведення

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визнала залізодефіцитну анемію (ЗДА) найпоширенішим аліментарним дефіцитом у світі, що вражає 30% населення [1]. Лікування пацієнтів із ЗДА має бути спрямоване на поповнення запасів заліза та нормалізацію рівня гемоглобіну. Доведено, що це покращує якість життя, знижує захворюваність та поліпшує прогноз при хронічних захворюваннях. Дефіцит заліза є поширеним явищем при багатьох патологічних станах, особливо при онкологічних захворюваннях. У пацієнтів з онкопатологією ЗДА може бути спричинена різними факторами включно із хронічною крововтратою, порушенням всмоктування заліза, недостатнім надходженням заліза з їжею, а також впливом протипухлинної терапії.

Залізодефіцитна анемія зазвичай виникає у дітей та жінок, але і дорослі чоловіки також схильні до неї залежно від соціально-економічного статусу та стану здоров'я [2]. Найчастіше причинами ЗДА є шлунково-кишкові кровотечі та менструації у жінок, але недостатнє надходження заліза з їжею та порушення його абсорбції також мають значення [3].

Залізо необхідне для різноманітних клітинних функцій включно із ферментативними процесами, синтезом ДНК, транспортом кисню та мітохондріальним енергозабезпеченням [4, 5]. Відповідно симптоми ЗДА можуть бути різноманітними. Задишка, втома, серцебиття, тахікардія та стенокардія виникають також внаслідок зниження рівня кисню в крові. Результуюча гіпоксемія може викликати компенсаторне зниження кровообігу в кишечнику, що призводить до порушень моторики, мальабсорбції, нудоти, втрати ваги та болю в животі. Центральна гіпоксія здатна спричинити головні болі, запаморочення, а також когнітивні порушення.

Позаяк ЗДА значно впливає на якість життя [9], її лікування покращує ситуацію незалежно від основної причини анемії, що демонструють останні дані [8, 10].

Патофізіологія

Залізо є незамінним елементом, контроль якого в організмі здійснюється переважно через надходження з їжею, кишкову абсорбцію та рециркуляцію [12]. Залізо, що надходить з їжею, існує у двох формах: гемове та негемове. Гемове залізо легко засвоюється і міститься в гемоглобіні та міоглобіні тваринного м'яса, птиці та риби. Негемове залізо переважно наявне в рослинній їжі, але

засвоюється не так легко. Сполуки, такі як фітати, оксалати, поліфеноли та таніни, що містяться в рослинах, зменшують засвоєння негемового заліза, як і деякі лікарські засоби, наприклад, інгібітори протонної помпи [13, 14]. Натомість аскорбінова кислота сприяє абсорбції заліза [15]. Здоровий раціон щодня забезпечує приблизно 5-15 мг елементарного заліза та 1-5 мг гемового заліза, хоча лише 1-2 мг в кінцевому підсумку абсорбуються в кишечнику, переважно в дванадцятипалій кишці та проксимальному відділі тонкої кишки [16].

Оцінка та діагностика

ВООЗ визначає анемію як рівень гемоглобіну в крові нижчий 130 г/л у чоловіків і 120 г/л у жінок [1]. При ізольованому дефіциті заліза рівень феритину в сироватці крові має бути нижчий 30 мкг/л [17]. Однак феритин є білком гострої фази і може підвищуватися при запаленні [18]. Отже, якщо є ознаки супутнього запалення, наприклад, підвищений рівень С-реактивного білка, феритин менший 100 мкг/л свідчить про ЗДА [19]. Трансферин, транспортер заліза, зазвичай підвищений; однак він є негативним білком гострої фази і тому може бути нормальним або зниженим при хронічних запальних станах [20]. Сироваткове залізо та насичення трансферину залізом (TSAT) будуть зниженими, причому TSAT менше 20% є необхідним для діагностики ЗДА [17]. Детальний перелік діагностичних критеріїв ЗДА наведено в таблиці 1.

Лікування

Пацієнтів із ЗДА слід лікувати з метою поповнення запасів заліза та нормалізації рівня гемоглобіну. Доведено, що це покращує якість життя, знижує захворюваність, поліпшує прогноз при хронічних захворюваннях та результати вагітності [22]. Поповнення запасів заліза може відбуватися трьома шляхами: пероральне застосування препаратів заліза, парентеральне введення та трансфузія еритроцитарної маси. Кожен шлях має свої переваги та обмеження, які будуть детально розглянуті нижче.

Традиційні пероральні препарати заліза

Британське товариство гастроентерологів рекомендує препарати двовалентного заліза, зокрема сульфат заліза, як терапію першої лінії для поповнення запасів заліза, оскільки вони недорогі, мають гарну біодоступність, наявні в різних лікарських формах і доведено ефективно поповнюють запаси заліза та коригують анемію [11]. Доводові дози елементарного заліза не мають перевищувати 100 мг/день, оскільки організм може засвоювати лише 10-20 мг заліза на день [26]. Слід зазначити, що 200 мг сульфату заліза еквівалентні 65 мг елементарного заліза [27].

Супутні захворювання

ЗДА виникає при багатьох хронічних запальних станах включно із застійною серцевою недостатністю, хронічною хворобою нирок, запальними захворюваннями кишечника, онкологічною патологією та ін. (табл. 2). Ситуацію ускладнює те, що симптоми, такі як втома, часто спостерігаються при цих станах і можуть імітувати або бути помилково визнані за симптоми ЗДА. Як наслідок, лікування ЗДА часто залишається поза увагою.

Нелікована ЗДА може мати більш серйозні наслідки при цих станах, викликаючи загострення основного захворювання [6].

Злоякісні новоутворення

ЗДА пов'язана з багатьма видами раку включно із шлунково-кишковими (колоноректальний, підшлункової залози, стравоходу, шлунка), легеневидами, сечостатевидами (шийки матки, передміхурової залози, яєчка), молочною залозою та гематологічними (лімфома, лейкемія, міелома) [71]. У пацієнтів онкологічного профілю дефіцит заліза пов'язаний із втомою та слабкістю незалежно від наявності анемії [66]. Дефіцит заліза може часто виникати внаслідок анемії, викликаній хіміотерапією, та анемії хронічних захворювань [66].

Ключова мета лікування ЗДА у пацієнтів онкологічного профілю полягає в покращенні якості життя та зменшенні залежності від переливань крові, які часто пов'язані з подальшими поліорганими ускладненнями.

ЗДА в хірургії

Зростає обсяг доказів щодо впливу дефіциту заліза на захворюваність і смертність в періопераційному періоді. Нещодавно опубліковані національні рекомендації пропонують виявляти та лікувати ЗДА до і після операції [75], чи то за допомогою перорального, чи то внутрішньовенного введення заліза. Внутрішньовенне залізо рекомендоване для тих, хто не може переносити пероральне залізо, має функціональний дефіцит заліза і в кого хірургічні процедури близькі за часом до встановлення діагнозу ЗДА [75].

Отже, ЗДА залишається найпоширенішим аліментарним дефіцитом у світі. Особливу увагу слід приділяти ЗДА у пацієнтів онкологічного профілю, оскільки дефіцит заліза часто ускладнює перебіг основного захворювання, погіршує якість життя та може негативно впливати на ефективність протипухлинної терапії.

Реферативний огляд Kumar A., Sharma E., Marley A. et al. (2022) Iron deficiency anaemia: pathophysiology, assessment, practical management. *BMJ Open Gastroenterol.* Jan 9(1): e000759. doi: 10.1136/bmjgast-2021-000759.

Довідка ЗУ

Сорбіфер Дурулес – це комбінований препарат для лікування та профілактики залізодефіцитної анемії. Його активними компонентами є сульфат заліза (320 мг, що відповідає 100 мг двовалентного заліза) та аскорбінова кислота (60 мг) в кожній таблетці. Ключовою особливістю препарату є поєднання заліза з аскорбіновою кислотою, що має низку важливих переваг:

- підвищена абсорбція: аскорбінова кислота значно покращує всмоктування заліза в кишечнику;
- синергічна дія: вітамін С бере участь в окисно-відновних процесах організму, доповнюючи ефекти заліза;
- відновлення заліза: аскорбінова кислота сприяє відновленню Fe(III) до Fe(II), що покращує засвоєння заліза;
- захист від окислення: вітамін С захищає залізо від окислення в шлунково-кишковому тракті.

Сорбіфер Дурулес має форму таблеток із модифікованим вивільненням, що забезпечує поступове вивільнення заліза протягом шести годин. Це знижує ризик подразнення кишкового епітелію та покращує переносимість препарату. Препарат показаний для лікування та профілактики залізодефіцитної анемії у дорослих та дітей старших 12 років включно із вагітними та жінками, які годують груддю.

Підготувала **Анна Сочнева**

Сироваткові маркери	Діагностика ЗДА
Гемоглобін	<130 г/л у чоловіків
<120 г/л у жінок	
<110 г/л при вагітності	
Феритин*	<30 мкг/л за відсутності запалення
<100 мкг/л при запаленні	
Трансферин [†]	Підвищений
Загальна залізов'язуюча здатність	Підвищена
Залізо	Знижене
Насичення трансферину	<20%
Середній об'єм еритроцитів	Низький

*Є позитивним білком гострої фази і може бути підвищеним при запальних станах. [†]Є негативним білком гострої фази і може бути нормальним або зниженим при запальних станах.

Фон	Причина ЗДА	Причина втрати крові	Рекомендований шлях відновлення заліза
Застійна серцева недостатність	Погане харчування		
Зменшення абсорбції в ШКТ	Використання антитромбоцитарних та/або антикоагулянтних препаратів	Внутрішньовенно	
Хронічна хвороба нирок		Діаліз та часті забори крові	Внутрішньовенно
Запальні захворювання кишечника		Хронічно запалений та виразковий кишечник	Внутрішньовенно
Літні люди		Медикаменти (антитромбоцитарні, антикоагулянти, протизапальні, антидепресанти)	Перорально
Злоякісні новоутворення	Погане харчування		
Втрата здорових кров'яних клітин			
Пшкодження кісткового мозку	Кровоточива пухлина	Внутрішньовенно	
Хірургічне втручання	Залежить від причини для хірургічного втручання	Надмірна кровотеча до та/або після операції	Внутрішньовенно або перорально
Вагітність	Погане харчування		
Підвищені потреби в залізі для матері та плода	–	Внутрішньовенно або перорально	

Застосування канабісу та канабіноїдів у дорослих, хворих на рак: гайдлайн ASCO



Медичний канабіс набуває дедалі більшого значення в онкологічній практиці, хоча його застосування досі дискусійне і потребує подальших досліджень. Епідеміологічні дані свідчать, що від 20% до 40% онкологічних пацієнтів мають досвід використання канабісу. Потенційні показання для його застосування в онкології включають лікування симптомів, пов'язаних із раком та побічними ефектами лікування, такими як нудота, блювання, біль, втрата апетиту, безсоння та тривожність. Гайдлайн Американського товариства клінічної онкології (ASCO) 2024 р. пропонує обережний підхід до застосування канабісу, рекомендуючи його лише в певних випадках. Крім того, канабіс може взаємодіяти з деякими препаратами, які використовують в онкології, що потребує додаткової уваги під час його застосування.

Канабіс є рослинною сировиною, необхідною для виробництва марихуани в медичних цілях. Його фармакологічна дія характеризується здатністю впливати на свідомість, викликаючи такі ефекти, як ейфорія, релаксація, посилення сенсорного сприйняття та дезорієнтація. Дослідження в цій галузі зосереджені переважно на вивченні двох основних канабіноїдів: тетрагідроканабінолу (THC) та канабідіолу (CBD).

Медичний канабіс класифікується не як лікарський засіб, а як препарат рослинного походження, що застосовується з терапевтичною метою, часто відповідно до клінічних рекомендацій. Рецептори до канабіноїдів розташовані в центральній і периферичній нервовій системі, імунних клітинах та інших тканинах організму. Канабіноїди поділяються на ендогенні, фітоканабіноїди та синтетичні аналоги (наприклад, дронабінол, набілон), які беруть участь у підтримці гомеостазу організму.

Згідно з епідеміологічними дослідженнями, від 20% до 40% онкологічних пацієнтів мають досвід застосування канабісу. Нещодавнє клінічне дослідження, проведене в Національному інституті раку (n = 267), виявило, що побічні ефекти у пацієнтів з онкологічними захворюваннями, які вживали канабіс, були більш вираженими порівняно з контрольною групою.

Основними показаннями для застосування медичного канабісу вважаються потенційний протипухлинний ефект, знеболювання, купірування нудоти та блювання, корекція порушень сну, зниження тривожності та стимуляція апетиту. Ключові напрями застосування канабісу та канабіноїдів включають менеджмент побічних ефектів терапії, протипухлинне лікування та модуляцію свідомості.

Соціологічні дослідження свідчать, що лікарі часто рекомендують медичний канабіс на основі особистого досвіду, а не з огляду на клінічні рекомендації. Це пов'язано з недостатньою освітою фахівців у цій сфері. З метою стандартизації підходів до застосування канабісу та канабіноїдів ASCO розробило відповідні клінічні рекомендації, засновані на науково обґрунтованих даних. Резюме рекомендацій наведено в таблиці 1.

Ключові рекомендації

Гайдлайн ASCO пропонує рекомендації щодо комунікації лікарів та пацієнтів із приводу застосування канабісу/канабіноїдів.

Рекомендація 1.1

Система охорони здоров'я у співпраці з лікарями має пропонувати об'єктивні, доказові ресурси, що містять інформацію щодо застосування канабісу/канабіноїдів для підсилення комплаєнсу, ухвалення обґрунтованих рішень та систематичного догляду

Рекомендація 1.2

З огляду на високу поширеність вживання канабісу та/або канабіноїдів серед дорослих, хворих на рак, клініцистам треба регулярно й без осуду запитувати їх про вживання канабісу (або розгляд вживання) і/або направляти на лікування чи до відповідних ресурсів. Клініцистам слід залишатися чутливими до непропорційного впливу положень щодо канабісу на маргіналізовані спільноти та намагатися уникати упереджень, пов'язаних не лише із расовими, етнічними та соціально-економічними упередженнями, а й пов'язаними із канабісом, у клінічних обговореннях канабісу та/або канабіноїдів.

Рекомендація 1.3

У разі вживання дорослими пацієнтами з раком канабісу/канабіноїдів за межами доказових показників та клінічних рекомендацій, клініцисти мають пояснити його мету, провести навчання та зменшити потенційну шкоду вживання.

Пряма дія канабісу/канабіноїдів на лікування раку в дорослих.

Рекомендація 2.1

Клініцистам не варто рекомендувати застосування канабісу/канабіноїдів для посилення протипухлинної дії, якщо це не вказано в клінічних дослідженнях.

Рекомендація 2.2

Клініцисти не мають рекомендувати застосування канабісу/канабіноїдів замість протипухлинних препаратів.

Таке застосування може бути причиною виникнення клінічних (втома, плутана свідомість, загострення відчуттів) і фінансових наслідків без достатньої клінічної доказової бази переваг.

Експертна група не однастайна щодо застосування канабісу/канабіноїдів як протипухлинної терапії. Інформація щодо канабісу/канабіноїдів досить поширена в інтернеті, однак вона часто не підтверджується науковою доказовою базою. Така дезінформація може призвести до нереалістичних очікувань щодо ефективності та безпеки лікування. Справді, спостерігається десятикратне збільшення запитів пошуку застосування канабісу та канабіноїдів як альтернативного лікування раку. Проте у соціальних мережах також є значна кількість статей, які заперечують міфи щодо застосування канабісу/канабіноїдів як протипухлинної терапії. Крім того, під час огляду 77 наукових випадків такого застосування 80% із них мали слабку доказову базу. Ці проблеми вказують на необхідність високоякісних клінічних досліджень щодо застосування канабісу/канабіноїдів перед тим, як впроваджувати такі препарати як основне лікування раку.

Питанням залишається поєднання застосування канабісу/канабіноїдів із протипухлинною імунотерапією. Так,

механізм дії імунотерапії, що достатньо добре вивчений, полягає в активації імунної системи та її здатності розпізнавати й атакувати ракові клітини. Імунотерапія має високі показники ефективності в лікуванні раку, а також у разі метастазування. Проте ефективність часто обмежена через місцеву пухлинну імуносупресію. Враховуючи протизапальні властивості канабісу/канабіноїдів, вони можуть бути перспективними для зменшення запалення, спричиненого пухлиною, яке небажане при таргетній активації специфічних Т-клітин імунотерапією. Канабіноїди можуть змінювати такі аспекти імунної системи, як проліферація, активація, цитотоксична активність Т-клітин, продукція цитокінів та хемокінів гранулоцитами, функція дендритних клітин та натуральних Т-кілерів, хемотаксис нейтрофілів, швидке збільшення та залучення незрілих мієлоїдних клітин. Тривале застосування канабісу з імунотерапією здатне інгібувати гуморальний імунітет пухлини. Хоча взаємодія між канабіноїдами та протираковою імунотерапією недостатньо вивчена і зрозуміла, останні дослідження вказують на відповідні зауваження.

Під час огляду наукової літератури не виявлено відповідних досліджень із приводу поєднання канабісу/канабіноїдів із радіотерапією. Однак, відповідно до першої фази нещодавнього дослідження, в пацієнтів із раком простати після вичерпного місцевого лікування з простатектомією чи променевим лікуванням визначили безпеку та толерантність щодо застосування канабінолу.

Клініцисти й дорослі пацієнти з раком мають бути обережні через відсутність доказової бази щодо застосування канабісу/канабіноїдів як протипухлинної терапії — попередні дані досліджень свідчать про незначні клінічні результати в пацієнтів, що отримують імунотерапію з канабісом/канабіноїдами. Відповідно до доступних досліджень, клініцисти мають обережно рекомендувати застосування канабісу/канабіноїдів під час імунотерапії.

Вплив застосування канабісу/канабіноїдів на зменшення побічних ефектів, пов'язаних із протираковим лікуванням, у якості зменшення симптомів у паліативних хворих, для підвищення якості життя.

Рекомендація 3.1

У дорослих пацієнтів із раком, які отримують терапію з помірним чи високим ризиком виникнення блювання, з відповідною профілактикою цього блювання і досвідом рефрактерної нудоти чи блювання, можуть потенціювати протиблювотні властивості в разі застосування дронабінолу, набілону чи високоякісного екстракту THC:CBD у співвідношенні 1:1.

Канабіс/канабіноїди застосовують, коли пацієнт із раком страждає на рефрактерні блювання і нудоту, незважаючи на профілактичне лікування. Тоді гайдлайн ASCO рекомендує додати до схеми лікування оланзапін (якщо відсутня профілактична терапія), в інших випадках призначити протиблювотний препарат будь якого класу (антагоністи рецептора нейрокініну 1-(NK1), антагоністи дофамінових рецепторів, бензодіазепін чи синтетичний THC).

Рекомендація 3.2

Відповідно до клінічних досліджень, клініцистам не потрібно рекомендувати дорослим пацієнтам із раком застосовувати 300 мг і більше на день CBD перорально, зважаючи на те, що через недостатню доказову базу ризик розвитку побічних ефектів переважатиме над користю, а також через можливість підвищення рівня печінкових ферментів.

У дорослих та дітей, які не хворіють раком, збільшення рівня печінкових ферментів у дослідженнях спостерігалося в разі застосування CBD у дозі 300 мг і більше перорально щоденно.

Рекомендація 3.3

Доказова база застосування канабісу/канабіноїдів залишається недостатньою в менеджменті побічних ефектів та токсичних проявів, які виникають у разі лікуванні раку (включно із раковим боєм), окрім даних, які представлені в рекомендаціях 3.1 і 3.2 у межах клінічних досліджень.

Огляд та аналіз даних літератури

Гастроінтестинальні розлади

Згідно із дослідженням CINV (нудота та блювання, викликані раком), ефективність призначення канабісу/канабіноїдів до наявного протиблювотного лікування залишається

Результат	Достовірність доказів	Напрямок ефекту	Рекомендація
Нудота і блювання, спричинені хіміотерапією	Помірна для дронабінолу та набілону; низька для THC:CBD екстракту	Переваги	Слабка (див. рекомендацію 3.1)
Симптоми загальної слабкості в дорослих пацієнтів із пізньою стадією раку	Низька для високих доз перорального CBD	—*	Слабка (див. рекомендацію 3.2)
Раковий біль	Помірна для набіксімолу	—*	Відсутня
Сон у пацієнтів із хронічним раковим боєм	Помірна для пероральних канабіноїдів (набіксіол або набілон)	—*	Відсутня
Низька вага або поганий апетит	Низький вміст дронабінолу, набілону, екстракту THC/CBD, THC	—*	Відсутня
Якість життя	Низький вміст THC, THC/CBD, дронабінолу, набілону та CBD	Відсутній або невеликий шкідливий вплив	Відсутня
Тривожність і депресія	Дуже низький вміст THC, THC:CBD, дронабінолу, набілону, набіксімолу	—*	Відсутня

Примітка
* Немає чітких доказів користі чи шкоди щодо зазначеного результату.

сумнівною. У цьому дослідженні додатково призначали канабіноїди до профілактичної схеми блювання, яка включала потрійну терапію (комбінацію антагоніста рецептора NK1, антагоніста 5-HT3-рецепторів та кортикостероїд) і профілактичну квадротерапію (потрійна терапія з оланзапіном). У Кокранівському огляді 2015 р. релевантно до досліджень CINV зазначили позитивні переваги в певних випадках нудоти/блювання в разі використання набілону та дронабілоу, як і в систематичному огляді 2020 р. для пероральних канабіноїдів (їхнє вживання супроводжується зростанням дисфорії, ейфорії і седативних властивостей). Для цього аналізу використано багато досліджень, які проводилися у 1970-1980-х рр. Під час засідання робочої групи ASCO у 2023 р. презентували результати другої і третьої фаз клінічних Австралійських досліджень, які підтримують застосування перорально екстракту THC:CBD у співвідношенні 2,5 мг:2,5 мг тричі на день у дорослих пацієнтів, які мали досвід CINV, під час призначення препаратів із помірним та високим ризиком виникнення блювання, незважаючи на призначення препаратів із метою профілактики нудоти і блювання.

Згідно із гайдлайном MASCC 2022 р., застосування канабіноїдів у разі гастроінтестинальних симптомів у дорослих пацієнтів із раком можливе у таких випадках: лікування нудоти і блювання, не пов'язаних із хімотерапією, як перша лінія терапії в разі CINV, під час профілактики нудоти і блювання, викликаними радіотерапією. Гайдлайн зазначає можливість застосування канабіноїдів під час рефрактерних нудоти та блювання.

Відповідно до досліджень із приводу виникнення нудоти та блювання під час радіотерапії, у застосуванні канабісу та канабіноїдів не було виявлено достовірних переваг.

Вплив на масу тіла та апетит

У 2022 р. у систематичному огляді та метааналізі досліджували застосування THC 2,5 мг, екстракту канабісу з 2,5 мг THC і 1 мг CBD, дронабінол та набілон у пацієнтів із хаксцією і з'ясували, що канабіноїди не мали визначального впливу на апетит та низький рівень доказової бази. Також не спостерігалось значного впливу на зміну ваги та підвищення якості життя пацієнтів.

Біль

У 2021 р. проводили систематичний огляд застосування неінгаляційного медичного канабісу чи канабіноїдів у пацієнтів із хронічним болем, пов'язаним із раком, а також болем, не пов'язаним із раком. У першій групі пацієнтів проводили порівняння між набіксимолсом та плацебо. У метааналізі між набіксимолсом та болем, який оцінювали з допомогою аналогової візуальної шкали VAS, не виявили статистично важливого взаємозв'язку. Не зауважили значного зв'язку між болем та канабіноїдами в метааналізі п'ятих рандомізованих клінічних досліджень у 2020 р. Гайдлайн MASCC 2023 р. також не рекомендує застосовувати канабіс і канабіноїди для менеджменту болю в пацієнтів із раком.

Сон

У метааналізі 2022 р. оцінювали ефективність канабісу/канабіноїдів у разі болю в пацієнтів із раком і без раку та інші стани. П'ять рандомізованих клінічних досліджень показують слабку ефективність вживання канабісу/канабіноїдів у пацієнтів із раком для покращення сну. Воно спостерігалось в пацієнтів без раку.

Тривожність та депресія

Систематичний огляд MASCC 2023 р. у пацієнтів із раком, які мали тривожність, депресію та інсомнію, не рекомендує застосовувати канабіс/канабіноїди.

Симптоми загальної слабкості

У другій фазі рандомізованих клінічних досліджень порівнювали застосування олії CBD із плацебо в паліативних хворих. Початкове дозування становило 100 мг/мл, яке титрували кожного третього дня на 0,5 мл раз на день до 2 мл тричі на день. Середня доза становила 400 мг на день. Оцінюючи результати дослідження з допомогою шкали ESAS, переваг застосування олії CBD не виявили.

Якість життя

У 2022 р. в систематичному огляді оцінювали зв'язок між застосуванням канабісу та впливом на якість життя паліативних пацієнтів. Відповідно до шести рандомізованих клінічних досліджень не виявили достовірних доказових даних. Про якість життя було повідомлено в систематичному огляді застосування THC, THC із CBD, дронабінолу та набілоу в контексті впливу на апетит і вагу. Відповідно до досліджень, не зазначався вплив на вагу та апетит, але спостерігалось незначне покращення якості життя пацієнтів. У хворих, які

Таблиця 2. Загальна інформація про безпеку

Потенційний ризик	Стратегії менеджменту
Зберігання	Хоча найкращі практики безпечного зберігання не визначені, треба запобігати випадковому контакту з канабіноїдними продуктами, особливо для дітей і домашніх тварин. Хлібобулочні вироби та цукерки, що містять канабіс, є особливо ризикованими. Заохочуйте зберігати марихуану окремо від інших продуктів і напоїв, у закритому місці, поза полем зору та досяжності дітей і домашніх тварин. Комерційно доступні продукти мають бути чітко марковані та в безпечній для дітей упаковці
Керування транспортними засобами	Треба уникати керування автомобілем під впливом канабісу, оскільки це може подвоїти ризик автотранспортної пригоди. Юрисдикція щодо законності водіння під час вживання канабісу різнилась: від нульової толерантності до будь-якого THC або метаболітів канабісу до встановлення лімітів THC або дозволених висновків
Фактори пацієнта	Історія розладів, пов'язаних із вживанням психоактивних речовин, може призвести до проблем із вживанням канабісу в умовах раку. Одночасне застосування опіоїдів може підвищити ризик фармакодинамічної взаємодії між лікарськими засобами. Вживання канабісу може посилити психотичні розлади. Деякі препарати, які зазвичай використовуються в онкології (наприклад, варфарин, бупренорфін, такролімус), можуть призводити до фармакокінетичної взаємодії лікарських засобів із канабісом та/або канабіноїдами. Прийом пероральних канабіноїдів із їжею з високим вмістом жиру значно збільшує їхнє поглинання. Зворотнє підвищення рівня печінкових ферментів може виникнути в умовах використання CBD ≥ 300 мг на день

отримують радіотерапію з приводу голови та шиї, оцінювали якість життя за шкалою Європейської організації з досліджень та лікування якості життя при ракових захворюваннях (EORTC QLQ30), перші результати були отримані у 2016 р. під час проведення рандомізованих клінічних досліджень. Статистично між застосуванням канабіноїдів і покращенням якості життя не було виявлено різниці.

Водночас обмежені якісні доказові дослідження щодо використання канабісу/канабіноїдів для менеджменту токсичних ефектів протипухлинної терапії. Дослідження THC свідчать про варіабельність і суперечливість результатів полегшення болю, покращення апетиту, зміни сну від інсомнії до дисфорії, незначне погіршення якості життя. Є кілька пояснень щодо виникнення цих конфліктних станів.

Двофазні ефекти

На доклінічних моделях канабіноїди показують двофазні ефекти (збудливість проти депресії, анксиолітичний ефект проти психогенного ефекту, гіпалгізію проти гіпералгізії). Також були повідомлення про біфазний ефект у разі проведення безпосереднього досліджень: низькі дози THC зменшували біль, а високі викликали підвищення болю та тривожності. У дослідженнях також порівнювали три дози (малі, середні, великі) набіксимолу з плацебо. Загалом різниця між набіксимолом та плацебо не простежувалася, однак низькі та середні дози мали певне клінічне значення і потребують подальшого дослідження.

Додатково до біфазного ефекту сила дії канабіноїдів залежить від походження THC, яке може бути і природним, і синтетичним. Синтетичні канабіноїди — частково антагоністи до рецепторів канабіноїдів і мають більшу силу дії, відповідно більший ризик розвитку побічних ефектів, можуть мати негативний вплив на менеджмент токсичних ефектів лікування, паліативного лікування, підвищення якості життя.

Доступність застосування канабісу/канабіноїдів випередила обґрунтування їхньої доказової ефективності. Експертна група критично ставить до рекомендації застосовувати канабіс/канабіноїди в пацієнтів із раком.

Фармакокінетика і фармакодинаміка

Склад рослин, що містять канабіс/канабіноїди, різноманітний щодо біологічно активних речовин і їхньої концентрації. Практично всі такі рослини містять THC і CBD, які мають різну фармакокінетику залежно від форми випуску засобу і шляху введення. Наприклад, 4-12% THC адсорбуються при пероральному застосуванні, а в разі інгаляційної форми — 10-35%. Психоактивний ефект у разі інгаляційної форми застосування чи паління канабісу проявляється через секунди/хвилини після застосування і триває дві-три години. Початок дії перорального THC становить від 30 хв до 3 год і триває 5-8 год. Важливо попередити пацієнтів, які раніше не застосовували канабіс перорально, про пізніший початок дії для них (до 1 год і більше), а також про підвищений ризик виникнення побічних ефектів. Вживання канабіноїдів із жирною їжею посилює їхню адсорбцію, а також може знизити ризик розвитку побічних ефектів. Призначати канабіноїди потрібно із найнижчої ефективної дози з подальшим тривалим титруванням. Канабіноїди здебільшого є жиророзчинними, тому накопичуються в жировій тканині. Цей феномен призводить до поступового вивільнення THC, особливо в разі розщеплення жирової тканини, яка часто виникає у хворих на рак.

До біологічних ефектів канабісу/канабіноїдів також належить інгібування цитохромів групи P450, внаслідок чого можлива міжлікарська взаємодія, яка, відповідно до наукових оглядів, є незначною. Виняток становить високого ризику міжлікарська взаємодія канабісу з варфарином, бупренорфіном і такролімусом. Цитохроми групи P450 можуть впливати на метаболізм хіміопрепаратів, збільшуючи токсичний ефект терапії та зменшуючи їхню ефективність. Достатньої доказової бази про міжлікарську взаємодію хіміопрепаратів із канабіноїдами нема.

Потенційні короткотермінові та відтерміновані побічні ефекти

При відповідному дозуванні та титруванні канабіс та/або канабіноїди добре переносяться пацієнтами. У разі застосування канабіноїдів потрібно враховувати такі побічні ефекти: запаморочення, плутана свідомість, параноя, сухість у роті, втома, тахікардія, ортостатична гіпотонія. Для зменшення розвитку побічних ефектів, особливо в літніх людей, необхідно починати застосовувати препарати з низьких доз, поступово титруючи до бажаного ефекту. Особливістю є те, що передозування канабісом/канабіноїдами не призводить до пригнічення дихальної системи на відміну від передозування опіоїдами. Для препаратів CBD характерна гепатотоксичність.

Відтерміновані побічні ефекти:

- шлунково-кишковий тракт: синдром блювання, спричинений тривалим застосуванням канабісу (понад чотири рази на тиждень упродовж року), купірується прийняттям гарячого душу. До розвитку синдрому призводить застосування високих доз канабісу. Лікування — припинення вживання канабісу;
- серцево-судинна система: аритмія, ортостатична гіпотонія;
- дихальна система: досі незрозуміло, чи пов'язане вживання канабісу з порушенням функції легень, астмою, хронічною обструктивною хворобою легень і ризиком пневмонії;
- онкологічні захворювання: відсутні достовірні доказові дані щодо виникнення раку легень. Зв'язок між вживанням канабісу та виникненням раку недостовірний (крім раку яєчок);
- психічні захворювання: унаслідок тривалого вживання канабісу можуть виникати віддалені побічні ефекти, які корелюють із кумулятивним ефектом та віком, коли вперше почали застосовувати препарати канабісу/канабіноїдів. Їхнє вживання може бути пов'язане з підвищеним ризиком розвитку депресивних розладів і сприяти загостренню наявних психічних розладів. У 10% пацієнтів, які вживають канабіс, виникає залежність від застосування препарату. Доказова база щодо розвитку залежності від канабісу в онкологічних хворих недостатня. Ранній початок вживання канабісу, особливо щоденно й щотижнево, сприяє виникненню залежності. Клініцисти також мають розуміти, що ті, хто впродовж тривалого часу щоденно вживають канабіс, можуть відчувати не загрозову для життя симптоми абстиненції після його припинення включно із дратівливістю, неспокоєм, тривогою, порушенням сну, змінами апетиту та болем у животі. Симптоми зазвичай виникають упродовж трьох днів після припинення і можуть тривати до 14 днів;
- безпека керування транспортними засобами: вживання канабісу підвищує ризик виникнення дорожньо-транспортних пригод.

У медичних закладах є певна стигматизація щодо вживання канабісу пацієнтами, які хворіють на рак. Щоб сприяти безпечному, належному та ефективному використанню канабісу та/або канабіноїдів, клініцисти, дорослі, хворі на рак, й особи, які за ними доглядають, мають вести ширі, неосудливі бесіди про потенційні ризики та переваги їхнього використання в лікуванні раку (табл. 2).

Клініцисти також мають надавати рекомендації дорослим, хворим на рак, щодо керування автомобілем або виконання роботи, що стосується безпеки (наприклад, робота із вразливими групами населення чи важким обладнанням) після вживання канабісу та/або канабіноїдів, коли ймовірні когнітивні та фізичні порушення (до 12 год, залежно від типу продукту канабісу).

Реферативний огляд Braun I.M., Bohlke K., Abrams D.I. et al. (2024) Cannabis and Cannabinoids in Adults With Cancer: ASCO Guideline. J Clin Oncol. 2024 May 1;42(13):1575-1593. doi: 10.1200/JCO.23.02596.

Підготувала Оксана Кравчук

T. Grob, M.A. Sanders, C.M. Vonk, F.G. Kavelaars, M. Rijken, D.W. Hanekamp, P.L. Gradowska, J. Cloos, Y. Floisand, M. van Marwijk Kooy, M.G. Manz, G.J. Ossenkoppele, L.W. Tick, V. Havelange, B. Lowenberg, M. Jongen-Lavrencic and P.J.M. Valk

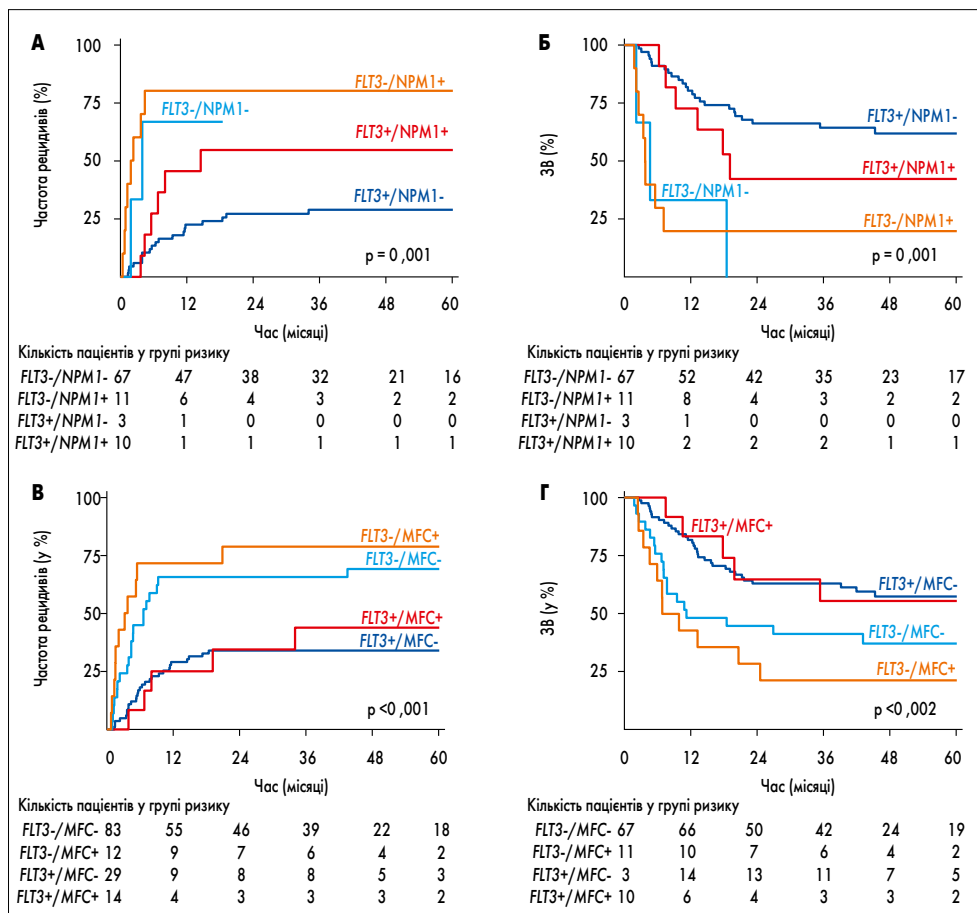
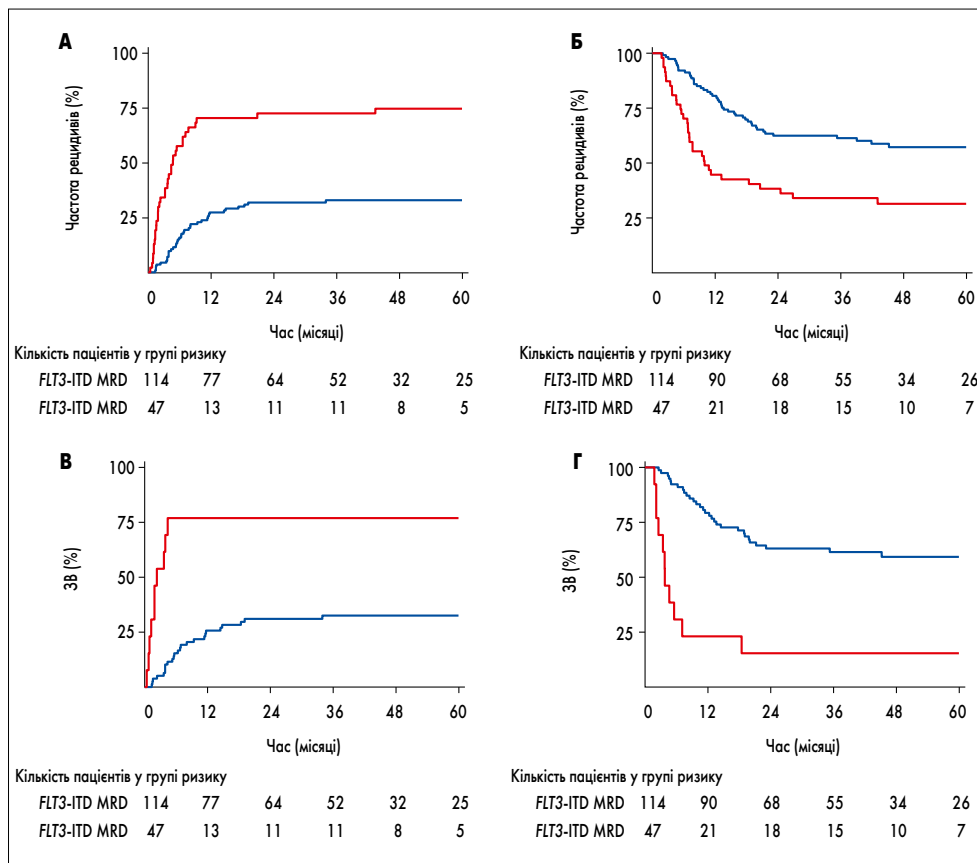
Гостра мієлоїдна лейкемія: FLT3-ITD MRD як ключовий предиктор результатів лікування

Гостра мієлоїдна лейкемія (ГМЛ) – одне із найбільш агресивних і складних для лікування гематологічних злоякісних захворювань. Незважаючи на значні досягнення в розумінні молекулярних механізмів ГМЛ та розробку нових терапевтичних підходів, прогноз для багатьох пацієнтів залишається несприятливим. Особливо складною є проблема рецидивів, які часто виникають навіть після досягнення повної ремісії.

ГМЛ – гетерогенне захворювання, що виникає внаслідок послідовного накопичення специфічних драйверних мутацій у лейкемічній стовбуровій клітині [1]. FLT3-ITD (внутрішня тандемна дуплікація гена FLT3 [FMS-подібної тирозинкінази 3]) є однією з найпоширеніших генетичних молекулярних аномалій у пацієнтів із ГМЛ [2, 3]. Завдяки

сучасним дослідженням було встановлено, що FLT3-ITD характеризує агресивний лейкемічний фенотип, асоційований з раннім рецидивом та гіршими результатами лікування [1-3].

Подальші докази підтвердили можливість покращення прогнозування результатів лікування через оцінку кінетики та глибини відповіді під час терапії за допомогою виявлення



Характеристика	Без FLT3-ITD MRD (n = 114)	FLT3-ITD MRD (n = 47)	Всього (n = 161)	P
Вік				0,247
медіана	51	53	51	
діапазон	23-66	19-65	19-66	
Стать (%)				0,863
чоловіки	59 (52)	23 (49)	82 (51)	
жінки	55 (48)	24 (51)	79 (49)	
Лейкоцити при діагнозі (%)				0,069
≤100 × 10 ⁹ /л	103 (90)	37 (79)	140 (87)	
>100 × 10 ⁹ /л	11 (10)	10 (21)	21 (13)	
Класифікація ризику ELN 2017 (%)				<0,001
сприятливий	42 (37)	4 (9)	46 (28)	
проміжний	51 (45)	18 (38)	69 (44)	
несприятливий	21 (18)	25 (53)	46 (28)	
Індукційні цикли до ПР (%)				<0,001
цикл I	101 (89)	26 (55)	127 (79)	
цикл II	13 (11)	21 (45)	34 (21)	
Консолідаційна терапія (%)				0,075
відсутня	14 (12)	9 (19)	23 (14)	
хіміотерапія	14 (12)	4 (9)	18 (11)	
аутологічна ТГСК	24 (21)	3 (6)	27 (17)	
алогенна ТГСК	62 (55)	31 (66)	93 (58)	
Цитогенетика (%)*				0,040
нормальний каріотип	90 (81)	30 (65)	120 (76)	
аберантний каріотип	21 (19)	16 (35)	37 (24)	
Мутації при діагнозі (%)				
FLT3				0,121
ITD, низьке співвідношення	57 (50)	17 (36)	74 (46)	
ITD, високе співвідношення	57 (50)	30 (64)	87 (54)	
NPM1				<0,001
дикий тип	36 (32)	34 (72)	70 (43)	
мутантний	78 (68)	13 (28)	91 (57)	
DNMT3A				1,000
дикий тип	61 (54)	25 (53)	86 (53)	
мутантний	53 (46)	22 (47)	75 (47)	

ТГСК – трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин; ITD – внутрішня тандемна дуплікація.
*Цитогенетика не вдалася у чотирьох пацієнтів.

вимірюваної залишкової хвороби (measurable residual disease – MRD) [6]. Зараз виявлення MRD при FLT3-ITD ГМЛ здійснюється комбінацією багатопараметричної проточної цитометрії (MFC), полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі (real-time quantitative PCR – RQ-PCR) для мутантного NPM1 та секвенування наступного покоління (next-generation sequencing – NGS) [7]. Попередні обмеження у виявленні FLT3-ITD MRD за допомогою RQ-PCR та NGS були пов'язані з різноманітністю специфічних для пацієнта FLT3-ITD включно з відмінностями в послідовності, положенні та довжині. Однак сучасні досягнення в технології секвенування дають змогу здійснювати точне молекулярне виявлення FLT3-ITD MRD [8-10].

Аналіз клональної еволюції виявив, що мутації пізньої події в активованих сигнальних генах, зокрема FLT3, часто мають субклональний характер і можуть проявляти нестабільність під час рецидиву у значній частині пацієнтів із ГМЛ – до 25% випадків [11-15]. Ця особливість потенційно обмежує застосування таких маркерів для виявлення MRD [16]. Незважаючи на важливість цього питання, систематичні дослідження щодо оцінки застосовності виявлення FLT3-ITD MRD як прогностичного біомаркера при ГМЛ залишаються обмеженими.

На всебічний аналіз впливу виявлення FLT3-ITD MRD за допомогою NGS на результати лікування було спрямоване дослідження T. Grob et al. (2023). До нього була залучена когорта пацієнтів із вперше діагностованою ГМЛ, які брали участь у багатопараметричному проспективних клінічних випробуваннях III фази HOVON, SAKK. Аналіз включає оцінку зв'язку FLT3-ITD MRD із різними встановленими видними та MRD-прогностичними маркерами.

Методи

Пацієнти та зразки

У дослідженні брав участь 161 пацієнт із вперше діагностованою FLT3-ITD ГМЛ із клінічних випробувань HOVON, SAKK. Усі пацієнти досягли повної ремісії (ПР; <5% бластичних клітин у кістковому мозку) після двох циклів індукційної хіміотерапії. Зразки взяті при діагностиці та в ПР після двох циклів стандартної індукційної хіміотерапії [17-19].

Виявлення FLT3-ITD та мутантного NPM1 за допомогою цільового NGS

Статус FLT3-ITD та NPM1 оцінювався за допомогою капілярного аналізу та NGS. Для виявлення MRD використовувалось цільове глибоке секвенування. Межа виявлення FLT3-ITD MRD становила 0,001-0,01% [5, 20, 21].

MFC

Виявлення багатопараметричної проточної цитометрії (multiparameter flow cytometry – MFC) MRD проводилось згідно із рекомендаціями Європейської робочої групи з питань MRD мережі LeukemiaNet з порогом 0,1% у 138 пацієнтів [7]. Відсоток MRD визначався як кількість клітин з лейкемія-асоційованим імунотипом у загальному компартменті білих кров'яних клітин. Поріг між MRD та відсутністю залишкової хвороби на основі MFC був встановлений на рівні 0,1%. MFC MRD була проведена у 138 із 161 пацієнта з FLT3-ITD ГМЛ.

Статистичний аналіз

Первинною кінцевою точкою була кумулятивна частота рецидивів (cumulative incidence of relapse – CIR), вторинною – загальна виживаність (ЗВ), визначена як смерть від будь-якої

Таблиця 2. Багатофакторний аналіз прогностичних факторів для рецидиву та ЗВ

Характеристика	Частота		ЗВ	
	HR (95% ДІ)	P	HR (95% ДІ)	P
FLT3-ITD MRD (виявлення / без виявлення)	3,55 (1,92 до 6,56)	<0,001	2,51 (1,42 до 4,43)	0,002
Вік (10 років)	1,05 (0,86 до 1,29)	0,621	1,20 (0,97 до 1,49)	0,087
Лейкоцити при діагнозі ($>100 \times 10^9/л$ / $\leq 100 \times 10^9/л$)	2,96 (1,73 до 5,07)	<0,001	1,89 (1,05 до 3,43)	0,035
Мутація NPM1 при діагнозі (мутантний / дикий тип)	1,21 (0,68 до 2,16)	0,522	1,30 (0,75 до 2,23)	0,348
Співвідношення FLT3-ITD при діагнозі (високе / низьке)	1,76 (1,00 до 3,09)	0,050	1,60 (0,96 до 2,67)	0,070
Кількість циклів до ПР (два цикли / один цикл)	1,84 (1,10 до 3,09)	0,020	1,73 (0,98 до 3,06)	0,058

причини. Були використані аналіз конкуруючих ризиків, метод Каплана - Меєра, логарифмічний ранговий критерій та модель пропорційних ризиків Кокса. Статистично значущим вважався $p < 0,05$ [22, 23].

Результати виявлення FLT3-ITD при діагностиці, рецидиві та в ПР

Під час дослідження було проведено NGS-виявлення FLT3-ITD у когорті із 161 пацієнта з ГМЛ. Серед них 74 (46%) мали низькі алейні співвідношення FLT3-ITD, а 87 (54%) – високі. Аналіз супутніх генетичних аномалій показав, що найчастіше траплялися мутації в генах NPM1 (57%) та DNMT3A (47%).

FLT3-ITD MRD була виявлена у 47 із 161 (29%) пацієнта з ГМЛ, з медіаною частоти варіантних алейей 0,008% (діапазон 0,00031%-3,10%; табл. 1). Важливо зазначити, що FLT3-ITD MRD значно асоціювалася з абераційною цитогенетикою при діагностиці (35% FLT3-ITD MRD проти 19% без FLT3-ITD MRD; $P = 0,040$) та диким типом NPM1 (72% FLT3-ITD MRD проти 32% без FLT3-ITD MRD; $P < 0,001$; табл. 1).

FLT3-ITD MRD та результат

Аналіз показав, що FLT3-ITD MRD пов'язана із суттєво підвищеним ризиком рецидиву (4-річна CIR, 75% FLT3-ITD MRD проти 33% без FLT3-ITD MRD; HR 3,70; 95% довірчий інтервал [ДІ] 2,31-5,94; $P < 0,001$) та зниженою ЗВ (4-річна ЗВ, 31% FLT3-ITD MRD проти 57% без FLT3-ITD MRD; коефіцієнт ризику [КР] 2,47; 95% ДІ 1,59-3,84; $P < 0,001$) (рис. 1A, 1B).

У підгрупі пацієнтів із мутантним NPM1 FLT3-ITD ГМЛ прогностична цінність FLT3-ITD MRD залишалася високою. Зокрема, 4-річна CIR становила 77% для пацієнтів із FLT3-ITD MRD проти 33% без FLT3-ITD MRD (КР = 4,87; 95% ДІ 1,92-12,3; $P < 0,001$). Аналогічно 4-річна ЗВ була значно нижчою у пацієнтів із FLT3-ITD MRD (15%) порівняно з пацієнтами без FLT3-ITD MRD (59%) (КР = 5,36; 95% ДІ 2,65-10,8; $P < 0,001$). Ці результати візуально представлені на рис. 1B та 1Г.

У багатофакторному аналізі FLT3-ITD MRD продемонструвала незалежне прогностичне значення щодо рецидиву (КР 3,55; 95% ДІ 1,92-6,56; $P < 0,001$) та ЗВ (КР 2,51; 95% ДІ 1,42-4,43; $P = 0,002$; табл. 2). Статус мутації NPM1 та алейні співвідношення FLT3-ITD при діагностиці втратили свою прогностичну цінність при врахуванні FLT3-ITD MRD. Розмір клону FLT3-ITD MRD, виражений частотою варіантних алейей у ремісії, безпосередньо корелював із ризиком рецидиву.

FLT3-ITD MRD та алогенна трансплантація

Дослідження 93 пацієнтів, яким було проведено алогенну трансплантацію, показало, що FLT3-ITD MRD асоціювалася з гіршими результатами, незалежно від режиму кондиціонування. Із них 30 пацієнтів отримали мієлоаблативне кондиціонування (МАК), а 63 – кондиціонування зниженої інтенсивності (КЗІ). Хоча загальний ризик рецидиву був нижчим у трансплантованих пацієнтів, наявність FLT3-ITD MRD все ще асоціювалася з підвищеною частотою рецидивів та гіршою виживаністю. Прогностична цінність FLT3-ITD MRD була порівнянною в групах MAK та КЗІ ($P = 0,858$), але ризик рецидиву був нижчим у пацієнтів із FLT3-ITD MRD ГМЛ, які отримали MAK.

Виявлення MRD за допомогою мутантного NPM1 та MFC

Порівняння FLT3-ITD MRD з іншими методами виявлення MRD проводилося у 91 пацієнта для мутантного NPM1 та 138 пацієнта для MFC. Результати показали, що FLT3-ITD MRD мала вищу прогностичну цінність порівняно з мутантним NPM1 MRD та MFC MRD (рис. 2).

FLT3-ITD MRD значно асоціювалася з високим ризиком рецидиву та несприятливою ЗВ незалежно від статусу мутантного NPM1 MRD або MFC MRD. Цікаво, що підвищений ризик рецидиву та гірша виживаність спостерігалися у пацієнтів із ГМЛ без FLT3-ITD MRD, але

з персистуючим мутантним NPM1 MRD, хоча ця асоціація не досягла статистичної значущості ($P = 0,081$ та $P = 0,236$ відповідно).

Висновок

Це дослідження демонструє значущість виявлення FLT3-ITD MRD для прогнозування результатів лікування пацієнтів із ГМЛ. Виявлення FLT3-ITD MRD методом NGS у ПР виявилось сильним незалежним прогностичним фактором рецидиву та ЗВ, перевершуючи за своєю прогностичною цінністю інші загальноприйняті маркери включно зі статусом мутації NPM1 та алейним співвідношенням FLT3-ITD при діагностиці.

Результати дослідження вказують на стабільність FLT3-ITD під час рецидиву у більшості пацієнтів із ГМЛ, що підтверджує клінічну користь FLT3-ITD як маркера MRD. Виявлено, що лейкемічні клони із залишковими FLT3-ITD

мають високий вплив на ризик рецидиву, навіть порівнюючи з персистуючим мутантним NPM1.

Дослідження також продемонструвало прогностичну цінність FLT3-ITD MRD у контексті алогенної трансплантації, незалежно від режиму кондиціонування. Це підкреслює важливість моніторингу FLT3-ITD MRD для ухвалення рішень щодо післятрансплантаційного ведення пацієнтів.

Порівняння з іншими методами виявлення MRD засвідчило перевагу FLT3-ITD MRD над мутантним NPM1 MRD та MFC у прогнозуванні рецидиву та виживаності.

Реферативний огляд Grob T. et al Prognostic Value of FLT3-Internal Tandem Duplication Residual Disease in Acute Myeloid Leukemia. J Clin Oncol. 2023. Feb 1;41(4).

doi: 10.1200/JCO.22.00715.

Підготувала **Анна Сочнева**

MAT-UA-XOS-2024-00002



ЗАБЕЗПЕЧУЄ ТРИВАЛІШЕ ВИЖИВАННЯ ДОРΟΣЛИХ ПАЦІЄНТІВ

при рефрактерному та рецидивному перебігу FLT3+ ГМЛ у порівнянні з хіміотерапією

Медіана загальної виживання

9,3 місяці з КСОСПАТОЮ (n=247)

у порівнянні з 5,6 міс. з хіміотерапією (n=124)
HR=0,637 (95% ДІ: 0,49-0,83); p=0,0004*

Медичних працівників просимо повідомляти про будь-які підозрювані побічні ефекти за адресою pharmacovigilance.ua@astellas.com або ж за телефоном +380 44 490 6825



Скорочено інструкція для медичного застосування АМІНОСКОРО ЗАСОБУ КСОСПАТА (КОРАПАТ)

Склад: діюча речовина – глітеритиніб, АМІНОСКОРО. Побічні ефекти, перелік яких міститься у розділі Побічні ефекти. Протипухлинні засоби, які використовують разом з АМІНОСКОРОМ, можуть спричинити додаткові побічні ефекти. АМІНОСКОРО не слід застосовувати разом з іншими препаратами, які можуть спричинити додаткові побічні ефекти. АМІНОСКОРО не слід застосовувати разом з іншими препаратами, які можуть спричинити додаткові побічні ефекти. АМІНОСКОРО не слід застосовувати разом з іншими препаратами, які можуть спричинити додаткові побічні ефекти.

Висновок: Це дослідження демонструє значущість виявлення FLT3-ITD MRD для прогнозування результатів лікування пацієнтів із ГМЛ. Виявлення FLT3-ITD MRD методом NGS у ПР виявилось сильним незалежним прогностичним фактором рецидиву та ЗВ, перевершуючи за своєю прогностичною цінністю інші загальноприйняті маркери включно зі статусом мутації NPM1 та алейним співвідношенням FLT3-ITD при діагностиці.

* Perf A.E., Martinelli G., Cortes J.E., et al. N Engl J Med 2019;381:1728-1740

Медіана загальної виживання

Висновок: Це дослідження демонструє значущість виявлення FLT3-ITD MRD для прогнозування результатів лікування пацієнтів із ГМЛ. Виявлення FLT3-ITD MRD методом NGS у ПР виявилось сильним незалежним прогностичним фактором рецидиву та ЗВ, перевершуючи за своєю прогностичною цінністю інші загальноприйняті маркери включно зі статусом мутації NPM1 та алейним співвідношенням FLT3-ITD при діагностиці.

Досягнення в лікуванні менопаузальних симптомів, збереженні фертильності та здоров'я кісток у жінок з раком грудної залози на ендокринній терапії

У пацієнок із ранньою стадією гормон-рецептор-позитивного раку грудної залози (РГЗ) ад'ювантна ендокринна терапія, яка проводиться протягом 5-10 років після встановлення діагнозу, значно знижує ризик рецидиву та смерті [1-3]. Проте її застосування супроводжується розвитком коротко- та довготривалих побічних ефектів (ПЕ), які змінюють якість життя пацієнок, включно із сексуальною дисфункцією і зниженням мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ). Це потребує комплексного підходу, який враховує переносимість лікування, прихильність пацієнок до терапії та забезпечення належної якості життя [4].

Метою цього дослідження є надання оновленого огляду доступних підходів до покращення якості життя пацієнок із РГЗ, які отримують терапію депривації естрогену, з акцентом на досягненнях у лікуванні менопаузальних симптомів включно із сексуальною дисфункцією, збереженні фертильності та здоров'я кісток.



Припливи та сечостатеєвий синдром менопаузи

Якщо антиестрогенна терапія ефективно знижує ризик розвитку РГЗ, то тривале пригнічення естрогену може викликати менопаузальні симптоми (припливи, сухість піхви та болі при статевому акті), що змінюють якість життя пацієнок, впливають на їхню прихильність до лікування та зводять нанівець зусилля лікарів, спрямовані на покращення онкологічних результатів [4].

Вазомоторні симптоми

Однією з характерних ознак пригнічення естрогену є поява припливів, викликаних порушенням сприйняття гіпоталамусом температури тіла. Припливи поширені у жінок, які отримують ендокринну терапію, та переважно більш виражені у молодих пацієнок, що може негативно вплинути на якість їхнього життя [4].

Клонідин є альфа-агоністом центральної дії, який продемонстрував зниження частоти припливів на 37%, проте його застосування може спричинити порушення сну, сухість у роті та закрепи [10]. Габапентин ефективний лише в дозі 900 мг/добу (300 мг тричі на добу), що може супроводжуватися вираженим седативним ефектом [11]. Застосування інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (флуоксетину і пароксетину) [12, 13] та інгібіторів зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну (венлафаксину) [14] характеризується зниженням частоти припливів більш ніж на 50%, проте розвиток ПЕ та можливість їхньої взаємодії з тамоксифеном обмежили їхнє використання [15]. Слід зазначити, що симптоми сексуальної дисфункції поширені у 80% осіб, які приймають антидепресанти [16]. Недавнє плацебо-контрольоване дослідження показало, що призначення оксидтиніну (у дозі 2,5 мг або 5 мг двічі на день) значно зменшує вираженість припливів, покращує показники якості життя та характеризується доброю переносимістю. ПЕ оксидтиніну протягом шеститижневого курсу випробування були схожі на ПЕ інших антихолінергічних засобів та включали появу сухості у роті, болів у животі та утрудненого сечовипускання [17].

Сечостатеєвий синдром менопаузи: сухість і атрофічні зміни

Сукупність гінекологічних наслідків, від сухості піхви до рецидивуючих інфекцій сечовивідних шляхів, називають сечостатеєвим синдромом менопаузи. За наявності атрофічних змін слизової оболонки вульви та піхви пацієнтки можуть повідомляти про сухість піхви, свербіж, поколювання, печіння та дизурію.

Насамперед для зменшення вираженості симптомів подразнення та печіння, пов'язаних із наявністю сечостатеєвого синдрому менопаузи, слід мінімізувати вплив потенційних подразнювальних агентів. Пацієнтам потрібно їх уникати і почати використовувати прості пом'якшувальні засоби, такі як однокомпонентна органічна кокосова олія, що також має природні антимікробні та протигрибкові властивості [18]. Однак її не варто використовувати разом із презервативами.

Якщо симптоми печіння зникнуть, можна додати вагінальний зволожувальний засіб із гіалуроновою кислотою, який доступний у вигляді кремів, гелів і супозиторіїв [19]. Вагінальні зволожувальні засоби призначені для використання принаймні кілька разів на тиждень тривалий час. Пацієнтів також варто заохочувати читати етикетки та уникати продуктів зі штучними ароматизаторами, парабенами, нафтою, пропіленгліколем та гліцерином [20].

Проте тривале пригнічення естрогенів може спричинити більш виражені зміни у вагінальній архітектурі, що призводять до стенозу піхви та навіть повної нездатності жінки брати участь у статевому акті. У такому разі цим пацієнткам варто додати низькі дози гормонів (естрадіолу або дегідроепіандростерону [ДГЕА]), що може стимулювати ремоделювання колагену та покращити еластичність піхви [21].

Найефективнішим лікуванням сечостатеєвого синдрому менопаузи є призначення естрогену вагінально, що сприяє реколонізації лактобацил, покращує вагінальний кровообіг та еластичність слизової оболонки піхви, посилює сексуальну активність [21]. Однак попередні дослідження фармакокінетики застосування великих доз естрадіолу вагінально (у дозі 25 мкг щовечора протягом двох тижнів із подальшим використанням двічі на тиждень) виявили підвищення рівня естрадіолу в крові у цієї групи пацієнтів [22]. Проте воно менш ймовірно під час використання низьких доз естрадіолу вагінально, а також низькодозового естрогену у формі вагінального кільця [23].

У пацієнтів із симптомами диспареунії застосування андрогенів вагінально може зменшити вираженість цього розладу. Єдиним андрогеном, схваленим Управлінням з контролю якості харчових продуктів і медикаментів США (FDA) для вагінального застосування, є прастерон, або синтетичний ДГЕА.

Отже, рекомендовано застосовувати ДГЕА або естроген вагінально проконсультованим пацієнткам, в яких не спостерігається відповідь на негормональні методи лікування згідно з Резюме рекомендацій Американського товариства клінічної онкології 2018 р. [29]

Сечостатеєвий синдром менопаузи: вагінальний стеноз і спазм леватора

Нелікований сечостатеєвий синдром менопаузи може прогресувати до вкорочення та звуження піхви, яке визначається як вагінальний стеноз. Вперше його виявили у жінок, що проходили опромінення органів малого таза та отримували терапію, яка пригнічує естроген. За даними програми сексуального здоров'я в Південній Флориді, було встановлено, що майже половина жінок після антиестрогенної терапії для лікування сексуальних розладів стикалася з вагінальним стенозом, що призводило до надзвичайно болісного або навіть неможливого статевого акту [32].

За наявності епізодів болючих статевих актів, у жінок може виникати очікувальна тривога, що призводить

до спазму м'язів тазового дна під час інтимної близькості. У пацієнок із виявленими стеногічними змінами, а також тих, хто проходить обстеження, лікування атрофічної слизової оболонки за допомогою відповідного зволожувального крему в поєднанні із застосуванням вагінального дилататора покращує еластичність піхви та забезпечує формування біологічного зворотного зв'язку під час виконання вправ для розслаблення м'язів тазового дна. Ефективність постійного застосування вагінального розширювача (тричі на тиждень по 10 хвилин за сеанс) була доведена в кількох дослідженнях [33-35]. Проте прихильність пацієнок до цього методу є низькою: лише половина з них продовжує його використання протягом шести місяців [36]. Для корекції цього стану також важлива фізіотерапія, яка полягає у розробленні спеціалізованого плану лікування включно із лікувальною фізкультурою, мануальною терапією та роботою з вагінальними дилаторами [37].

Обережно: вагінальні лазери!

Неадекватне обстеження та лікування розладів жіночого сексуального здоров'я схиляє пацієнок до пошуків альтернативних методів лікування сечостатеєвого синдрому менопаузи. Деякі з них включають термін «вагінальне омолодження». Інтравагінальне лікування за допомогою енергетичних пристроїв, таких як CO₂ та радіоабляційні лазери, продається спеціально для пацієнтів із РГЗ, проте відсутність якісних досліджень, які демонструють користь такого лікування, і постійне занепокоєння щодо шкоди цього методу має турбувати клініцистів.

Ці процедури (наразі не покриваються страхуванням) не виявили ефективності у двох плацебо-контрольованих проспективних дослідженнях [38, 39]. Крім того, пацієнтки з важким сечостатеєвим синдромом менопаузи, спричиненим лікуванням раку, можуть бути схильні до аномального загоєння після застосування пристроїв, які створюють мікроскопічні ушкодження з подальшим утворенням колагену. У 2018 р. FDA випустило рекомендаційне попередження споживачам про зловмисників, що рекламують несхвалені, оманливі пристрої, і описало численні випадки вагінальних опіків, рубців і хронічного болю після лікування [40]. Щонайменше сім виробників отримали попередження припинити рекламу своєї продукції та несанкціоноване використання.

Збереження фертильності

РГЗ є найпоширенішим злоякісним новоутворенням, яке діагностують у жінок, при цьому приблизно 10% нових випадків діагностують у жінок репродуктивного віку [41].

Лікування РГЗ створює кілька унікальних проблем щодо збереження фертильності. Застосування гонадотоксичної хіміотерапії може призвести до передчасної недостатності яєчників, а ризик її негативного впливу на репродуктивну функцію зростає з віком. Відомо, що алкілюючі агенти є високогонадотоксичними, але й інші агенти також становлять певний ризик. Для новітніх агентів, таких як таргетна терапія та імунотерапія, репродуктивний ризик здебільшого не вивчений [46].

Багато жінок прагнуть мати біологічних дітей, тож перед початком лікування раку необхідно обговорити заходи збереження фертильності. На щастя, існує кілька таких варіантів для пацієнок із діагнозом РГЗ. Стандартом лікування, спрямованого на збереження фертильності, перед лікуванням РГЗ є застосування допоміжних репродуктивних технологій – криоконсервації ембріонів і ооцитів [47]. Обидві передбачають стимуляцію яєчників ін'єкційними гонадотропінами для рекрутування кількох фолікулів, що містять ооцити, з подальшим їхнім вилученням (найчастіше виконується трансвагінально). Цей процес триває близько двох тижнів і потребує кількох візитів для моніторингу. Нещодавні

досягнення у сфері репродуктивних технологій зробили збереження фертильності більш можливим для жінок із новим діагнозом РГЗ включно із протоколами рандомного початку, проведенням послідовних циклів оваріальної стимуляції (якщо це можливо з погляду онкології) і застосуванням додаткових засобів, що знижують рівень естрогенів.

Якщо цикли стимуляції яєчників традиційно починаються на основі часу менструального циклу, то протоколи рандомного початку дають змогу ініціювати стимуляцію в будь-який момент протягом менструального циклу. Це особливо корисно для жінок, для яких неможливо відтермінувати гонадотоксичне лікування більш ніж на два тижні.

Послідовні цикли стимуляції яєчників (тобто їхня повторна стимуляція протягом послідовних циклів) є безпечним та ефективним шляхом збереження фертильності у вибраних пацієнток із РГЗ, які можуть мати знижений оваріальний резерв. Цей підхід дозволяє отримати більшу кількість ооцитів без негативного впливу на результати лікування РГЗ [50].

Однією із проблем під час застосування допоміжних репродуктивних технологій для жінок з естроген-чутливим РГЗ є потенційний вплив супрафізіологічних рівнів естрадіолу, досягнутих під час стимуляції яєчників, на прогресування пухлини. Застосування інгібіторів ароматази (ІА) [летрозолу] або селективних модуляторів естрогенових рецепторів (тамоксифену) під час стимуляції яєчників дало змогу отримати ооцити без підвищення ризику рецидиву чи погіршення загальної виживаності пацієнток [51, 52].

Існують додаткові переваги застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) у жінок зі спадковими синдромами РГЗ. Отримання ембріонів після використання ДРТ дає змогу провести передімплантаційне генетичне тестування на наявність генних дефектів, тоді як клітини, взяті із запліднених ембріонів, перевіряють на наявність генетичних мутацій [53]. Це дає змогу відібрати ембріони, які не несуть мутацій, що, як відомо, збільшують ризик розвитку раку. Є також докази, що носії *BRCA* мутацій мають підвищений ризик зниження оваріального резерву, втрати функції яєчників. Це наражає їх на підвищений ризик безпліддя навіть за відсутності гонадотоксичного лікування раку, хоча зв'язок між патогенними варіантами *BRCA* та зниженням оваріального резерву залишається суперечливим [54]. Застосування ДРТ дає змогу жінкам зі зниженим оваріальним резервом максимізувати свій репродуктивний потенціал у такий спосіб, який вони не змогли б зробити за спроби спонтанного зачаття [55].

Є жінки, для яких ДРТ не підходять, найчастіше через обмежений час або медичні проблеми. Однак є альтернативні варіанти збереження фертильності, які варто розглянути. Кріоконсервація тканини яєчника (тобто хірургічне видалення яєчника або фрагментів його тканини, зазвичай завершується за допомогою лапароскопії з кріоконсервацією кори яєчника та можливою реімплантацією цієї тканини) може бути доцільною для жінок, молодших 35 років, які не мають вдосталь часу або не бажають проходити цикли стимуляції яєчників. Хоча кріоконсервація тканини яєчника більше не вважається експериментальним методом [56], вона набагато рідше практикується, ніж кріоконсервація ооцитів та/або ембріонів, і її мають виконувати лише ті, хто має досвід у цій методиці [57-59].

Пригнічення функції яєчників є ще одним варіантом мінімізації впливу на неї хіміотерапевтичних засобів і, можливо, на фертильність. Агоністи гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ) використовуються для зменшення вивільнення гонадотропінів з гіпофіза, впливаючи на пригнічення розвитку фолікулів в яєчнику, що призводить до припинення роботи яєчників під час гонадотоксичної терапії, знижує ризик передчасної недостатності яєчників, спричиненої хіміотерапією, і покращує ймовірність настання вагітності після завершення лікування [60, 61]. Хоча використання агоністів ГнРГ знижує ймовірність/ризик розвитку спричиненої хіміотерапією передчасної недостатності яєчників у жінок у пременопаузі з РГЗ, для пацієнток, зацікавлених у збереженні фертильності, його не слід замінювати іншими методами. Лікарям варто консультувати пацієнток, які отримують терапію супресії яєчників агоністами ГнРГ під час хіміотерапії, щодо високої ймовірності виникнення ПЕ, пов'язаних із гіпоестрогенією, включно із припливами, нічною пітливістю, змінами настрою,

безсонням, втому, зниженням лібідо, сухістю піхви, диспареунією та болем у кістках.

Для пацієнтів, які завершили лікування раку, що призвело до безпліддя, існує кілька варіантів створення сім'ї, зокрема використання донорських ооцитів та ембріонів або традиційне усиновлення. Однак ці варіанти потребують значних вкладень часу, енергії та грошей і не завжди широко доступні.

Раніше хворим з анамнезом РГЗ рекомендували не вагітніти. Проте наявні дані показують, що у жінок, які пройшли належне лікування та подальше спостереження з приводу РГЗ, вагітність не погіршує онкологічні наслідки [62, 63], навіть з анамнезом гормон-позитивного РГЗ [64, 65] або у носіїв *BRCA* мутації [66]. Незважаючи на ці результати, жінки з анамнезом РГЗ мають страх через можливе настання рецидиву в контексті припинення ендокринної терапії під час виношування дитини [67]. На щастя, нещодавні дані великого міжнародного дослідження POSITIVE trial показали, що переривання ендокринної терапії через 18-30 місяців не погіршує короткострокових онкологічних результатів у жінок з анамнезом РГЗ I або II стадії. Тоді як більшість жінок відновили прийом ендокринної терапії після вагітності, 24% пацієнток цього не зробили, що викликає занепокоєння щодо довгострокової безпеки таких дій [68].

Хоча РГЗ є поширеним захворюванням і може впливати на фертильність тих, хто його пережив, сучасні досягнення в лікуванні раку і репродуктивних проблем надають нові можливості для пацієнток з історією РГЗ у створенні своїх сімей. Незважаючи на ці досягнення, все ще існує багато суттєвих перешкод. Наприклад, неадекватна психологічна підтримка жінок, що вирішили зберегти фертильність та мають намір завагітніти після лікування раку. Крім того, процедура кріоконсервації ооцитів чи ембріонів є дороговартісною і неохоче фінансується страховими компаніями, що залишається серйозною перешкодою на шляху збереження фертильності.

Здоров'я кісток

З віком у жінок збільшується швидкість втрати кісткової маси через дефіцит естрогену [70]. Він під час ендокринної терапії в жінок у пре- та постменопаузі з РГЗ прискорює обмін кісток, що призводить до зниження МЩКТ і збільшує ризик переломів [71].

У жінок у пременопаузі кожен доступний варіант ад'ювантної ендокринної терапії посилює втрату кісткової тканини [72-74]. Застосування ІА у поєднанні з терапією пригнічення функції яєчників призводить до найбільш значного погіршення здоров'я кісток (із річною втратою МЩКТ до 11%), тоді як використання тамоксифену перед менопаузою спричинює зниження МЩКТ до 2% на рік [70]. Ці методи лікування мають тривалий ефект, що зберігається навіть після завершення терапії і призводить до збільшення кількості пацієнтів з остеопенією та остеопорозом. У жінок у постменопаузі застосування ІА пов'язане зі значною втратою кісткової маси та підвищеним ризиком переломів порівняно з тамоксифеном [70]. Продовження терапії ІА більше ніж на п'ять років ще більше збільшує ризик розвитку переломів [78].

Враховуючи великий вплив ад'ювантної ендокринної терапії на здоров'я кісток, усіх пацієнток слід чітко проінформувати про ризик втрати кісткової маси та розвитку переломів перед початком лікування [79]. Оптиміальне лікування здоров'я кісток у цьому випадку включає правильну оцінку інших факторів ризику остеопорозу та МЩКТ пацієнтки за допомогою подвійного рентгенівського абсорбціометричного сканування [80-82] на початковому етапі та під час ад'ювантної ендокринної терапії.

Профілактика та лікування втрати кісткової маси

Наявні обмежені докази щодо необхідності консультування пацієнток із РГЗ щодо впливу кальцію, вітаміну D і фізичних вправ на покращення здоров'я кісток. Незважаючи на це, всім жінкам, що отримують лікування, яке може негативно вплинути на здоров'я кісток, наприклад ад'ювантну ендокринну терапію, рекомендують дотримуватись дієти, збагаченої кальцієм, помірні фізичні навантаження та споживання вітаміну D [79].

Таргетні кісткові препарати, такі як бісфосфонати та деносумаб, представляють найбільш перевірену та широко застосовувану фармакологічну стратегію протидії втраті кісткової маси в клінічній практиці. У жінок

у пременопаузі, які отримують терапію супресії яєчників у поєднанні з ІА порівняно з тамоксифеном з або без терапії супресії яєчників, внутрішньовенне введення золедронової кислоти (4 мг один раз на 3-6 місяців) є єдиним таргетним кістковим препаратом, ефективним для запобігання втраті МЩКТ у кількох рандомізованих дослідженнях [73, 83, 85]. Крім того, його використання пов'язане зі зниженням ризику розвитку переломів [85]. Наскільки нам відомо, на сьогоднішній день жодне рандомізоване дослідження не вивчало використання пероральних бісфосфонатів або деносумабу в жінок у пременопаузі, які отримували ад'ювантну ендокринну терапію.

Кілька рандомізованих досліджень продемонстрували користь бісфосфонатів (внутрішньовенних або пероральних) і деносумабу для запобігання втраті кісткової маси у пацієнток у постменопаузі, які отримували протизапальні препарати, тоді як існують більш обмежені докази щодо їхнього впливу на зниження ризику переломів [84, 86, 95]. Схеми дозування для пацієнток, які перебувають на терапії пригнічення яєчників, подібні до тих, що використовуються для лікування остеопорозу в жінок у постменопаузі [88]. Незалежно від віку та початкової МЩКТ, деносумаб (у дозі 60 мг один раз на шість місяців із достатнім вмістом кальцію та вітаміну D) має найпереконливіші докази, що підтверджують його застосування в жінок у постменопаузі, які отримують протизапальні інгібітори [86].

Здоров'я кісток: практичне застосування та майбутні перспективи

Під час консультування пацієнток, які отримують ендокринну терапію, варто звернути увагу на шляхи запобігання спричиненій лікуванням втраті кісткової маси. Необхідно встановити доступні типи та схеми дозування кісткових таргетних препаратів, а також профілі їхньої токсичності включно із безпекою застосування для сечової системи і ризиком розвитку остеонекрозу щелепи під час їхнього використання. Однак остеонекроз щелепи є рідкісним явищем при застосуванні пероральних бісфосфонатів або деносумабу за три- та шестимісячними схемами порівняно з більш інтенсивним лікуванням у пацієнтів із кістковими метастазами [100]. Тому перед початком терапії кістковими таргетними препаратами рекомендовано провести огляд порожнини рота та профілактичне стоматологічне обстеження, а під час лікування варто уникати інвазивних стоматологічних процедур [79]. Виведення бісфосфонатів відбувається через нирки, тому і пероральні, і внутрішньовенні препарати мають протипоказання щодо їхнього застосування у пацієнтів із кліренсом креатиніну <30 мл/хв (ризедронат, ібандронат) або кліренсом креатиніну <35 мл/хв (алендронат і золедронові кислоти), переважно через відсутність даних щодо пацієнтів, які брали участь у клінічних дослідженнях зі зниженою функцією нирок [103, 104].

Слід зазначити, що після припинення прийому деносумабу спостерігався розвиток рикошетного остеолізу [105]. На сьогоднішній день немає чітких вказівок, як зменшити ризик розвитку цього ефекту [106].

Отже, бісфосфонати та деносумаб зараз є єдиними таргетними кістковими препаратами, що використовуються в клінічній практиці для пацієнтів, які отримують ад'ювантну ендокринну терапію. Проте необхідні додаткові дані для кращої оцінки ролі кісткових таргетних препаратів в профілактиці переломів.

Висновок

Пацієнтки з ранньою стадією гормон-рецептор-позитивного РГЗ, які повідомляють про серйозні ПЕ від ендокринної терапії, у п'ять разів частіше припиняють прийом призначених їм ліків, а 70% з них передчасно припиняють лікування до п'яти років [108, 109]. Робота щодо вирішення проблем, пов'язаних з якістю життя пацієнток, включно зі зменшенням вираженості менопаузальних симптомів, сексуальної дисфункції, збереженням фертильності та підтримкою здоров'я кісток, може покращити дотримання режиму лікування, а отже, і онкологічні результати хворих на гормон-рецептор-позитивний РГЗ.

Реферативний огляд Lambertini M., Arecco L., Woodard T.L. et al. (2023) *Advances in the Management of Menopausal Symptoms, Fertility Preservation, and Bone Health for Women With Breast Cancer on Endocrine Therapy*. Am Soc Clin Oncol Educ Book. May; 43: e390442. doi: 10.1200/EDBK_390442.

Підготувала Ірина Неміш

NALIRIFOX у порівнянні зі стандартною терапією при метастатичній протоковій аденокарциномі підшлункової залози

Результати дослідження NAPOLI 3

Протокова аденокарцинома підшлункової залози (ПАПЗ) залишається однією з найбільш летальних форм раку із вкрай несприятливим прогнозом. Особливо складною є ситуація з метастатичною ПАПЗ (мПАПЗ). Агресивний характер захворювання, пізня діагностика та обмежена ефективність наявних методів лікування сприяють високій смертності від цієї патології.

Сучасні стратегії терапії мПАПЗ базуються на застосуванні комбінованих режимів хіміотерапії. До недавнього часу стандартами першої лінії лікування вважалися два режими: FOLFIRINOX (комбінація фторурацилу, лейковорину, іринотекану та оксаліплатину) і комбінація наб-паклітакселу з гемцитабіном. Хоча ці режими продемонстрували покращення виживаності порівняно з монотерапією гемцитабіном, їхня ефективність залишається обмеженою, а токсичність – значною.

У цьому контексті розробка нових терапевтичних підходів є критично важливою для покращення результатів лікування пацієнтів із мПАПЗ. Одним із перспективних напрямків є використання ліпосомальних форм хіміотерапевтичних препаратів, які можуть забезпечити кращу доставку діючої речовини до пухлини при зниженні системної токсичності. Дослідження NAPOLI 3 представляє новий режим NALIRIFOX, що включає ліпосомальний іринотекан у комбінації з 5-фторурацилом, лейковорином та оксаліплатином. Це рандомізоване дослідження 3 фази порівнювало NALIRIFOX зі стандартною терапією наб-паклітакселом та гемцитабіном у пацієнтів із мПАПЗ, які раніше не отримували лікування. Результати дослідження демонструють статистично значуще покращення і загальної виживаності (ЗВ), і виживаності без прогресування (ВБП) при застосуванні режиму NALIRIFOX із керованим профілем безпеки.

ПАПЗ залишається одним із найбільш летальних злоякісних новоутворень з оцінним п'ятирічним виживанням лише 3% для пацієнтів, у яких діагностовано метастатичне захворювання [1, 2]. За останнє десятиліття два комбіновані режими хіміотерапії, квадруплет фторурацилу, лейковорину, іринотекану та оксаліплатину (FOLFIRINOX) та дуплет наб-паклітакселу і гемцитабіну стали стандартом першої лінії лікування [3-5]. Проте ці режими ніколи не порівнювалися безпосередньо, через що існує невизначеність щодо оптимального режиму лікування. За винятком раку підшлункової залози з високою мікросателітною нестабільністю, інгібітори імунних контрольних точок продемонстрували лише часткові переваги, і хоча існує великий інтерес до використання генотипу профілювання для покращення результатів, відносно мало пацієнтів придатні для отримання молекулярно спрямованих препаратів [6-8].

Поганий прогноз та низька кількість доступних варіантів лікування для більшості пацієнтів спонукають до подальших досліджень для порівняння ефективних та толерантних нових підходів до лікування, а також для максимізації переваг режимів цитотоксичної хіміотерапії. Іринотекан, який належить до класу інгібіторів топоізомерази I, виявляє фармакологічну активність переважно через свій активний метаболіт SN-38 [9]. Пегільована ліпосомальна формуляція іринотекану є інноваційною формою препарату, де молекули іринотекану інкапсульовані у ліпідному двошаровому пухирці або ліпосомі. Ліпосомальна інкапсуляція іринотекану подовжує його циркуляцію та обмежує розподіл порівняно з неліпосомальними формами іринотекану. Пегільований ліпосомальний не є еквівалентним неліпосомальним формам іринотекану і не має замінюватись [10, 11].

У дослідженні 3 фази NAPOLI 1 ліпосомальний іринотекан у комбінації із фторурацилом та лейковорином значно подовжив ЗВ порівняно із фторурацилом та лейковорином у пацієнтів із мПАПЗ, чие

захворювання прогресувало після терапії на основі гемцитабіну [13]. Фаза 1/2 дослідження NCT02551991 продемонструвала перспективну протипухлинну активність ліпосомального іринотекану в комбінації із фторурацилом, лейковорином та оксаліплатином (NALIRIFOX) у пацієнтів із мПАПЗ, які раніше не отримували лікування. Медіана ВБП становила 9,2 місяця (95% довірчий інтервал (ДІ) 7,69-11,96), а ЗВ – 12,6 місяця (8,74-18,69) [14].

Грунтуючись на цих результатах, дослідження 3 фази NAPOLI 3 мало на меті порівняти ефективність NALIRIFOX із наб-паклітакселом та гемцитабіном у пацієнтів із мПАПЗ, які раніше не отримували лікування в метастатичній стадії.

Метогу

Дизайн дослідження та учасники

NAPOLI 3 було рандомізованим, відкритим дослідженням 3 фази, проведеним у 18 медичних центрах 18 країн світу. До участі залучалися пацієнти віком 18 років і старші з гістологічно або цитологічно підтвердженою мПАПЗ. Підставою для участі була наявність щонайменше однієї вимірюваної метастатичної пухлини згідно з Критеріями оцінки відповіді при солідних пухлинах (RECIST) версії 1.1, а також функціонального статусу 0 або 1 за шкалою Східної об'єднаної онкологічної групи (ECOG). Важливою умовою було встановлення початкового діагнозу метастатичного захворювання не раніше ніж за шість тижнів до процедури скринінгу.

Рандомізація та стратифікація

Процес рандомізації здійснювався у співвідношенні 1:1 із використанням стратифікованої блокової рандомізації, що проводилася незалежною, третьою стороною через інтегровану систему інтерактивного голосового або вебвідгуку. Стратифікація враховувала три ключові фактори: географічний регіон (Північна Америка, Східна Азія, решта світу), функціональний статус за ECOG (0 проти 1) та наявність метастазів у печінці.

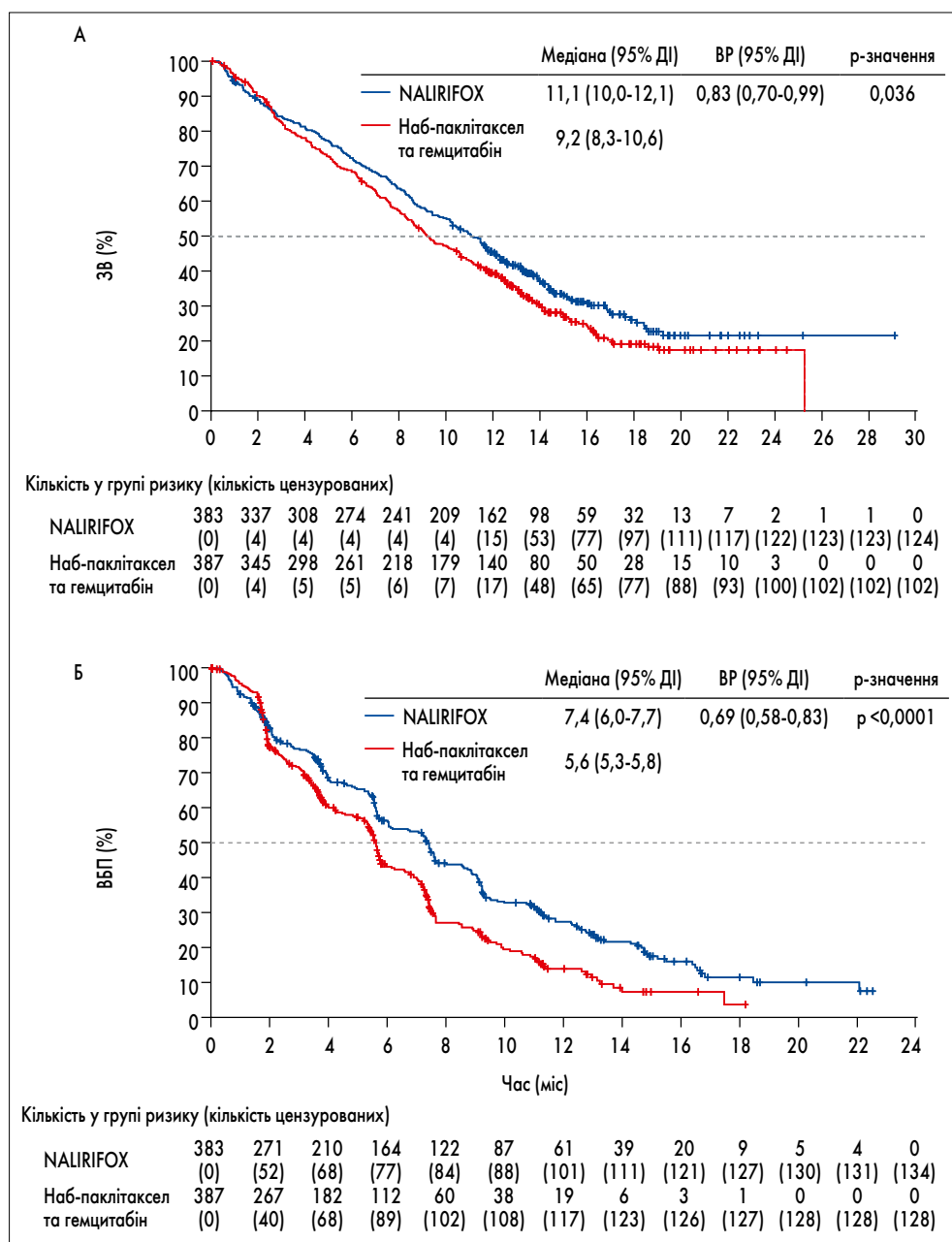


Рисунок. Оцінки Каплана-Меєра ЗВ (А) та ВБП (Б)

Схеми лікування

Пацієнти, які рандомізовано потрапили в експериментальну групу, отримували режим NALIRIFOX, що складався з ліпосомального іринотекану (50 мг/м²), оксаліплатину (60 мг/м²), лейковорину (400 мг/м²) та фторурацилу (2400 мг/м²). Препарати вводилися послідовно у вигляді безперервної внутрішньовенної інфузії тривалістю 46 годин на перший та 15-й дні кожного 28-денного циклу. Контрольна група отримувала стандартну терапію наб-паклітакселом (125 мг/м²) та гемцитабіном (1000 мг/м²), що вводилися внутрішньовенно на перший, восьмий та 15-й дні 28-денного циклу.

Оцінка ефективності та безпеки

Оцінка розмірів пухлини проводилася за допомогою комп'ютерної томографії або магнітно-резонансної томографії при скринінгу та кожні вісім тижнів протягом лікування до прогресування захворювання з використанням критеріїв RECIST v1.1. У пацієнтів без прогресування на момент припинення лікування оцінка продовжувалася із тією ж періодичністю до виявлення прогресування або початку нової протиракової терапії.

Лікування тривало до радіологічно підтвердженого прогресування захворювання або розвитку неприйнятної токсичності, що визначалася дослідниками. Після його

припинення пацієнти спершу проходили 30-денну оцінку безпеки, а потім фазу довгострокового спостереження з оцінкою кожні два місяці. Спостереження тривало до смерті, втрати для подальшого спостереження, відкликання згоди або закриття дослідження.

Кінцеві точки та оцінка безпеки

Первинною кінцевою точкою дослідження була ЗВ, що визначалася як час від рандомізації до смерті з будь-якої причини. Ключовими вторинними кінцевими точками були ВБП та загальна частота об'єктивної відповіді.

Безпека оцінювалася з допомогою реєстрації побічних явищ, які кодувалися згідно з Медичним словником для регуляторної діяльності (версія 25.0). Тяжкість побічних явищ класифікувалася відповідно до Загальних термінологічних критеріїв побічних явищ Національного інституту раку (версія 5.0).

Результати

Дослідження NAPOLI 3 проводилося у період з 19 лютого 2020-го по 17 серпня 2021 р. У ньому брали участь 770 пацієнтів із мПАПЗ, рандомізовані у співвідношенні 1:1 для отримання режиму NALIRIFOX (n=383) або комбінації наб-паклітакселу

та гемцитабіну (n=387). Популяція безпеки складалася із 749 пацієнтів (370 у групі NALIRIFOX та 379 у групі наб-паклітакселу та гемцитабіну), які отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату.

Ефективність лікування

Аналіз ЗВ базувався на 544 випадках смерті за медіану спостереження 16,1 місяця (міжквартильний діапазон 13,4-19,1). Медіана ЗВ у групі NALIRIFOX становила 11,1 місяця (95% ДІ 10,0-12,1) порівняно з 9,2 місяця (95% ДІ 8,3-10,6) у групі наб-паклітакселу та гемцитабіну. Відношення ризиків (ВР) становило 0,83 (95% ДІ 0,70-0,99; p=0,036), що свідчить про статистично значуще зниження ризику смерті на 17% у групі NALIRIFOX. Показники 12-місячної ЗВ становили 45,6% (95% ДІ 40,5-50,5) та 39,5% (95% ДІ 34,6-44,4) для груп NALIRIFOX і наб-паклітакселу/гемцитабіну відповідно. На 18 місяців ЗВ становила 26,2% (95% ДІ 20,9-31,7) для NALIRIFOX та 19,3% (95% ДІ 14,8-24,2) для наб-паклітакселу та гемцитабіну (рисунк).

ВБП також продемонструвала значне покращення у групі NALIRIFOX. Медіана ВБП становила 7,4 місяця (95% ДІ 6,0-7,7) для NALIRIFOX проти 5,6 місяця (95% ДІ 5,3-5,8) для наб-паклітакселу та гемцитабіну

(ВР 0,69; 95% ДІ 0,58-0,83; p<0,0001). Показники 12-місячної ВБП – 27,4% (95% ДІ 22,3-32,7) та 13,9% (95% ДІ 9,7-18,9) для груп NALIRIFOX та наб-паклітакселу/гемцитабіну відповідно. На 18 місяців ВБП становила 11,4% у групі NALIRIFOX та 3,6% у групі наб-паклітакселу та гемцитабіну.

Об'єктивна відповідь на лікування спостерігалася у 160 (42%) із 383 учасників у групі NALIRIFOX та у 140 (36%) із 387 пацієнтів у групі наб-паклітакселу та гемцитабіну (p=0,11). Медіана тривалості відповіді була довшою у групі NALIRIFOX і становила 7,3 місяця (95% ДІ 5,8-7,6) порівняно з 5,0 місяцями (95% ДІ 3,8-5,6) у групі наб-паклітакселу та гемцитабіну (ВР 0,67; 95% ДІ 0,48-0,93).

На момент припинення збору даних (23 липня 2022 р.) 44 пацієнти (12%) у групі NALIRIFOX та 7 (2%) у групі наб-паклітакселу та гемцитабіну все ще дотримувались досліджуваного режиму. Найпоширенішою причиною припинення лікування було прогресування захворювання у 184 осіб (48%) у групі NALIRIFOX та 177 пацієнтів (46%) у групі наб-паклітакселу та гемцитабіну.

Безпека та переносимість

Медіана тривалості лікування була довшою у групі NALIRIFOX і становила

24,3 тижня (міжквартильний діапазон 8,4-42,1; медіана 5,0 циклів лікування) порівняно з 17,6 тижня (міжквартильний діапазон 8,1-30,1; медіана 4,0 циклів лікування) у групі наб-паклітакселу та гемцитабіну. Зниження дози згідно з протоколом було необхідне для 60% пацієнтів, які отримували NALIRIFOX, та 54% осіб, що отримували наб-паклітаксел та гемцитабін.

Побічні явища, пов'язані з лікуванням, спостерігалися у переважній більшості пацієнтів в обох групах: у 369 (>99%) із 370 осіб, які отримували NALIRIFOX, та у 376 (99%) із 379 пацієнтів, що отримували наб-паклітаксел та гемцитабін. Найпоширенішими побічними явищами 3-4 ступеня у групі NALIRIFOX були нейтропенія, діарея та гіпокаліємія, тоді як у групі наб-паклітакселу та гемцитабіну переважали нейтропенія, анемія та периферична нейропатія. Летальні побічні явища, пов'язані з лікуванням, виникли у 2% пацієнтів в обох групах (шість пацієнтів у групі NALIRIFOX та вісім пацієнтів у групі наб-паклітакселу та гемцитабіну).

Отже, дослідження NAPOLI 3 демонструє значні переваги режиму NALIRIFOX порівняно зі стандартною терапією наб-паклітакселом та гемцитабіном у пацієнтів

із мПАПЗ. NALIRIFOX показав статистично значуще покращення медіани ЗВ (11,1 проти 9,2 місяця, ВР 0,83, p=0,036) та ВБП (7,4 проти 5,6 місяця, ВР 0,69, p<0,0001). Хоча різниця у загальній частоті відповіді не досягла статистичної значущості, тривалість відповіді була довшою у групі NALIRIFOX. Також спостерігалися вищі показники довгострокової виживаності. Ці результати свідчать про потенціал NALIRIFOX як нового стандарту першої лінії терапії мПАПЗ. Важливо зазначити, що NALIRIFOX був визнаний Національною онкологічною мережею США (NCCN) і рекомендований як кращий варіант лікування категорії 1 при метастатичному захворюванні першої лінії та як один із варіантів лікування першої лінії при місцево-поширеному захворюванні.

Реферативний огляд Wainberg Z.A., Melisi D., Macarulla T. et al. (2023) NALIRIFOX versus nab-paclitaxel and gemcitabine in treatment-naive patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (NAPOLI 3): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. Oct 7;402(10409):1272-1281. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01366-1.

Підготувала **Олена Речмедіна**

Підготовлено на замовлення
ТОВ «Серв'є Україна».
OncoST-NonP-C1-2 (2024-2026, 2 years)-29

КОМЕНТАР ЕКСПЕРТА



Сергій Володимирович Земсков, доктор медичних наук, професор, проректор з наукової роботи та інновацій Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ)

Які переваги протоколу NALIRIFOX як нового стандарту лікування метастатичного раку підшлункової залози (мРПЗ) порівняно з наявними в Україні протоколами лікування?

Беручи до уваги результати дослідження NAPOLI 3, можна зазначити, що застосування нової схеми NALIRIFOX (пегільований ліпосомальний іринотекан 50 мг/м² + 5-ФУ 2400 мг/м² + ЛВ 400 мг/м² + оксаліплатин 60 мг/м²) у першій лінії терапії метастатичної аденокарциноми підшлункової залози у нелікованих пацієнтів надає значущі переваги, пов'язані із збільшенням ЗВ, ВБП та профілем безпеки, порівняно з лікуванням за схемою GemNab.

Дані дослідження NAPOLI 3 вже враховані в Міжнародних рекомендаціях (NCCN 2.2024, ESMO 2023). Чи заплановане включення нового протоколу в Національні рекомендації?

Так, робота над створенням перших в нашій країні протоколів лікування пацієнтів з раком підшлункової залози (РПЗ) триває. За основу національних протоколів ми взяли NCCN-рекомендації. В останній версії цього документа схема NALIRIFOX рекомендована як перша лінія лікування пацієнтів із місцево розповсюдженою та метастатичною формою РПЗ (ECOG 0-1). Слід зазначити, що для метастатичного РПЗ схема NALIRIFOX має найвищу категорію 1, що базується на доказах високого рівня (≥1 рандомізоване дослідження 3 фази або високоякісні, надійні метааналізи; ≥85% підтримки групи експертів). Ми включили цю схему в наші національні протоколи як важливу опцію лікування, щоб українські пацієнти мали можливість отримувати необхідну терапію зі сприятливим профілем безпеки.

Які переваги протоколу NALIRIFOX порівняно з FOLFIRINOX?

Прямого порівняння NALIRIFOX зі схемою FOLFIRINOX немає. Це пояснюється тим, що для порівняння брали більш сучасну схему, яка має подібну ефективність, але менш токсична, тобто гемцитабін + наб-паклітаксел (GemNab), що частіше використовується в інших країнах.

Клінічно значущими перевагами NALIRIFOX є **ефективність та прийнятний профіль безпеки**. Щодо клінічної ефективності, то слід зазначити, що медіана ЗВ становила 11,1 місяця у групі NALIRIFOX і 9,2 місяця

у групі GemNab. ЗВ протягом 12 та 18 місяців становила 45,6% та 26,2% відповідно у групі NALIRIFOX та 39,5% і 19,3% для GemNab.

Профіль безпеки схеми NALIRIFOX пов'язаний з кількома факторами. Першим є застосування нижчої (ніж у FOLFIRINOX) дози оксаліплатину (60 мг/м²), що зменшує токсичність, пов'язану з розвитком периферичної нейропатії (лише 3% пацієнтів у групі NALIRIFOX та 6% у групі GemNab). Слід зазначити, що відсоток пацієнтів із нейропатією на FOLFIRINOX в дослідженні PRODIGE (2011) був втричі вищий (9%).

Наступною важливою перевагою комбінації NALIRIFOX є використання пегільованої ліпосомальної форми іринотекану, яка дозволяє досягати терапевтичного ефекту при використанні у п'ять разів нижчої дози препарату – лише 10 мг/кг маси тіла. А завдяки пегілюванню препарат довго (понад дві доби) циркулює у крові, ліпосомальна форма сприяє тривалому впливу на клітини (168 год), призводячи до значного пригнічення їхнього росту з одночасною мінімізацією системної токсичності.

Також важливою особливістю, на мій погляд, є те, що схему GemNab рекомендації дозволяють застосовувати більш тяжким пацієнтам з ECOG 2. За результатами NAPOLI 3, профіль токсичності NALIRIFOX не перевищує GemNab, а в групу пацієнтів, що отримували NALIRIFOX, був включений один пацієнт з ECOG 2. Тож логічно постає питання про можливе застосування NALIRIFOX у пацієнтів з ECOG 2. Сподіваємося, у майбутньому ми побачимо на це дозвіл в рекомендаціях.

Тож маємо певні переваги і можемо вважати схему NALIRIFOX новим стандартом у лікуванні пацієнтів із місцево розповсюдженим та метастатичним РПЗ.

Ваш власний клінічний досвід застосування протоколу NALIRIFOX та спостереження щодо його переваг?

Це були пацієнти з метастатичним РПЗ, дехто з них після застосування в першій лінії GemNab. Привертала увагу гарна переносимість NALIRIFOX. Враховуючи редуковану дозу оксаліплатину, ми не спостерігали типових для нього відчуттів першіння та клубка в горлі під час інфузії. Також не фіксували у довгостроковому періоді прогресуючих явищ нейропатії, навіть якщо вони вже були присутні на момент початку схеми. Інфузії ліпосомального іринотекану традиційно передувало введення атропіну з метою профілактики діареї, як і при звичайному іринотекані. Лоперамід було рекомендовано за умови діареї тричі та більше разів на добу. Ми не фіксували тяжкої діареї у наших хворих, дози протягом лікування не редукували.

Можу сказати, що у пацієнтів на NALIRIFOX відмічалися у цілому кращий комплаєнс порівняно з пацієнтами на FOLFIRINOX і зіставні результати виживаності.



**Віддані
терапевтичному
прогресу
задня задоволення
потреб пацієнтів**

Товариство з обмеженою відповідальністю «Серв'є Україна».
04070, м. Київ, вул. Набережно-Хрещатицька, 41.
Тел.: (044) 490-34-41. За додатковою інформацією
відвідайте сайт: www.servier.ua.
Copyright © 2023
ТОВ «Серв'є Україна».
Усі права захищені.

SERVIER
moved by you

Скринінг раку шийки матки. Ведення пацієнок з аномальними результатами скринінгу та передраковими станами шийки матки

Стандарт медичної допомоги

Тривала персистенція папіломавірусної інфекції, здебільшого вірусів 16-го і 18-го типу, є причиною більшості випадків раку шийки матки (РШМ). Доклінічна фаза від інфікування вірусами папіломи людини (ВПЛ) високого онкогенного ризику до розвитку інвазивного РШМ дає можливість ефективно проводити скринінг, діагностику та лікування передракових станів, що сприяє зниженню захворюваності та смертності жінок.

Загальна частина

Діагноз: Дисплазія шийки матки, або цервікальна інтраепітеліальна неоплазія.

Коди стану або захворювання. НК 025:2021 «Класифікатор хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я»:

Z12.4 Спеціальне скринінгове обстеження з метою виявлення новоутворення шийки матки

N87 Дисплазія шийки матки

N87.0 Слабко виражена дисплазія шийки матки

N87.1 Помірна дисплазія шийки матки

N87.2 Різко виражена дисплазія шийки матки, не класифікована в інших рубриках

N87.9 Дисплазія шийки матки, не уточнена

Розділ I. Організація скринінгу РШМ та надання медичної допомоги при аномальних результатах скринінгу і передракових станах

Положення Стандарту медичної допомоги. Скринінг РШМ має здійснюватися за скеруванням лікаря загальної практики – сімейного лікаря або лікаря-гінеколога. Оцінку результатів та надання медичної допомоги при аномальних результатах скринінгу і передракових станах проводить лікар акушер-гінеколог або лікар гінеколог-онколог. При дисплазії шийки матки тяжкого ступеня та аденокарциномі *in situ* (AIS) консультації надають лікарі гінеколог-онколог або гінеколог, який має досвід проведення кольпоскопії та лікування патології шийки матки.

Обґрунтування. До ВПЛ високого онкогенного ризику належать 12 типів (віруси 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59-го типу), які зараховують до канцерогенів класу 1 (однозначно канцерогенні агенти для організму людини) плюс 68-й тип, який вважається канцерогеном класу 2А (агенти, можливо, канцерогенні для людини). Інфікування ВПЛ при захворюванні шийки матки відбувається переважно статевим шляхом.

Гістологічно верифіковану цервікальну інтраепітеліальну неоплазію (CIN) за тривалею термінологією поділяють на CIN 1, 2 і 3, що відповідає легкій, помірній та тяжкій дисплазії шийки матки/раку *in situ* відповідно. CIN 1 включає ураження з койлоцитарними змінами та базальною атипією, що обмежується нижньою третьою товщини епітелію; CIN 2 – ураження з базальною атипією, що охоплює нижню і середню третину товщини епітелію; CIN 3 – ураження з базальною атипією на всю товщину епітелію.

Згідно із двостадійною системою гістологічної класифікації плоскоклітинних уражень аногенітальної ділянки (LAST) виділяють плоскоклітинне інтраепітеліальне ураження низького ступеня (LSIL), що відповідає ураженням гістологічно класифікованим, як койлоцитарна атипія та CIN 1, і плоскоклітинне інтраепітеліальне ураження високого ступеня (HSIL), що відповідає ураженням, які інтерпретуються як CIN 2 і CIN 3 при патологічному дослідженні.

Позначення «CIN 2+» включає CIN 2, CIN 3, AIS та РШМ, «CIN 3+» – діагнози CIN 3, AIS та РШМ.

Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові

1) Наявність узгодженого клінічного маршруту пацієнтки, що координує та інтегрує медичну допомогу для забезпечення своєчасного цервікального скринінгу, діагностики та лікування жінок з аномальними результатами скринінгу РШМ та передраковими станами.

2) Забезпечення інформованості пацієнтки (за згодою, членів її сім'ї) щодо:

- етапів та наслідків скринінгу з особливим акцентом на довгострокових наслідках для її здоров'я;
- плану обстеження, лікування та подальшого спостереження, переваг і недоліків, пов'язаних із кожним методом, що застосовується для діагностики при аномальних результатах скринінгу та лікуванні передракових станів шийки матки;
- контактів для отримання додаткової інформації та консультації.

Бажані

3) У закладах охорони здоров'я (ЗОЗ), що надають гінекологічну та онкологічну допомогу, розміщують інформацію щодо етіології, факторів ризику та профілактики РШМ (панель 1).

4) Жінкам надають поради щодо здорового способу життя, припинення тютюнопаління, запобігання зараженню вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ) та іншим інфекціям, що передаються статевим шляхом.

5) Вакцинація для запобігання виникненню CIN 2 і CIN 3, РШМ, раку піхви, вульви, генітальних кондилом та інших захворювань, що спричиняються ВПЛ, проводиться у жінок та чоловіків згідно із галузевими стандартами у сфері охорони здоров'я.

Панель 1

ФАКТОРИ РИЗИКУ РШМ

Пов'язані з інфікуванням ВПЛ

- Ранній початок статевого життя порівняно з віком першого статевого акту в 21 рік або пізніше – ризик збільшується у 1,5 раза для жінок 18-20 років і вдвічі – для жінок молодших 18 років.
- Кілька статевих партнерів порівняно з одним партнером – ризик збільшується вдвічі з двома партнерами та втричі – із шістьма або більше партнерами.
- Статевий партнер високого ризику (наприклад, із кількома сексуальними партнерами, інфекціями, що передаються статевим шляхом, у анамнезі або з наявним ВПЛ).
- Інфекції, що передаються статевим шляхом (наприклад, *Chlamydia trachomatis*, генітальний герпес, баквагіноз тощо) в анамнезі.
- Наявність в анамнезі плоскоклітинної інтраепітеліальної неоплазії або раку вульви чи піхви.
- Імуносупресія (наприклад, ВІЛ-інфекція).
- Не пов'язані з ВПЛ
- Низький соціально-економічний статус.
- Застосування комбінованих гормональних контрацептивів ≥ 5 років у ВПЛ-позитивних жінок.
- Тютюнопаління пов'язане із підвищеним ризиком плоскоклітинного раку шийки матки, але не аденокарциноми.
- Спадковість.

Розділ II. Скринінг РШМ

Положення Стандарту медичної допомоги. Стратегії цервікального скринінгу включають або первинний скринінг на ВПЛ, або цитологічне дослідження шийки матки (ЦДШМ). Рутинний скринінг РШМ застосовується лише до жінок, які не здійснювали скринінгу раніше, не мають симптомів патології шийки матки, аномальних результатів попереднього скринінгового обстеження, тож не потребують спостереження з приводу аномальних результатів попередніх скринінгових обстежень.

Первинне скринінгове тестування на ВПЛ слід виконувати із генотипуванням (для визначення ВПЛ високого онкогенного ризику) раз на 10 років, починаючи із 35 років.

Позитивний результат первинного скринінгового тестування на ВПЛ потребує проведення і сортувального генотипування (для визначення ВПЛ 16-го та 18-го типу, якщо ця інформація не включена в результат первинного тестування), і сортувального ЦДШМ (тріаж), незалежно від генотипу ВПЛ, для визначення тактики подальшого ведення на основі оцінки ризику.

При використанні первинного цитологічного скринінгу обстеження проводиться раз на три роки. Аномальний результат первинного скринінгового ЦДШМ потребує проведення сортувального ВПЛ-генотипування (для визначення ВПЛ 16-го та 18-го типу). Надалі застосовується тактика, що наведена у Розділі III цього Стандарту.

Обґрунтування. Початок скринінгу РШМ не прив'язаний до початку статевого життя, оскільки, хоча інфікованість ВПЛ є найвищою у молодих жінок, інфекція зазвичай спонтанно елімінується у 90% випадків протягом двох років. Враховуючи високу поширеність транзитornoї ВПЛ-інфекції серед молодих жінок, первинний скринінг РШМ у віці від 21-го до 24-х років проводиться тільки шляхом ЦДШМ.

Адекватний негативний результат попереднього скринінгу РШМ наразі визначається як два послідовні негативні тестування на ВПЛ або три послідовні негативні результати ЦДШМ протягом останніх 10 років, причому останнє обстеження потрібно провести в межах рекомендованого інтервалу скринінгу для використаного методу тестування (протягом попередніх п'яти або трьох років відповідно). Ці критерії не застосовуються до осіб, які потребують спостереження у зв'язку з аномальними результатами скринінгу РШМ.

Для припинення скринінгу РШМ, крім адекватного негативного результату, пацієнтка не повинна мати CIN 2+ протягом останніх 25 років.

Скринінг не рекомендовано жінкам старшим 65 років з адекватним негативним результатом попереднього скринінгу і які не належать до групи високого ризику РШМ. Вагінальні зразки, зібрані жінкою самостійно для визначення генотипу ВПЛ, можна використовувати як основний метод при рутинному скринінгу РШМ.

Критеріям для рутинного скринінгу РШМ не відповідають такі пацієнтки:

- з імуносупресією в анамнезі (ВІЛ, трансплантація солідних органів, аlogenна трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин, запальні захворювання кишечника, системний червоний вовчак і ревматоїдний артрит з поточним лікуванням імуносупресивними препаратами);

- із дисплазією вульви або піхви в анамнезі; клінічними ознаками та симптомами захворювання шийки матки;
- з попередніми аномальними результатами скринінгу РШМ.

Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові

1) Для рутинного скринінгу РШМ за інформованою згодою пацієнтки може проводитись ЦДШМ кожні три роки у жінок 21-65 років або первинне тестування на ВПЛ із генотипуванням (для визначення ВПЛ високого онкогенного ризику) кожні 10 років із 35-ти до 65-річного віку.

2) Для скринінгу РШМ проводять забір матеріалу з ектоцервіксу та ектоцервіксу відповідно до методик, що наведені на панелі 2.

Панель 2

МЕТОДИКА ЗАБОРУ МАТЕРІАЛУ ДЛЯ СКРИНІНГУ РШМ

Забір зразків для цитологічного дослідження шийки матки

Проведіть огляд шийки матки в дзеркала. Використовуйте інструмент, який дасть змогу зробити мазок – експліат з ектоцервіксу та ектоцервіксу, намагаючись зібрати клітини із зони переходу.

1. Забір за допомогою цервікальної щітки

За допомогою цервікальної щітки клітини ектоцервіксу та ектоцервіксу відбираються одночасно. Довгі щетинки цервікальної щітки збирають ектоцервікальні клітини, тоді як короткі щетинки – клітини ектоцервіксу.

2. Забір клітин ектоцервіксу за допомогою ектоцервікальної щітки (цитобрас)

Введіть ектоцервікальну щітку на дві третини в цервікальний канал так, щоб нижня щетинка залишалася видимою, і обережно поверніть її на 90-180°. Ектоцервікальну щітку слід завжди використовувати разом із цервікальною.

3. Забір за допомогою комбінованої цервікальної щітки

Обережно введіть центральну частину щітки в цервікальний канал, доки бічні щетинки не торкнуться ектоцервіксу. Потім притисніть комбіщітку до шийки матки та поверніть на два оберти за годинниковою стрілкою, обертаючи ручку між великим і вказівним пальцями робочої руки

Комбіщітку не використовують під час вагітності.

Зразок для рідинного ЦДШМ береться так само, як і традиційний мазок, необхідно дотримуватися інструкцій виробника щодо забору зразків.

Методика забору зразка для тестування на ВПЛ для медичного персоналу

Матеріалом для дослідження слугує зішкріб із цервікального каналу та/або зони трансформації, виконаний цервікальною щіткою.

При огляді в дзеркалах вставте цервікальну щітку для збору зразка шийки матки для тестування на ВПЛ в зовнішнє вічко шийки матки, доки зовнішні або нижні щетинки не торкнуться ектоцервіксу (не вставляйте ектоцервікальну або цервікальну щітку повністю в цервікальний канал). Поверніть цервікальну щітку за годинниковою стрілкою п'ять-шість разів (кількість обертів може відрізнятись залежно від інструкцій виробника), обережно натискаючи на шийку матки. Вийміть щітку із цервікального каналу, уникаючи контакту зовнішньої сторони щітки або зразка з будь-яким іншим предметом.

Вставте кінець цервікальної щітки в ємність для забору зразків і покрутіть, щоб ретельно промити в розчині. Залежно від інструкції виробника пристрою для забору зразків зламайте стрижень щітки по лінії надрізу або від'єднайте щітку від ручки, залишивши щітку всередині ємності. Встановіть кришку на ємність та надійно її закрийте.

Помістіть ємність у мішок для зразків або контейнер для транспортування в лабораторію.

Забір зразка для тестування на ВПЛ жінка може зробити самостійно згідно з методикою, передбаченою діагностичною системою.

3) Фарбування препаратів для ЦДШМ здійснюється за методикою Папаніколау. Результати оформлюються за стандартизованою класифікацією BETHESDA.

4) Скринінг РШМ здійснюється незалежно від проведення вакцинації проти ВПЛ.

5) При позитивному результаті первинного скринінгу на ВПЛ, незалежно від генотипу (включно із ВПЛ 16-го та 18-го типу), проводиться сортувальне ЦДШМ.

6) Жінкам із незадовільним результатом ЦДШМ, згідно з класифікацією BETHESDA, перед повторним ЦДШМ, за наявності показань, потрібно провести лікування аномальних вагінальних виділень, інфекцій, що передаються статевим шляхом, або генітоуринарного синдрому згідно із відповідними стандартами медичної допомоги. ЦДШМ слід повторити не пізніше ніж через чотири місяці.

7) Для жінок з імуносупресією, зокрема для осіб, які живуть із ВІЛ, скринінг РШМ потрібно продовжувати протягом усього життя. Під час первинної діагностики жінкам із імуносупресією проводять ЦДШМ. Якщо початкове ЦДШМ у такої пацієнтки є нормальним, наступне ЦДШМ проводять через 12 місяців. Якщо результати трьох послідовних щорічних ЦДШМ є нормальними, повторні ЦДШМ слід проводити кожні три роки.

8) Тактика ведення пацієнок з аномальними результатами скринінгу визначається відповідно до Розділу III.

9) Скринінг РШМ будь-яким методом припиняють у таких випадках: якщо у жінок, що старші 65 років, не було в анамнезі CIN 2+ протягом останніх 25 років і їм задокументували адекватний негативний результат попереднього скринінгу протягом 10-річного періоду до 65 років; якщо йдеться про осіб будь-якого віку з обмеженою очікуваною тривалістю життя.

10) Жінкам, старшим 65 років, без захворювань, що обмежують очікувану тривалість життя, у яких невідомі результати попереднього скринінгу, проводять скринінг РШМ, доки не будуть виконані критерії для його припинення.

Бажані

11) Для визначення тактики ведення пацієнок з аномальними результатами скринінгу можуть бути використані відповідні рекомендації для оцінки результатів скринінгових обстежень включно із невідомим анамнезом (табл. 1, 2).

Таблиця 1. Рекомендації при аномальних результатах скринінгу за умови невідомого результату ВПЛ-тестування в анамнезі

Результат ВПЛ в анамнезі	Результат поточного ВПЛ-тестування	Результат поточного ЦДШМ	Безпосередній ризик CIN 3+, %	5-річний ризик CIN 3+, %	Рекомендоване ведення	Оцінка достовірності рекомендації, %
Невідомий	ВПЛ-негативний	NILM	0,00	0,12	5-річне спостереження	100
Невідомий	ВПЛ-негативний	ASC-US	0,04	0,40	3-річне спостереження	100
Невідомий	ВПЛ-негативний	LSIL	1,1	2,0	1-річне спостереження	100
Невідомий	ВПЛ-негативний	ASC-H	3,4	3,8	Кольпоскопія*	Особлива ситуація
Невідомий	ВПЛ-негативний	AGC	1,1	1,5	Кольпоскопія*	Особлива ситуація
Невідомий	ВПЛ-негативний	HSIL+	25	27	Кольпоскопія / лікування	53
Невідомий	ВПЛ-негативний	ALL**	0,01	0,14	5-річне спостереження	95
Невідомий	ВПЛ-позитивний	NILM	2,1	4,8	1-річне спостереження	100
Невідомий	ВПЛ-позитивний	ASC-US	4,4	7,3	Кольпоскопія	100
Невідомий	ВПЛ-позитивний	LSIL	4,3	6,9	Кольпоскопія	96
Невідомий	ВПЛ-позитивний	ASC-H	26	33	Кольпоскопія / лікування	82
Невідомий	ВПЛ-позитивний	AGC	26	35	Кольпоскопія / лікування*	80
Невідомий	ВПЛ-позитивний	HSIL+	49	53	Кольпоскопія / лікування	100

Примітки:
100% оцінка достовірності рекомендацій не є точною, але округлюється до 100%. Ризик, що визначає рекомендоване ведення, виділений жирним шрифтом.
NILM – негативний щодо інтраепітеліального ураження або злоякісного новоутворення.
*Подальше ведення ASC-H і AGC згідно із цим Стандартом.
**ALL, наприклад, первинний скринінг ВПЛ без ЦДШМ.

Таблиця 2. Рекомендації при аномальних результатах скринінгу за умови відсутності ВПЛ в анамнезі

Результат ВПЛ в анамнезі	Результат поточного ВПЛ-тестування	Результат поточного ЦДШМ	Безпосередній ризик CIN 3+, %	5-річний ризик CIN 3+, %	Рекомендоване ведення	Оцінка достовірності рекомендації, %
ВПЛ-негативний	ВПЛ-негативний	NILM	0,00	0,9	5-річне спостереження	100
ВПЛ-негативний	ВПЛ-негативний	ASC-US	0,01	0,36	3-річне спостереження	100
ВПЛ-негативний	ВПЛ-негативний	LSIL	0,44	0,79	1-річне спостереження	82
ВПЛ-негативний	ВПЛ-негативний	ASC-H	2,8	3,3	Кольпоскопія	Особлива ситуація
ВПЛ-негативний	ВПЛ-негативний	AGC	0,78	0,88	Кольпоскопія	Особлива ситуація
ВПЛ-негативний	ВПЛ-негативний	HSIL+	14	14	Кольпоскопія	98
ВПЛ-негативний	ВПЛ-негативний	ALL**	0,01	0,10	5-річне спостереження	100
ВПЛ-негативний	ВПЛ-позитивний	NILM	0,74	2,3	1-річне спостереження	100
ВПЛ-негативний	ВПЛ-позитивний	ASC-US	2,0	3,8	1-річне спостереження	100
ВПЛ-негативний	ВПЛ-позитивний	LSIL	2,1	3,8	1-річне спостереження	100
ВПЛ-негативний	ВПЛ-позитивний	ASC-H	14	18	Кольпоскопія	100
ВПЛ-негативний	ВПЛ-позитивний	AGC	14	21	Кольпоскопія*	100
ВПЛ-негативний	ВПЛ-позитивний	HSIL+	32	34	Кольпоскопія / лікування	100

Примітки:
100% оцінка достовірності рекомендацій не є точною, але округлюється до 100%. Ризик, що визначає рекомендоване ведення, виділений жирним шрифтом.
*Подальше ведення ASC-H і AGC згідно із цим Стандартом.
**ВПЛ – негативний ALL, наприклад, первинний скринінг ВПЛ.
Таблиці адаптовані з джерела Egemen D. et al. (2020).

12) Для рутинного скринінгу РШМ за інформованою згодою пацієнтки може бути проведено ко-тестування (тестування на ВПЛ у поєднанні із ЦДШМ) у жінок віком 25-65 років кожні п'ять років.

13) Усім жінкам рекомендовані щорічні гінекологічні огляди від початку статевого життя для вчасного виявлення іншої гінекологічної патології.

14) Первинне скринінгове тестування на ВПЛ слід виконувати із генотипуванням (для визначення ВПЛ високого онкогенного ризику), за можливості, раз на п'ять років, починаючи із 25 років.

15) У пацієнок віком 30 років і старших із цитологічно підтвердженим NILM і відсутністю клітин ектоцервіксу/компонента зони трансформації та відсутнім або невідомим результатом тестування на ВПЛ тестування на ВПЛ та ЦДШМ проводиться не пізніше ніж через чотири місяці.

Продовження на стор. 32.

Скринінг раку шийки матки. Ведення пацієнток з аномальними результатами скринінгу та передраковими станами шийки матки

Стандарт медичної допомоги

Продовження. Початок на стор. 30.

Розділ III. Діагностична тактика при аномальних результатах скринінгу

Положення Стандарту медичної допомоги. Діагностика передракових захворювань шийки матки ґрунтується на результатах цервікального скринінгу, сортувального дообстеження і, бажано, визначення ризику виникнення CIN 3+ на основі поєднання поточних та попередніх результатів скринінгу РШМ (включно з невідомим анамнезом). Кольпоскопія з прицільною біопсією та ендоцервікальний кюретаж (ЕЦК) є основними методами виявлення передракових захворювань шийки матки, що потребують лікування або спостереження.

Обґрунтування. Для виявлення потенційних уражень при кольпоскопії використовують 3-5% розчин оцтової кислоти та розчин Люголя. Візуальні зміни при кольпоскопії включають реакцію на оцтову кислоту (ацетобільний епітелій), характеристики країв ураження, рельєфу поверхні, розміри ураження, судинні малюнки та вираженість фарбування розчином Люголя тощо. Першочергове значення має отримання адекватних гістологічних зразків шляхом біопсії для ефективного виключення CIN 2+ при кожній кольпоскопії.

Під час вагітності рекомендоване ведення пацієнток з аномальними результатами скринінгу з показаннями для кольпоскопії, що встановлені для невагітних пацієнток. Прицільна біопсія шийки матки під контролем кольпоскопії у вагітних пацієнток вважається безпечною. Процедура діагностичної ексцизії або повторна біопсія шийки матки рекомендовані під час вагітності тільки при підозрі на РШМ на підставі ЦДШМ, кольпоскопії та/або патологічного гістологічного дослідження. ЕЦК та біопсія ендометрію протипоказані під час вагітності через ризик пошкодження плідних оболонок, плода або плаценти.

Ведення таких вагітних рекомендовано проводити спільно лікарями гінекологом-онкологом та акушером-гінекологом. Біопсію слід здійснювати за наявності інформованої згоди вагітної пацієнтки на її проведення в умовах стаціонару, що зменшує ризик невиношування та кровотечі.

Критерії якості надання медичної допомоги

Обов'язкові

- 1) При аномальному результаті первинного ВПЛ-скринінгу (ВПЛ-позитивний) виконується сортувальне ЦДШМ.
- 2) Якщо ВПЛ-позитивний поєднаний з аномальними результатами сортувального ЦДШМ, рекомендовано провести кольпоскопію.
- 3) При отриманні ВПЛ-позитивного результату, цитологічного результату NILM рекомендоване повторне ВПЛ-дослідження через 12 місяців. Якщо через рік ВПЛ-негативний, NILM – повернення до рутинного скринінгу, якщо ВПЛ-позитивний, NILM – проведення кольпоскопії.
- 4) Тактика ведення пацієнток залежно від результату цитологічного скринінгу та віку жінки має здійснюватися відповідно до алгоритмів (рис. 1).

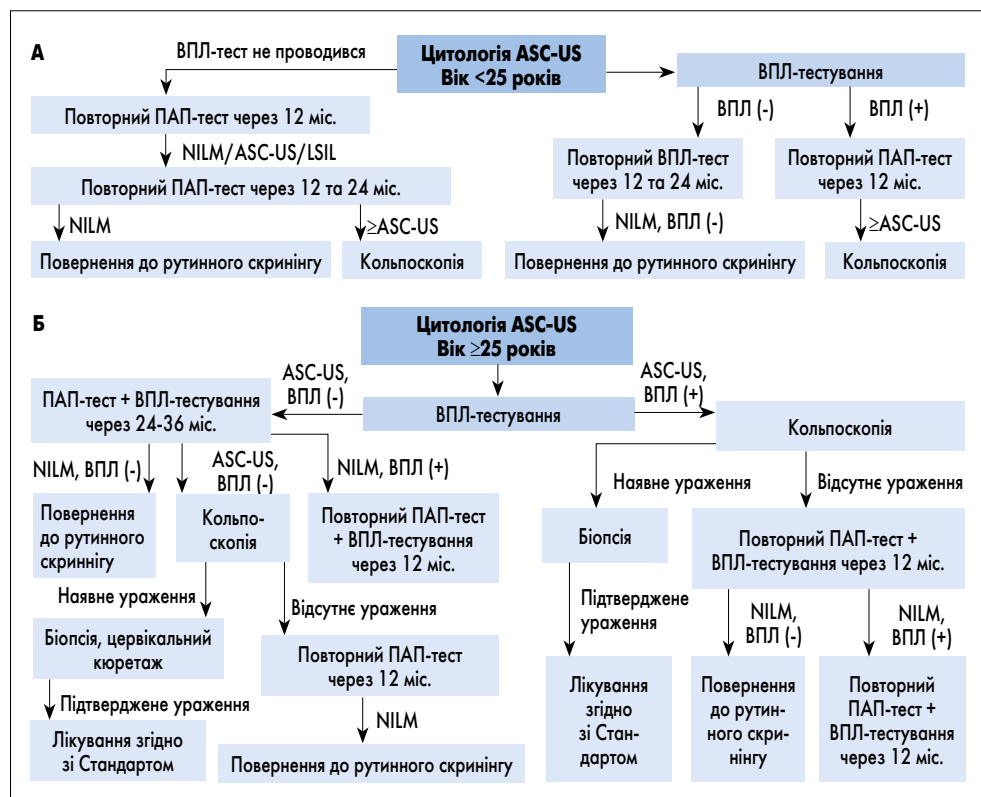


Рис. 1. Ведення ASC-US у пацієнток, молодших (А) і старших (Б) 25 років

- 5) При персистенції ASCUS/ВПЛ-позитивний незалежно від віку пацієнтки (під час повторних обстежень) рекомендована кольпоскопія, за наявності ознак ураження проводяться біопсія, цервікальний кюретаж. Подальша тактика залежить

від результатів гістологічного дослідження. За відсутності морфологічного підтвердження ураження необхідно здійснювати рутинний скринінг.

- 6) Для вагітних із LSIL перевага надається кольпоскопії. За відсутності кольпоскопічних ознак вираженого ураження виконання біопсії не рекомендоване. Ендоцервікальний кюретаж у вагітних неприпустимий. Вагітним жінкам віком 21-24 роки рекомендовано подальше спостереження згідно з рекомендаціями щодо алгоритму ведення LSIL у жінок віком 21-24 роки (рис. 2). Відтермінування кольпоскопії (не раніше ніж через чотири тижні після пологів) є прийнятним.

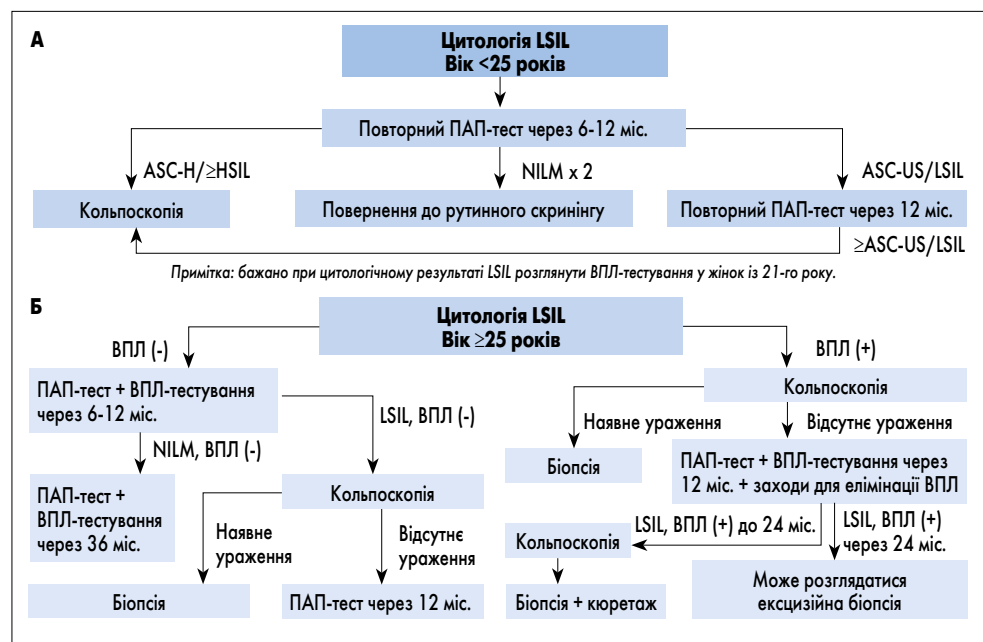


Рис. 2. Ведення LSIL у пацієнток, молодших (А) та старших (Б) 25 років

- 7) Варіанти ведення вагітних жінок з ASC-US ідентичні з тими, які описані для невагітних жінок, за винятком того, що у післяпологовому періоді кольпоскопію рекомендовано проводити не раніше ніж через чотири тижні після пологів.

- 8) Діагностичні процедури, що проводяться при аномальних результатах скринінгу (панель 3).

Бажаний

- 9) При цитологічному результаті LSIL розглянути можливість проведення ВПЛ-тестування у жінок із 21-го року.

Розділ IV. Ведення пацієнток із гістологічно підтвердженими передраковими захворюваннями шийки матки

Положення Стандарту медичної допомоги. Основною метою лікування є профілактика РШМ шляхом деструкції або ексцизії передракових уражень для запобігання розвитку інвазивного раку. Порогом/показанням для лікування залишаються гістологічно верифіковані HSIL/AIS (за термінологією LAST) або CIN 2+ (за триврівневою термінологією), за винятком особливих обставин: пацієнтки занепокоєні потенційним впливом лікування на результати майбутньої вагітності; вік жінки менший ніж 25 років; вагітність. Гістеректомія не є стандартним методом лікування CIN 2+, крім гістологічно верифікованої AIS. Невідкладне лікування без підтверджувальної біопсії під контролем кольпоскопії (наприклад, «побачити і лікувати») за інформованою згодою можливе лише у невагітних пацієнток від 25 років і старших за особливих обставин (обмежена доступність медичної допомоги, особи з інвалідністю тощо).

Обґрунтування. Морфологічні результати біопсії та ЕЦК в комплексі з поточними та попередніми результатами скринінгу, доповнені особистими факторами пацієнтки, зокрема такими, як вік та імуносупресія, дають змогу оцінити ризик наявності передраку та виникнення РШМ. Після оцінки індивідуального ризику може бути запропоновано кілька варіантів клінічної дії: лікування, одно-, три- або п'ятирічне спостереження/повернення до рутинного скринінгу.

Гістологічно верифікована легка дисплазія LSIL – CIN 1 є проявом продуктивної фази ВПЛ-інфекції. CIN 1 може бути обумовлена і ВПЛ високого онкогенного ризику, і ВПЛ низького ризику, а також може бути спричинена персистою інфекцією одного типу чи послідовним інфікуванням різними типами ВПЛ. ВПЛ 16-го типу рідше трапляється при CIN 1, ніж при CIN 3. Показники регресії є високими, особливо у молодих пацієнток, а подальший діагноз CIN 2+ трапляється рідко, рекомендованим варіантом клінічної дії переважно є спостереження.

Гістологічно верифікована CIN 2 має більшу частоту і швидкість регресії, на відміну від CIN 3, що дає можливість відтермінувати лікування в молодих жінок.

Панель 3

Діагностичні процедури при аномальних результатах скринінгу та передракових станах шийки матки

1. Кольпоскопія при аномальних результатах скринінгу проводиться відповідно до показань, зазначених вище, з описом картини згідно з класифікацією IFCCP.

2. Прицільна біопсія шийки матки при кольпоскопії здійснюється з усіх ацетобілих ділянок, зазвичай від двох біопсій за показаннями, зазначеними вище, у невагітних пацієнток віком від 25 років і старших з оціненим безпосереднім ризиком CIN 3+ 25-100% на основі анамнезу та поточних результатів: при цитологічно підтвердженому HSIL незалежно від результату тестування на ВПЛ; при ВПЛ-позитивних цитологічно підтверджених ASC-H або AGC (усі категорії). Для знеболення при біопсії шийки матки та ЕЦК рекомендовані немедикаментозні методи та пероральні анальгетики або інфільтраційна анестезія.

3. ЕЦК виконується під час кольпоскопії (за винятком вагітних):

- при цитологічно підтверджених результатах HSIL, ASC-H;
- при усіх підкатегоріях AGC та AIS, крім випадків, коли визначаються атипів клітини ендометрію; при позитивному тестуванні на ВПЛ 16-го або 18-го типу;
- після лікування передраку шийки матки в анамнезі, незалежно від показань до кольпоскопії;
- при спостереженні за CIN 2;
- якщо перехід багаточарового плоского та циліндричного епітелію (перехідна зона) не повністю візуалізується при кольпоскопії, крім пацієнток віком до 30 років, які не народжували, із цитологічно підтвердженими ASCUS або LSIL;
- при позитивних результатах подвійного фарбування на p16/Ki67.

4. Екцизійна біопсія як остаточний метод діагностики проводиться під місцевим або загальним знеболенням пацієнткам з аномальними результатами скринінгу в особливих випадках, а саме:

- при підозрі на мікроінвазію;
- при відсутності кореляції між результатами цитології, кольпоскопії та гістології, зокрема
 - при персистенції протягом двох років цитологічних результатів HSIL, ASC-H без гістологічно верифікованого HSIL у жінок, молодших 25 років,
 - при неповній візуалізації зони переходу багаточарового плоского та циліндричного епітелію (перехідної зони) чи верхньої межі всіх уражень;
- у жінок віком 25 років і старших при веденні LSIL (CIN 1), якому передували цитологічно підтверджені ASC-H або HSIL, зокрема із цитологічно підтвердженим HSIL та з результатом біопсії – гістологічно верифіковане LSIL (CIN 1);
- із цитологічно підтвердженим HSIL під час візиту через один-два роки або із цитологічно підтвердженими ASC-H, які зберігаються при візиті через два роки;
- з AIS, встановленим за результатами біопсії шийки матки, для виключення інвазивної аденокарциноми, навіть якщо у подальшому заплановане виконання гістеректомії.

5. Метод дилатації і кюретажу (фракційне вишкрібання цервікального каналу та порожнини матки) проводиться:

- у невагітних пацієнток, молодших 35 років, із підвищеним ризиком виникнення раку ендометрію на основі клінічних показань (аномальні маткові кровотечі, стани, що супроводжуються хронічною ановуляцією, або ожиріння);
- у невагітних пацієнток віком від 35 років і старших з усіма категоріями AGC та AIS;
- у пацієнток у постменопаузі із виявленими атипів клітинами ендометрію при ЦДШМ відповідно до стандартів у сфері охорони здоров'я.

Перед проведенням діагностичної екцизії шийки матки або дилатації і кюретажу проводиться стандартне обстеження гінекологічних хворих для малих діагностичних та лікувальних втручань згідно із чинними стандартами медичної допомоги.

Патологістологічне дослідження операційного матеріалу, обстеження на ВІЛ, сифіліс, вірусні гепатити В та С здійснюються відповідно до стандартів у сфері охорони здоров'я.

Жінкам репродуктивного віку проводять обстеження на наявність вагітності.

Основним обґрунтуванням для відтермінування лікування CIN 2 є потенційний ризик несприятливих акушерських наслідків, зокрема передчасних пологів, після екцизійної терапії або абляції.

CIN 3 вважається прямим попередником РШМ і завжди потребує лікування. Якщо не можна виключити CIN 3, пацієнтку слід вести як таку, у якої діагностовано CIN 3.

Вибір найбільш відповідного методу лікування залежить від характеристики ураження (уражень) шийки матки, поширення ураження в цервікальний канал або на піхву, візуалізації переходу багаточарового плоского та циліндричного епітелію (перехідної зони) і важкості супутньої патології.

Екцизійне лікування включає процедури, що видаляють зону трансформації із отриманням матеріалу для патологістологічного дослідження: процедуру петлевої електрохірургічної екцизії (LEEP) або широку петлеву екцизію зони трансформації (LLETZ), конізацію холодним ножом, лазерну та діатермоконізацію. Для уражень високого ступеня перевагою екцизійного лікування є отримання гістологічного зразка, який може виявити вищий ступінь плоскоклітинного або залозистого ураження, а також надає інформацію про стан країв резекції, що є предиктором персистенції або рецидивування CIN 2+.

Причини вибору невідкладного лікування можуть включати особисті уподобання, обмежений доступ до медичної допомоги, фінансові проблеми та тривогу, пов'язану із РШМ. Вікова межа 25 років і старші для невідкладного лікування обрана через низькі показники захворюваності на РШМ і високі показники регресії передраку серед жінок вікової групи до 25 років.

Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові

1) Тактика ведення пацієнток із гістологічно підтвердженими передраковими захворюваннями шийки матки з урахуванням віку пацієнтки має здійснюватися відповідно до алгоритмів, зображених на рис. 3-5.

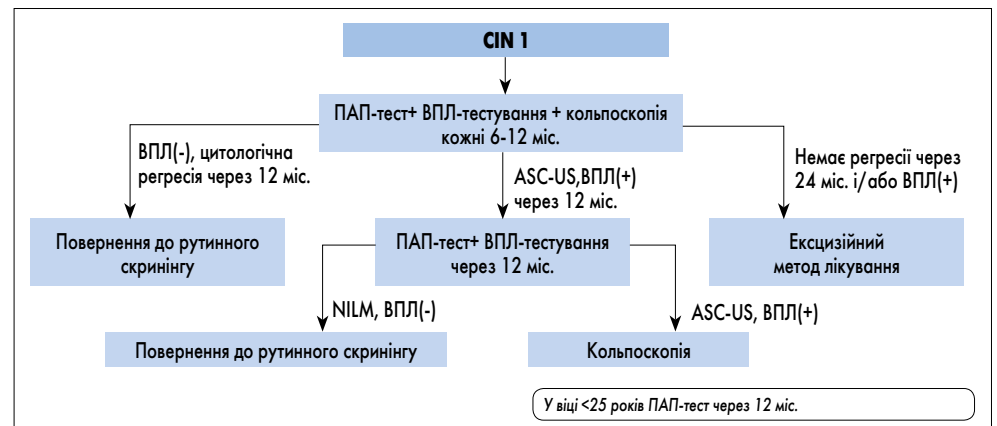


Рис. 3. Ведення пацієнток із CIN 1

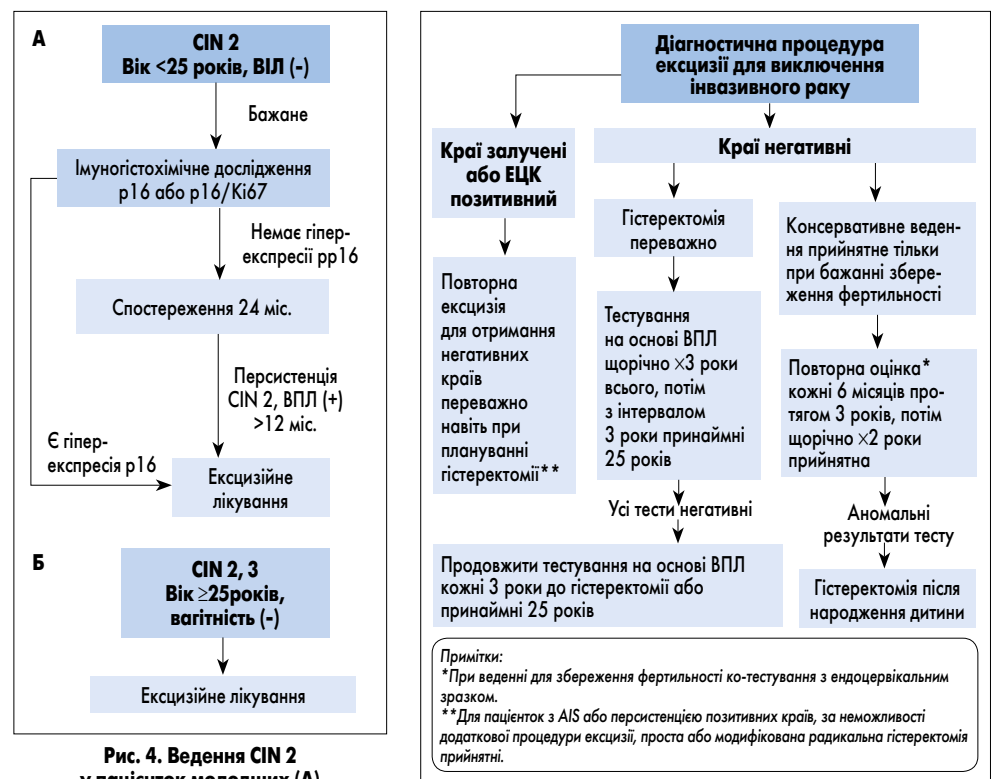


Рис. 4. Ведення CIN 2 у пацієнток молодших (А) і CIN 2, 3 у старших (Б) 25 років

Рис. 5. Ведення AIS

2) При обговоренні з пацієнтками питання про невідкладне лікування лікарі мають ретельно зважити ризики та переваги порівняно з кольпоскопією і прицільною біопсією.

3) Методи абляції включають кріотерапію, лазерну абляцію, термоабляцію та інші. Проте при лікуванні уражень високого ступеня методи абляції мають низку обмежень і протипоказані у таких випадках: ураження поширюється на цервікальний канал; ураження покриває понад 75% площі поверхні ектоцервіксу або виходить за межі використовуваного кріонаконечника; перехідна зона або верхня межа будь-якого ураження не візуалізуються повністю; у зразку із цервікального каналу діагностовано CIN 2+ або CIN, яку неможливо оцінити; після попереднього лікування CIN 2+; при неадекватній біопсії шийки матки для підтвердження гістологічно верифікованого діагнозу; при підозрі на РШМ.

4) Під час вагітності слід обирати варіанти ведення та лікування передракових станів, зважуючи ризик для плода та матері порівняно з ризиком відсутності раку. Лікування без проведення біопсії під час вагітності є неприйнятним.

5) При цитологічних результатах HSIL у вагітних обов'язково проводять кольпоскопію. Біопсія виконується лише при кольпоскопічних ознаках вираженого ураження, при підозрі на інвазивний РШМ.

Бажані

6) Імуногістохімічне визначення білків p16 та Ki67 використовується для підтвердження діагнозу гістологічно верифікованого HSIL, якщо морфологічна оцінка препаратів із фарбуванням гематоксиліном і еозином відповідає CIN 2 або CIN 3.

7) За інформованою згодою невідкладне лікування (без попереднього патологістологічного підтвердження шляхом біопсії) з використанням процедури екцизії проводиться за один візит у невагітних пацієнток від 25 років і старших із безпосереднім ризиком розвитку CIN 3+ 25-100% на основі анамнезу та поточних результатів: цитологічно підтверджене HSIL незалежно від результату тестування на ВПЛ; ВПЛ-позитивні цитологічно підтверджені ASC-H або AGC (усі категорії).

8) Абляція (лазерна, кріодеструкція) може розглядатися при лікуванні великих уражень шийки матки або таких, що поширюються на піхву, за умови, що всі інші критерії для абляції виконані. Однак перевага надається екцизійним методам лікування.

9) Ад'ювантна (після лікування) вакцинація проти ВПЛ рекомендована для раніше невакцинованих осіб віком від 27 до 45 років, які проходять лікування CIN 2+.

Продовження на стор. 34.

Скринінг раку шийки матки. Ведення пацієнток з аномальними результатами скринінгу та передраковими станами шийки матки

Стандарт медичної допомоги

Продовження. Початок на стор. 30.

Розділ V. Спостереження при аномальних результатах скринінгу та передракових станах шийки матки

Положення Стандарту медичної допомоги. Після отримання аномальних результатів скринінгу РШМ для пацієнток 25 років і старших, результатів біопсії під контролем кольпоскопії або після лікування гістологічно верифікованого HSIL здійснюється спостереження з використанням тестування на основі ВПЛ. Спостереження за допомогою тільки ЦДШМ є прийнятним у разі, якщо тестування на основі ВПЛ є неможливим. У такому разі повторні ЦДШМ при спостереженні проводяться з інтервалом у шість місяців, якщо для тестування на основі ВПЛ рекомендовані інтервали в один рік, або щорічно, якщо для тестування на основі ВПЛ рекомендовані інтервали в три роки. ЦДШМ при спостереженні слід використовувати для пацієнток, молодших 25 років, з переходом на тестування на основі ВПЛ у віці 25 років або старшому.

Після завершення початкового довгострокового 25-річного періоду спостереження у жінок, які в анамнезі отримали лікування з приводу гістологічно верифікованих або цитологічно підтверджених змін високого ступеня та досягли віку 65 років, подальше спостереження із трирічними інтервалами триває доти, поки дозволяє стан здоров'я пацієнтки. Скринінг припиняють при обмеженні очікуваної тривалості життя.

Обґрунтування. Спостереження – це інтервальне обстеження осіб, які мали попередні аномальні результати скринінгу та передракові стани шийки матки, з проведенням лікування або без нього.

Спостереження включає подальше тестування через коротший інтервал ніж той, що наразі рекомендований для рутинного скринінгу, зокрема первинне тестування на основі ВПЛ з інтервалом меншим ніж п'ять років, або тільки ЦДШМ з інтервалом меншим ніж три роки.

Спостереження рекомендоване пацієнткам, у яких безпосередній ризик CIN 3+ за даними поточних та попередніх результатів скринінгу РШМ становить менше 4%. На основі п'ятирічного ризику CIN 3+ визначається інтервал один, три або п'ять років, коли пацієнткам слід повернутися для спостереження (рис. 6).

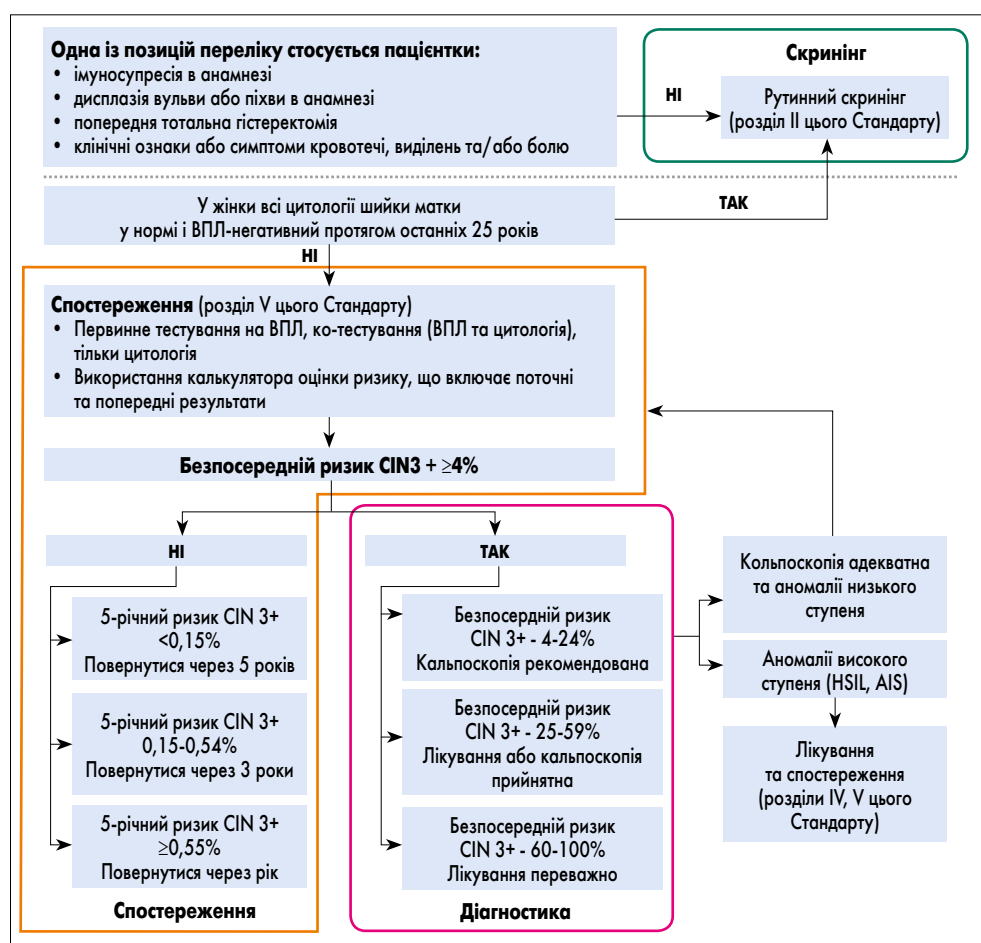


Рис. 6. Алгоритм сортування для скринінгу, спостереження та діагностики РШМ на основі ризику

Спостереження для пацієнток, молодших 25 років, показане при цитологічно підтверджених результатах низького ступеня (ASC-US, LSIL), які, ймовірно, мають інфекції, не пов'язані з ВПЛ 16-го та 18-го типу, з високою ймовірністю регресії та низьким ризиком швидкого прогресування до раку.

Особи, які отримували лікування з приводу гістологічно верифікованого HSIL або з нещодавнім аномальним результатом скринінгу, мають підвищений ризик передраку шийки матки, що вимагає ретельного коротко- та довгострокового спостереження.

Тестування на основі ВПЛ є більш чутливим, ніж тільки ЦДШМ при виявленні CIN 2+ не лише після кольпоскопії, а й після лікування. Оскільки ЦДШМ менш чутливе, ніж тестування на основі ВПЛ, його необхідно проводити частіше, щоб досягти аналогічної чутливості для виявлення CIN 3+.

Попередній негативний результат ЦДШМ окремо не знижує подальший ризик, як ВПЛ-негативний результат скринінгу; тому тільки ЦДШМ не використовується для модифікації подальших рекомендацій щодо ведення пацієнток.

Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові

1) Короткострокове спостереження після лікування гістологічно верифікованого HSIL здійснюється шляхом тестування на основі ВПЛ через шість місяців після лікування, незалежно від стану країв ексцизійного зразка. Якщо результати тестування на ВПЛ позитивні, проводять кольпоскопію і прицільну біопсію або повторне обстеження через шість місяців із проведенням кольпоскопії та ЕЦК. При позитивних результатах у краях зразка на CIN 2+ або при виявленні CIN 2+ при проведенні ЕЦК під час ексцизії у пацієнток віком 25 років і старших, які не занепокоєні потенційним впливом лікування на результати майбутньої вагітності, проводять повторну ексцизію або спостереження через шість місяців шляхом тестування на основі ВПЛ або кольпоскопії та ЕЦК.

2) При довгостроковому спостереженні у пацієнток після лікування гістологічно верифікованого HSIL та після гістеректомії при AIS, після первинного тестування на основі ВПЛ через шість місяців проводиться щорічне тестування на основі ВПЛ до отримання трьох негативних результатів поспіль. Після початкового періоду інтенсивного спостереження рекомендовано продовжувати огляди з інтервалом у три роки протягом щонайменше 25 років після лікування гістологічно верифікованих змін високого ступеня (гістологічно верифіковані HSIL, CIN 2, CIN 3 або AIS) або цитологічно підтверджених змін високого ступеня (HSIL або персистенція ASC-H), навіть якщо вік пацієнтки перевищує 65 років.

3) Довгострокове спостереження для пацієнток віком 25 років і старших після цитологічно підтверджених змін низького ступеня (ВПЛ-позитивні NILM, ASC-US або LSIL); гістологічно верифікованого LSIL (CIN 1) без ознак гістологічно верифікованих чи цитологічно підтверджених уражень високого ступеня або при ВПЛ-інфекціях продовжують відповідно до оцінки ризику.

Бажані

4) Рекомендації з тактики подальшого ведення і спостереження пацієнток залежно від клінічної ситуації визначаються за допомогою таблиць оцінок ризику.

5) Рутинний скринінг з інтервалом у п'ять років із використанням тестування на ВПЛ проводиться у пацієнток з оціненим п'ятирічним ризиком CIN 3+ <0,15% на основі даних анамнезу та поточних результатів тестування, зокрема після негативного результату скринінгу на основі ВПЛ.

6) Повторне тестування з інтервалом у три роки з використанням тестування на ВПЛ здійснюється у жінок з оціненим п'ятирічним ризиком CIN 3+ ≥0,15% та <0,55% на основі анамнезу та поточних результатів тестування, наприклад, у жінок із ВПЛ-позитивним ASC-US або LSIL із результатом подальшої кольпоскопії меншим ніж CIN 2, із негативним повторним тестуванням на основі ВПЛ; із ВПЛ-негативним ASC-US при невідомому анамнезі.

7) Повторне тестування через рік із використанням тестування на ВПЛ проводиться у пацієнток:

- з оціненим ризиком CIN 3+ ≥0,55% та <4,0% на основі анамнезу та поточних результатів скринінгу, зокрема у жінок із ВПЛ-позитивним NILM або ВПЛ-негативним LSIL із невідомим попереднім анамнезом скринінгу;
- після кольпоскопії з біопсією гістологічно верифікованим LSIL (CIN 1), якому передував результат тестування на ВПЛ та ЦДШМ низького ризику (визначений як ВПЛ-позитивний LSIL, ВПЛ-позитивний ASC-US або повторний ВПЛ-позитивний NILM);
- з новими ВПЛ-позитивними результатами ASC-US або LSIL після задокументованого ВПЛ-негативного тестування протягом попередніх п'яти років або кольпоскопії менше CIN 2 протягом останнього року.

Індикатори якості медичної допомоги

Наявність у ЗОЗ клінічного маршруту пацієнтки (КМП) зі скринінгу РШМ, аномальними результатами скринінгу та передраковими станами.

Цей індикатор характеризує організаційний аспект запровадження сучасних медико-технологічних документів.

Якість надання медичної допомоги пацієнткам, її відповідність вимогам КМП і чинному стандарту медичної допомоги цим індикатором висвітлюватися не може, але для аналізу цих аспектів необхідне обов'язкове запровадження КМП у ЗОЗ.

Дані надаються лікарями загальної практики – сімейними лікарями, лікарями-гінекологами та гінекологами-онкологами, що надають первинну та спеціалізовану медичну допомогу.

Затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я України
18 червня 2024 р. № 1057

Дата оновлення стандарту – 2029 р.

Друкується скорочено.

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/2024/07/1300_24072024_ukpmd_diabet_2.pdf

Профілактика та лікування інфекційних ускладнень у дорослих пацієнтів з онкологічними та онкогематологічними захворюваннями

Стандарт медичної допомоги

Смертність від інфекційних ускладнень пацієнтів з онкологічними та онкогематологічними захворюваннями в сучасних умовах може сягати від 10-30% при інтенсивній хіміотерапії до 50% при трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК). Відповідно адекватні профілактика та лікування ускладнень можуть покращити кінцевий результат лікування таких пацієнтів. Ефективна взаємодія учасників процесу вважається найкращою практикою профілактики та лікування інфекційних ускладнень, а також неодмінною умовою скоординованої допомоги.

Цей документ ґрунтується на принципах доказової медицини з урахуванням сучасних рекомендацій для надання медичної допомоги пацієнтам з онкологічними та онкогематологічними захворюваннями з приводу інфекційних ускладнень.

Загальна частина

Назва діагнозу: Злоякісні новоутворення.

Коди стану або захворювання. НК 025:2021 «Класифікатор хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я»: Злоякісні новоутворення (C00-C96).

Розділ I. Організація надання медичної допомоги пацієнтам з онкологічними та онкогематологічними захворюваннями з приводу інфекційних ускладнень

Положення стандарту медичної допомоги. Медична допомога пацієнтам з онкологічними та онкогематологічними захворюваннями з приводу інфекційних ускладнень надається у закладах охорони здоров'я (ЗОЗ) або підрозділах ЗОЗ, що спеціалізуються з онкологічної та онкогематологічної допомоги.

Надання медичної допомоги пацієнтам з онкологічними та онкогематологічними захворюваннями з приводу інфекційних ускладнень потребує міждисциплінарної співпраці та інтегрованого ведення пацієнтів мультидисциплінарною командою фахівців, що спеціалізуються на злоякісних новоутвореннях та включає лікаря-гематолога або онколога, рентгенолога, мікробіолога, інфекціоніста, анестезіолога, патологоанатома та, за потреби, інших фахівців. Лікарі загальної практики – сімейні лікарі, лікарі інших спеціальностей – мають бути обізнані щодо основних факторів ризику та початкових клінічних проявів інфекційних ускладнень в онкологічних та онкогематологічних пацієнтів для їхнього раннього виявлення та скерування пацієнтів до ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу, а також сприяють виконанню усіх рекомендацій фахівців онкологічного профілю з профілактики та своєчасної діагностики інфекційних ускладнень під час протипухлинного лікування, у перервах між його елементами та після його завершення.

Усі можливі варіанти профілактики та лікування потрібно обговорювати з пацієнтом так, щоб йому було зрозуміло, враховуючи його індивідуальний культурний та освітній рівень. Особливо важливим є обговорення додаткових ризиків, що виникають у разі невчасного та/або неадекватного лікування інфекційних ускладнень.

Обґрунтування. Відповідна профілактика, своєчасна діагностика і початок адекватного лікування інфекційних ускладнень у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями сприяють зниженню захворюваності та смертності у зв'язку з інфекціями, покращенню якості життя та підвищенню виживаності пацієнтів.

Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові

1) Пацієнти з онкологічними та онкогематологічними захворюваннями з підозрою на інфекційні ускладнення для встановлення діагнозу та призначення лікування направляються до ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу.

2) Існують локально узгоджені письмові документи, що координують та інтегрують медичну допомогу для забезпечення профілактики, діагностики, визначення групи ризику та лікування інфекційних ускладнень у пацієнтів з онкологічними та онкогематологічними захворюваннями.

3) Існує задокументований індивідуальний план профілактики та діагностики інфекційних ускладнень, узгоджений з пацієнтом, членами родини/особами, які здійснюють догляд.

Бажані

4) Надання інформації пацієнтам, які перенесли лікування, щодо можливих віддалених побічних ефектів лікування, необхідності проведення періодичних обстежень через високу небезпеку виникнення рецидиву, а також рекомендацій щодо способу життя, режиму харчування та фізичних навантажень.

Розділ II. Визначення факторів інфекційного ризику та профілактика інфекційних ускладнень у пацієнтів з онкологічними та онкогематологічними захворюваннями

Положення стандарту медичної допомоги. Ризик розвитку інфекцій – низький, проміжний та високий – визначається за такими факторами, як базове захворювання, статус (активне захворювання чи ремісія захворювання), тривалість нейтропенії, попереднє використання хіміотерапії та інтенсивність імуносупресивної терапії.

За результатами визначення групи інфекційного ризику пацієнтам може бути призначена профілактична антибактеріальна/протигрибкова/протівірусна терапія (табл. 1-3).

Вакцинація та мінімізація потенційного впливу умовно-патогенних мікроорганізмів, які можуть бути небезпечними для пацієнтів з ослабленим імунітетом внаслідок раку, є додатковими компонентами профілактики інфекційних захворювань.

Таблиця 1. Види антимікробної профілактики, що призначаються залежно від ризику виникнення інфекцій

Загальний ризик інфекцій у пацієнтів з раком	Види захворювань/терапії	Антимікробна профілактика
Низький	<ul style="list-style-type: none"> Стандартні режими хіміотерапії для більшості солідних пухлин Очікувана нейтропенія менш ніж 7 днів 	<ul style="list-style-type: none"> Бактеріальна – ні Грибкова – ні Вірусна – ні, крім попередніх епізодів HSV¹
Проміжний	<ul style="list-style-type: none"> Аутологічна ТГСК Лімфома Множинна мієлома ХЛЛ² Терапія аналогами пурини (напр., флударабіном, клофарабіном, кладрибіном) Очікувана нейтропенія 7-10 днів 	<ul style="list-style-type: none"> Бактеріальна – профілактика фторхінолоном під час нейтропенії Грибкова – профілактика під час нейтропенії та очікування мукозиту; профілактика ПЦП³ Вірусна – під час нейтропенії та довше залежно від ризику
Високий	<ul style="list-style-type: none"> Алогенна ТГСК включно з кордовою кров'ю Гостра лейкемія: <ul style="list-style-type: none"> індукція консолідація/підтримувальна терапія Терапія алемтузумабом РТПГ⁴ помірного та тяжкого ступеня Очікувана нейтропенія понад 10 днів 	<ul style="list-style-type: none"> Бактеріальна – профілактика фторхінолоном під час нейтропенії Грибкова – профілактика під час нейтропенії; профілактика ПЦП Вірусна – під час нейтропенії та довше залежно від ризику

¹ HSV – вірус простого герпесу.

² ХЛЛ – хронічна лімфоцитарна лейкемія.

³ ПЦП – пневмоцистна пневмонія, викликана *Pneumocystis jirovecii*.

⁴ РТПГ – реакція «трансплантат проти господаря».

Таблиця 2. Профілактика грибкових інфекцій залежно від ризику виникнення інфекцій

Загальний ризик інфекцій у пацієнтів із раком	Види захворювань/терапії	Протигрибкова профілактика з урахуванням особливих факторів ризику пацієнта	Тривалість
Від проміжного до високого	ГЛЛ	<ul style="list-style-type: none"> Флуконазол¹ або ехінокандини² Препарати амфотерицину В³ 	До розрішення нейтропенії
	МДС (нейтропенія)	<ul style="list-style-type: none"> Посаконазол¹ Вориконазол¹, флуконазол, ехінокандини² або препарати амфотерицину В³ 	
	ГМЛ (нейтропенія)		
	Аутологічна ТГСК із мукозитом	<ul style="list-style-type: none"> Флуконазол¹ або ехінокандини³ 	
	Аутологічна ТГСК без мукозиту	Профілактика відсутня	Не застосовується
	Алогенна ТГСК (нейтропенія)	<ul style="list-style-type: none"> Флуконазол¹ або ехінокандини² Вориконазол¹, посаконазол¹ або амфотерицин В³ 	Продовжується на час нейтропенії
	Значна РТПГ із проведенням імуносупресивної терапії	<ul style="list-style-type: none"> Посаконазол¹ (категорія 1) Вориконазол¹, ехінокандини² або амфотерицин В³ (усі категорії 2В) 	До розрішення значної РТПГ

ГЛЛ – гостра лімфобластна лейкемія; МДС – мієлодиспластичний синдром; ГМЛ – гостра мієлоїдна лейкемія.

¹ Тракконазол, вориконазол і посаконазол є більш потужними інгібіторами печінкових ізоферментів цитохрому Р450 3А4, ніж флуконазол, і можуть значно знижувати кліренс кількох препаратів, що використовуються для лікування раку (наприклад, вінкристин). У деяких випадках, коли стандартна терапія протипоказана через лікарську взаємодію або ризик подовження інтервалу QTc, можливе використання ехінокандинів, амфотерицину В у профілактичних дозах.

² Всі три препарати класу ехінокандинів (мікафунгін, каспофунгін і анідулафунгін) вважаються взаємозамінними.

³ Ліпідна форма амфотерицину В переважно є кращою через меншу токсичність.

Продовження на стор. 36.

Профілактика та лікування інфекційних ускладнень у дорослих пацієнтів з онкологічними та онкогематологічними захворюваннями

Стандарт медичної допомоги

Продовження. Початок на стор. 35.

Таблиця 3. Профілактика реактивації вірусів простого (HSV) та оперізуючого (VZV) герпесу/вітрянки

Загальний ризик інфекцій у пацієнтів із раком ¹	Види захворювань/терапії	Тривалість
Низький	• Стандартні режими хіміотерапії солідних пухлин	Профілактику не проводять до епізоду HSV; за потреби, здійснюють під час активної терапії включно з періодами нейтропенії
Проміжний	• Аутологічна ТГСК • Лімфома ² • Множинна міелома ² • ХЛЛ ² • Терапія аналогами пурину (наприклад, флударабіном)	Профілактику HSV ³ розглядають під час активної терапії та, можливо, довше залежно від ступеня імуносупресії Профілактику VZV ⁴ розглядають щонайменше 6-12 місяців після аутологічної ТГСК
Високий	• Гостра лейкоїя	Профілактика HSV ³ під час активної терапії включно з періодами нейтропенії
	• Інгібітори протеасом	Профілактика VZV ⁴ під час активної терапії включно з періодами нейтропенії
	• Терапія алектумомом • Алогенна ТГСК • РТПГ, що потребує значної ескалації імуносупресії	Профілактика HSV ³ – мінімум два місяці після алектумому та доки стане CD4 >200 клітин/мкл Профілактика VZV ⁴ має розглядатись щонайменше протягом року після алогенної ТГСК

¹ Категорії ризику ґрунтуються на кількох факторах включно із основною злоякісністю, ремісією захворювання, тривалістю нейтропенії, попереднім впливом хіміотерапії та інтенсивністю імуносупресивної терапії (ІСТ).
² Це гетерогенне захворювання. Отже, методи лікування та тип злоякісної пухлини впливають на рівень ризику.
³ Профілактика HSV показана серопозитивним дітям.
⁴ Для педіатричних пацієнтів профілактика VZV зазвичай не проводиться, якщо в анамнезі немає повторних інфекцій оперізуючого лишая або після першого оперізуючого лишая під час імуносупресивної терапії, навіть якщо вони є серопозитивними або вакцинованими дітьми.

Обґрунтування. Ряд злоякісних захворювань за своєю сутністю асоційовані з імунними дефектами. Пацієнти з гематологічними злоякісними захворюваннями можуть мати нейтропенію внаслідок інфільтрації кісткового мозку злоякісними клітинами або внаслідок дисфункції кісткового мозку. Ознак та симптомів інфекції може часто не бути, або вони послаблені за відсутності нейтрофілів, однак температура лишається ранньою ознакою, хоча і неспецифічною. Первинними місяцями інфекції є шлунково-кишковий тракт (ШКТ), синуси, легені та шкіра. Інфікування на ранніх етапах фебрильної нейтропенії є бактеріальними, тоді як резистентні до антибактеріальних препаратів бактерії, дріжджі, інші гриби та віруси є частою причиною повторних інфекцій. Імунітет слизових порушується хіміо- та радіотерапією. Опромінення селезінки призводить до функціональної аспленії, яка обумовлює схильність пацієнта до пневмококового сепсису.

Пацієнти з онкологічними захворюваннями та нейтропенією, індукованою хіміотерапією, мають ризик тяжких бактеріальних інфекцій. Фторхінолони є профілактичними антибактеріальними препаратами, що найчастіше використовуються у дорослих із нейтропенією, індукованою хіміотерапією. Пацієнти, яким проводять алогенну ТГСК, мають високий ризик пневмококового сепсису внаслідок функціональної аспленії та порушеного В-клітинного імунітету. Пневмококовий сепсис частіше спостерігається у пізньому трансплантаційному періоді – від трьох місяців до року після ТГСК.

Інфекції HSV та VZV є поширеними у пацієнтів із ХЛЛ, які отримують алектумомом із моноклональним антитілом. Реактивація та інфікування HSV відбувається у 60-80% реципієнтів ТГСК та у пацієнтів (без профілактики) з гострим лейкозом на індукційній або реіндукційній терапії, які є серопозитивними щодо HSV. Серед реципієнтів алогенної ТГСК інфікування HSV, найімовірніше, виникне протягом першого місяця після трансплантації, але може виникнути і на пізніших стадіях під час інтенсивної імуносупресії. Порушення клітинного імунітету є основним фактором ризику реактивації вірусу VZV. Серед реципієнтів алогенної ТГСК з інфекцією VZV в анамнезі, у яких не проводилась противірусна профілактика, близько 30% мали реактивацію захворювання VZV.

Пацієнти з онкогематологічними захворюваннями мають вищий ризик розвитку інфекційних ускладнень, ніж пацієнти із солідними пухлинами. Грипозна інфекція спричиняє значну захворюваність та смертність у пацієнтів зі злоякісним новоутворенням. ТГСК-пацієнти можуть втрачати імунітет до патогенів після трансплантації.

Рекомендації щодо вакцинації у пацієнтів із гематологічними злоякісними захворюваннями та ТГСК-пацієнтів є більш ширшими, ніж для загальної популяції пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями. У будь-якого пацієнта з ослабленим імунітетом живі вакцини включно із живою ослабленою вакциною проти грипу можуть сприяти захворюванню, тому їх не слід вводити під час хіміотерапії або періодів значної імуносупресії, таких як лікування РТПГ.

Ефективність і безпеку кожної вакцини слід ретельно оцінювати, щоб оптимізувати схему лікування у кожному конкретному випадку.

Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові

1) Пацієнтам із низьким ступенем ризику інфекцій (із солідними пухлинами, які отримують стандартні режими хіміотерапії та тривалість нейтропенії до семи днів) антимікробна профілактика рутинно не проводиться.

Для серопозитивних пацієнтів HSV, які належать до цієї категорії, проводиться профілактика протигерпетичними засобами (ацикловір, фамцикловір, валацикловір).

2) Пацієнтам із проміжним ступенем ризику (тривалість нейтропенії 7-10 днів [абсолютна кількість нейтрофілів <1000 нейтрофілів/мкл]), лімфою, множинною міелою (ММ), ХЛЛ, реципієнтам аутологічної ТГСК або тим, хто отримує лікування схемами, що включають аналоги пуринів (найчастіше неходжкінська лімфома [НХЛ] чи ХЛЛ), профілактику проводять у період нейтропенії антибактеріальними засобами, такими як фторхінолони (перевага надається левофлоксацину).

Противірусні лікарські засоби призначають на час нейтропенії та для реципієнтів аутологічної ТГСК щонайменше протягом місяця після ТГСК; одночасно проводять антивірусну профілактику VZV протягом 6-12 місяців після ТГСК.

Протигрибкові лікарські засоби призначають на час періоду нейтропенії та при очікуваному мукозиті (належить до аутологічної ТГСК) у пацієнтів із проміжним ризиком. Пацієнтам з проміжним ризиком проводять профілактику ПЦП.

3) Пацієнтам із високим ступенем ризику інфекційних ускладнень (нейтропенія понад 10 днів, отримання інтенсивної індукційної/консолідаційної хіміотерапії гострих лейкоїй [ГЛЛ або ГМЛ]), які отримують лікування алектумомом, реципієнтам алогенної ТГСК та тим, хто має РТПГ після алогенної ТГСК, НХЛ (особливо при Т-клітинних підтипах), під час нейтропенії проводять профілактику антибактеріальними лікарськими засобами (наприклад, фторхінолонами), протигрибковими лікарськими засобами (пацієнтам із ГЛЛ та ГМЛ/МДС) та антивірусну профілактику (включно із VZV) протягом року після ТГСК.

4) Пацієнтам зі злоякісним новоутворенням із проміжним або високим ризиком антимікробну профілактику проводять фторхінолонами (перевага надається левофлоксацину). У пацієнтів, які не переносять фторхінолони, може бути розглянутий триметоприм/сульфаметоксазол (ТМП/СМК) чи пероральний цефалоспорин третього покоління. За умови резистентності до пеніцилінів або їхньої індивідуальної непереносимості використовується ТМП/СМК.

5) Протигрибкова профілактика не проводиться рутинно усім пацієнтам із нейтропенією та реципієнтам аутологічної ТГСК без проявів мукозиту.

6) Пацієнтам із хронічною тяжкою нейтропенією проводять профілактику протигрибковими лікарськими засобами (перевагу надають посаконазолу або вориконазолу).

7) Превентивні заходи проти інфікування та реактивації HSV, VZV, цитомегаловірусу (CMV), вірусами гепатиту В (HBV), вірусами гепатиту С (HCV) та вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ) (табл. 3).

8) Пацієнтам із серопозитивним HSV результатом перед алогенною ТГСК та пацієнтам, які продовжують отримувати системну ІСТ, противірусну профілактику проводять протягом року після трансплантації вищими дозами протигерпетичних препаратів.

9) Пацієнтам, які отримують інтенсивну ІСТ включно з ТГСК та донорам перед лікуванням проводять скринінг на HBV, HCV та ВІЛ. На початковому етапі проводять оцінку HBsAg, HBcAb і HBsAb.

10) Пацієнтам, які раніше не були хворі на HBV (тобто негативних на HBsAg, HBsAb і HBcAb), проводять вакцинацію проти HBV (табл. 4).

Таблиця 4. Рекомендації щодо графіка вакцинації після аутологічної та алогенної ТГСК

Інактивовані, субодиночні або токсодні вакцини	Рекомендований час після ТГСК	Кількість доз
Дифтерія/правець/кашлюк	6-12 місяців	3
<i>Haemophilus influenzae</i> тип В	6-12 місяців	3
Пневмококова вакцинація: 3 дози з проміжком 4-8 тижнів	6-12 місяців	3
Гепатит А	6-12 місяців	2
Гепатит В	6-12 місяців	3
Менінгококова кон'югована вакцина	6-12 місяців	1-2
Грип (ін'єкційна)	4-6 місяців	1, щороку
Інактивована поліомієлітна вакцина	6-12 місяців	3
Вакцина проти папіломавірусу людини (HPV)	>6-12 місяців Для пацієнтів до 26-річного віку, розглядається до 45 років	3
Живі вакцини	Рекомендований час після ТГСК	Кількість доз
Кіп/свинка/краснуха	>24 місяців	1-2
Вакцина проти вітряної віспи	>24 місяців, якщо немає РТПГ або продовження імуносупресії та пацієнт був серонегативним на вітряну віспу до трансплантації	2

11) Усім реципієнтам алогенної ТГСК спостереження проводять протягом 6-12 місяців після трансплантації або під час РТПГ.

12) У пацієнтів із позитивним тестом на HBsAg та/або HBcAb для з'ясування вірусного навантаження проводять визначення базового кількісного дослідження ПЛР на ДНК HBV. Під час протипухлинної терапії вірусне навантаження HBV контролюється за допомогою ПЛР щомісяця, а потім кожні три місяці після завершення лікування. Якщо вірусне навантаження залишається невизначеним, профілактика противірусними препаратами продовжується до 12 місяців після завершення протипухлинної терапії.

13) Моніторинг рівня АЛТ і вірусного навантаження HCV проводять щомісяця або за клінічними показаннями як частину спостереження.

14) Пацієнтам, яким проводять алогенну ТГСК, слід уникати трансплантатів від HBsAg-позитивних або ДНК-позитивних до HBV донорів, за можливості. Донорам, які не контактували з HBV, перед збором гемопоетичних клітин пропонується вакцинація проти HBV.

15) У HBsAg-позитивних чи HBcAb-позитивних пацієнтів проводять визначення початкової кількісної ПЛР ДНК HBV. У кандидатів на алогенну ТГСК з ознаками активної HBV-інфекції (хронічний гепатит, за даними біопсії, або позитивний HBsAg,

або високий рівень ДНК HBV) трансплантацію, за можливості, відкладають на час проведення противірусної терапії протягом 3-6 місяців до стабілізації стану.

16) Кандидатам на ТГСК, які є HBsAg-позитивними або HBsAb-позитивними, але без ознак активного процесу HBV, проводять противірусну профілактику (незадовго до процедури трансплантації).

17) У реципієнтів аlogenної ТГСК із РТПГ або з частими реактиваціями HSV перед трансплантацією період профілактики довший (початковими препаратами вибору є ацикловір, фамцикловір або валацикловір).

18) Пацієнтам після реактивації HSV проводять профілактику HSV протягом усіх майбутніх епізодів нейтропенії, викликаной цитотоксичною терапією.

19) Для ВІЛ-позитивних пацієнтів зі злоскісним новоутворенням проводять консультацію лікаря-інфекціоніста щодо призначення антиретровірусної терапії. Вірусне навантаження ВІЛ-інфекції контролюють щомісяця під час терапії та потім за клінічними показаннями.

20) Профілактику ПЦП проводять відповідно до алгоритму (рис. 1).

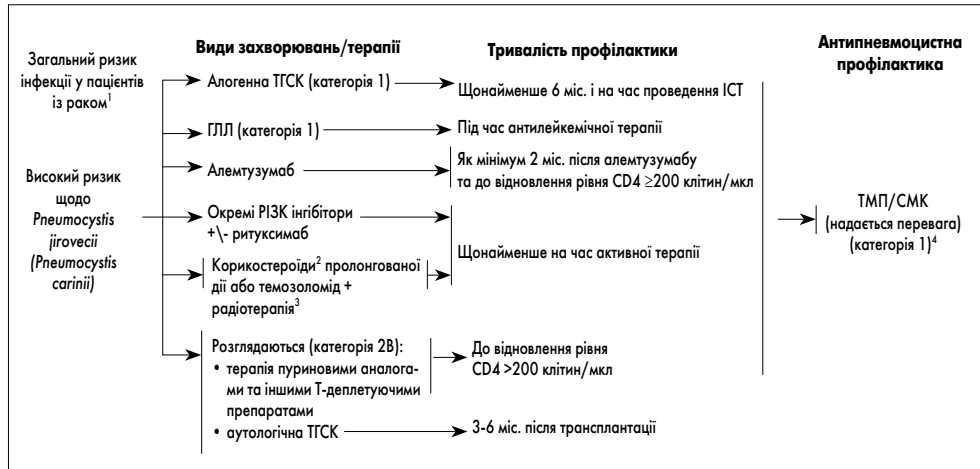


Рис. 1. Алгоритм попередження інфікування *Pneumocystis jirovecii* (*Pneumocystis carinii*)

¹ Категорії ризику ґрунтуються на кількох факторах включно з основним злоскісним новоутворенням, станом ремісії захворювання, тривалістю нейтропенії, попереднім впливом хімотерапії та інтенсивністю ІСТ.

² Ризик пневмонії, спричиненої ПЦП, пов'язаний із добовою дозою та тривалістю терапії глюкокортикостероїдами.

³ Профілактику ПЦП слід продовжувати до одужання від лімфоцитопенії. ТМП/СМК при належному дозуванні може проявляти активність проти інших патогенів включно із *Nocardia*, *Toxoplasma* та *Listeria*.

⁴ Розгляньте можливість десенсибілізації ТМП/СМК, якщо потрібна профілактика ПЦП у пацієнтів із непереносимістю ТМП/СМК.

21) Реципієнтам аlogenної ТГСК та пацієнтам із функціональною аспленією (опромінення селезінки) профілактику пневмококової інфекції починають антибактеріальним препаратом пеніцилінового ряду на третьому місяці після ТГСК та продовжують щонайменше до року після трансплантації. Профілактику проводять незалежно від попереднього застосування пневмококової вакцини. У пацієнтів із хронічною РТПГ профілактика триває до припинення ІСТ. У пацієнтів із високим ризиком пневмококової інфекції (наприклад, реципієнти аlogenної ТГСК із РТПГ) застосовується комплексна профілактика пеніциліном та комбінованим лікарським засобом ТМП/СМК.

22) Вакцинацію пацієнтів з онкологічними та онкогематологічними захворюваннями проводять відповідно до графіка (див. табл. 4).

23) Скринінг стану гуморального імунітету перед ініціацією лікування розглядають за наявності високого ризику розвитку гіпогамглобулінемії (ГГГ) (під час діагностики ХЛЛ) та після консультації клінічного імунолога.

24) Профілактичну замісну терапію імуноглобуліном (IgG-3Т) здійснюють за відсутності інфекцій при рівні IgG меншому за 4 г/л.

25) Пацієнтам, які отримують імунну або таргетну терапію, призначають антимікробну профілактику.

Розділ III. Ведення пацієнтів із фебрильною нейтропенією (ФН)

Положення стандарту медичної допомоги. Фебрильна температура визначається як одноразове підвищення температури в порожнині рота вище 38,3 °С або температури тіла вище 38,0 °С протягом години за відсутності очевидної, неінфекційної причини. Нейтропенію визначають як абсолютну кількість нейтрофілів (АКН) ≤500 нейтрофілів/мкл або АКН ≤1000 нейтрофілів/мкл із прогнозованим зниженням до 500 нейтрофілів/мкл чи нижче протягом наступних 48 годин. Ініціальна оцінка ФН має фокусуватися на визначенні потенційних місць і мікроорганізмів, що спричинили інфекцію, лабораторній/радіологічній оцінці (що включає гемограму, визначення функції печінки та нирок, сатурацію крові, аналіз сечі, рентгенографію органів грудної порожнини) та на визначенні ризику пацієнта щодо розвитку пов'язаних з інфекцією ускладнень.

Обґрунтування. ФН була визначена як основний фактор ризику для розвитку інфекцій у пацієнтів, що отримують хімотерапію.

Основою ведення інфекції у пацієнтів із ФН є застосування емпіричної антибіотикотерапії широкого спектра дії при перших ознаках інфекції (тобто лихоманці) для зниження смертності у зв'язку із пізнім початком лікування. Порожнина рота, стравохід та пазухи носа є поширеними місцями інфекції у пацієнтів із ФН. Пацієнти з тяжкою і тривалою нейтропенією (тобто понад 10 днів) і реципієнти аlogenної ТГСК із РТПГ є особливо сприйнятливими до інвазивних грибкових інфекцій. Мукозит обумовлений цитостатичною терапією, що викликає схильність слизової рота та травного тракту до порушень, порушення природних механізмів захисту в носових проходах та підвищення колонізації.

Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові

1) Здійснюється початкова оцінка стану пацієнта із ФН (див. рис. 2), що передбачає збір анамнезу, ретельний огляд ймовірних місць інфекції (ШКТ, шкіра, легені, синуси, вуха, перивагінальна/периректальна зони, урологічне, неврологічне та місце входу центрального венозного катетера [ЦВК]), визначення потенційних збудників інфекції і ризику розвитку інфекційних ускладнень.

Клінічні прояви	Початкова оцінка	Мікробіологічна оцінка
Температура: • одноразово температурний еквівалент ≥38,3 °С орально або еквівалент ≥38,3 °С орально протягом 1-ї год нейтропенії <500 нейтрофілів/мкл або <1000 нейтрофілів/мкл із визначеним зниженням до <500 нейтрофілів/мкл за наступні 48 год	<ul style="list-style-type: none"> • Повний анамнез та фізикальне обстеження включно з додатковим анамнезом щодо: <ul style="list-style-type: none"> – основних коморбідних захворювань – типу і часу від останньої хімотерапії – нещодавньої антибіотикотерапії/профілактики – медикаментів – використання пристроїв • Важливі епідеміологічні дані (напр., вживання марихуани, паління цигарок, вейпінг, вживання ін'єкційних наркотиків) • Лабораторне/радіологічне обстеження: <ul style="list-style-type: none"> – ЗАК із формулою крові, біохімічні аналізи крові (напр., загальний білірубін, альбуміну, АЛТ, АСТ, сечовина крові, азот, креатинін, електроліти) – сатурація крові та аналіз сечі мають розглядатися залежно від симптомів – рентгенографія грудної клітки має бути зроблена для всіх пацієнтів із респіраторними ознаками або симптомами (однак рентгенологічні результати можуть бути й відсутніми у пацієнтів із нейтропенією та легеневою інфекцією) 	<ul style="list-style-type: none"> • Посів крові x 2 сеті (один сет складається з 2-х флаконів): <ul style="list-style-type: none"> – один периферичний + один із катетера (надається перевага) • Посів сечі (лише за наявності симптомів або аномалій у аналізі сечі будьте обережні при трактовці за наявності сечового катетера) • Діагностика спеціальних місць: <ul style="list-style-type: none"> – дослідження діареї (<i>Clostridioides difficile</i> [<i>C. difficile</i>], скринінг на ентеральні патогени) – шкіра (аспірат/біопсія дефекту шкіри або дренажу) • Вірусна діагностика: <ul style="list-style-type: none"> – PCR та/або прямиї (DFA)-базовані флуоресцентні тести на антитіла з везикулярних/виразкових уражень шкіри або слизових – горло або носоглотка на респіраторні вірусні симптоми, особливо під час спалахів

Рис. 2. Початкова оцінка стану пацієнта із ФН

2) Початкова оцінка ризику інфікування пацієнта із ФН (див. панель). За результатами оцінки призначають початкове емпіричне лікування.

3) Зразки для мікробіологічного посіву потрібно зібрати під час обстеження пацієнта. Необхідно провести посів двох зразків крові. Для отримання гемокультури є три варіанти: один набір можна взяти із периферичної крові, а другий набрати із ЦВК (бажано); обидва набори можна набрати із периферичної крові або із венозного катетера.

4) Біопсію із мікробіологічною та гістологічною оцінкою потрібно розглядати за появи нових або не діагностованих раніше ураженнях шкіри. Культивування вірусів із везикулярних або виразкових уражень шкіри чи слизових оболонок можуть ідентифікувати інфекції HSV.

5) У пацієнтів із симптомами респіраторної вірусної інфекції вірусні культури та швидкі тести на вірусні антигени з назофарингеальних виділень можуть бути корисними під час локальних спалахів таких інфекцій. За відсутності уражень або клінічних ознак і симптомів рутинне взяття посівів із передніх відділів носа, ротоглотки, сечі, калу та прямої кишки не проводять.

6) Пацієнтам із діареєю рекомендують скринінг на визначення ентеральних патогенів включно з ротавірусом та норовірусом у зимові місяці та під час спалахів у місцевості. Симптоми інфекції сечовивідного тракту слід оцінювати за допомогою проведення аналізу сечі та її посівом. Також потрібно провести посіви з місць запалення судинного доступу або дренажу.

7) У пацієнтів із нейтропенією, що мають ризик інвазивних грибкових інфекцій, але у яких не була раніше виявлена така інфекція після клінічного обстеження та збору культур при тривалій ФН, що не відповідає на антибактеріальні препарати широкого спектра дії, розпочинають емпіричну протигрибкову терапію.

Розділ IV. Лікування локальних інфекцій

Положення стандарту медичної допомоги. У пацієнтів із нейтропенією або імуноскомпрометованим з інших причин (наприклад, реципієнти ТГСК) необхідно виявляти специфічні для локалізації інфекції порожнини рота та стравоходу, пазух носа, печінки, черевної порожнини, прямої кишки, місць доступу до судин, легенів, шкіри/м'яких тканин, сечовивідних шляхів та центральної нервової системи (ЦНС) з метою проведення своєчасної оцінки за допомогою лабораторних та інструментальних методів і призначення терапії.

Панель

ШКАЛА ОЦІНКИ РИЗИКУ інфікування пацієнта із ФН

Використання шкали індексу ризику MASCC¹

- З допомогою візуальної шкали оцінюють ураження пацієнта хворобою на час первинного клінічного огляду. Відсутні або слабкі ознаки чи симптоми – 5 балів, помірні – 3 бали. Вони є взаємовиключними. Жодні бали не нараховуються за серйозні ознаки чи симптоми або у помираючих.
- З огляду на вік пацієнта, медичний анамнез, наявні клінічні симптоми та місце лікування (госпіталізація/амбулаторно при підвищенні температури) підрахуйте та підсумуйте інші фактори моделі.
- Шкала оцінки ризику MASCC є прийнятною лише для дорослих. Вона не застосовується для педіатричних пацієнтів.

Ураження хворобою

Наскільки хворий пацієнт на час презентації?

Жодних ознак або симптомів	Легкі ознаки або симптоми	Помірні ознаки або симптоми	Важкі ознаки або симптоми	Помираючий

Оцініть ураження хворобою з урахуванням усіх супутніх захворювань

Показник індексу ризику MASCC/модель		Модель шкали CISNE	
Характеристика	бали	Характерні точки	бали
• Тягар хвороби:			
– відсутність симптомів або слабкі симптоми	5	ECOG PS ≥2	2
– помірні симптоми	3	Гіперглікемія, викликана стресом	2
• Відсутність гіпотонії	5	ХОЗЛ	1
• Немає ХОЗЛ	4	Хронічні серцево-судинні захворювання	1
• Солідна пухлина або гематологічна злоскісна пухлина без попередньої грибкової інфекції	4	Мукозит NCI ступеня ≥2	1
• Відсутність зневоднення	3	Моноцити <200/мкл	1
• Амбулаторний статус	3		
• Вік <60 років	2		

¹MASCC – Мультинаціональна асоціація з терапії супроводу при раку.

Продовження на стор. 38.

Профілактика та лікування інфекційних ускладнень у дорослих пацієнтів з онкологічними та онкогематологічними захворюваннями

Стандарт медичної допомоги

Продовження. Початок на стор. 35.

Обґрунтування. Пацієнти з порушенням клітинного імунітету мають підвищений ризик загальних бактеріальних та опортуністичних інфекцій включно із грибами (наприклад, *Aspergillus* та інші нитчасті гриби, *Cryptococcus neoformans*, диморфні гриби), *Legionella*, *Pneumocystis jirovecii*, *M. tuberculosis*, нетуберкульозними мікобактеріями, штамами *Nocardia* та вірусними патогенами.

Емпірична антибіотикотерапія має враховувати ендогенну анаеробну флору та зміни у флорі порожнини рота внаслідок серйозних захворювань або застосування антибактеріальних препаратів. Попередня хронічна інфекція також може активізуватися на тлі нейтропенії. Для пацієнтів із довготривалою нейтропенією або пацієнтів, які отримують супутню терапію високими дозами кортикостероїдів, важливою небезпекою стають інвазивні грибкові інфекції.

Легеневі інфільтрати становлять складну діагностичну проблему у пацієнтів з онкологічними захворюваннями. Неінфекційні причини пульмональних інфільтратів включають застійну серцеву недостатність, набряк легень, крововилив, інфаркт, медикаментозний пневмоніт, променево ураження, наявність пухлини, облітеруючий бронхіоліт та гострий респіраторний дистрес-синдром. Поширені процеси можуть мати нетипові рентгенологічні прояви, а два чи більше легневих процесів можуть існувати одночасно. Ретельний анамнез має включати час появи респіраторних симптомів, контакти з хворими (наприклад, респіраторні вірусні інфекції, туберкульоз), нещодавню госпіталізацію, подорожі, контакт із тваринами та контакт з водою із системи розподілу (*Legionella*). Спалахи епізодів інфекцій, викликаних специфічними патогенами (наприклад, грип, кашлюк), слід враховувати при диференціальній діагностиці та виборі початкової терапії. Діагностична оцінка та початкова терапія негоспітальної пневмонії мають враховувати фактори організму та попереднє використання антибактеріальних препаратів. У лікуванні дорослих із госпітальною пневмонією важливим фактором ризику для специфічних патогенів, що можуть бути стійкими до антибактеріальних препаратів, є час початку захворювання. Ранній початок госпітальної пневмонії (виникає протягом перших чотирьох днів після госпіталізації), ймовірно, спричинений чутливими до антибактеріальних препаратів бактеріями та зазвичай має кращий прогноз. Однак пацієнти із злоскісними новоутвореннями можуть мати ризик інфікування антибіотикорезистентними бактеріями під час попередньої госпіталізації, попереднього прийому антибактеріальних препаратів та порушеного імунітету незалежно від того, коли почалася пневмонія під час цієї госпіталізації.

Більшість інфекцій у черевній порожнині, прямій кишці або печінці виявляють за допомогою клінічних ознак та симптомів (наприклад, біль у животі, перианальний/перианальний біль, діарея) та відхилення від нормальних значень біохімічних показників (наприклад, відхилення показників функції печінки). Удосконалені методи візуалізації зменшили потребу в хірургічному втручанні. Антимікробна терапія інфекцій ШКТ має враховувати високу ймовірність полімікробних збудників і наявність ендогенної анаеробної флори ШКТ. ШКТ і ЦВК є основними воротами системного кандидозу.

Коліт, викликаний *Clostridium difficile*, зазвичай є ускладненням антибіотикотерапії та госпіталізації, а також ускладненням нейтропенії. У разі діареї необхідно виконати щонайменше два аналізи калу на токсин *Clostridium difficile*. Додатково, залежно від клінічної ситуації, можна розглянути шлунково-кишкову мультиплексну панель для ідентифікації інших патогенів включно з аденовірусами, ротавірусом та норовірусом. Нейтропенічний ентероколіт є серйозним, потенційно небезпечним для життя захворюванням, яке характеризується підвищеною температурою, діареєю і болем у животі. Це ускладнення часто асоціюється з гострою лейкоемією, нейтропенією та інтенсивною цитотоксичною терапією.

Ураження шкіри можуть бути проявами системної інфекції. Гангренозна ектіма є найбільш характерним ураженням шкіри, пов'язаним із системною інфекцією *P. Aeruginosa*, *S. aureus*, інфекцією, викликаною кишковими грамнегативними паличками та нитчастими грибами. Швидко прогресуюча інфекція м'яких тканин із газоутворенням свідчить про клостридіальний міонекроз (або полімікробний некротичний фасцит).

Інфекції, пов'язані з ЦВК, є наслідком широко розповсюдженого використання ЦВК у пацієнтів, які проходять інтенсивну або безперервну хіміотерапію. Ризик інфікування залежить від використовуваного судинного доступу (довгострокові імплантовані катетери та короткочасні центральні катетери), тривалості використання катетера та ступеня імуносупресії пацієнта. Інфекції ЦВК поділяють на запалення входу або його розташування, тунельні інфекції, інфекції кишені порту або септичний флебіт.

У пацієнтів з онкозахворюванням ЦНС-інфекції можуть поділятися на хірургічні та нехірургічні. До неінфекційних причин менінгіту належать прийом нестероїдних протизапальних препаратів, ТМП/СМК, карциноматозний менінгіт та сироваткова хвороба.

Емпірична антибіотикотерапія має враховувати ендогенну анаеробну флору та зміни у флорі порожнини рота, що можуть трапитись під час серйозних захворювань або застосування антибактеріальних препаратів.

Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові

1) Специфічна оцінка ступеня ризику локальних інфекцій та їхнє подальше лікування.

2) У разі наявності клінічних ознак або у період епідемії респіраторних інфекцій для їхньої діагностики рекомендовано проводити змив із носоглотки та за допомогою мазка з горла або носоглотки – швидкий тест.

3) Пацієнтам, що мають виразки слизової оболонки порожнини рота, проводять посів для визначення патогенного мікроорганізму та призначають додаткову проти-вірусну або системну протигрибкову терапію відповідно до результатів.

4) У пацієнтів із високим ризиком грибкових інфекцій проводять ендоскопію пазух носа з біопсією та посівом.

5) При підозрі на інфекцію у черевній порожнині, прямій кишці або печінці необхідно ретельно зібрати анамнез, провести біохімічні аналізи крові (із визначенням показників функції печінки), УЗД, КТ, МРТ, радіонуклідні та ендоскопічні дослідження.

6) Для оцінки потенційних інфекцій шкіри/м'яких тканин перевіряються усі ділянки включно із промежиною.

7) Пацієнтам із нейтропенією протягом менш ніж сім днів та підозрою на легеневу інфекцію проводять посів крові, рентгенограму грудної клітки та, за можливості, зразок мокротиння для фарбування за Грамом і посіву.

8) Пацієнтам із нейтропенією та іншим особам із імунodefіцитом та симптомами, що вказують на езофагіт, призначають флуконазол та/або ацикловір (5 мг в/в кожні 8 годин у пацієнтів із нормальною функцією нирок).

9) У пацієнтів, які не мають нейтропенії, отримують ІСТ або потребують госпіталізації (на основі оцінки валідованого індексу тяжкості пневмонії), терапія включає фторхінолон (левофлоксацин 750 мг/день, моксифлоксацин) або бета-лактамний антибактеріальний препарат (наприклад, високі дози амоксициліну або амоксицилін/клавуланат) плюс макролід (наприклад, азитроміцин).

10) Під час спалахів сезонного грипу пацієнтам протягом 48 годин після появи симптомів, що вказують на грип (висока температура, нежить, міалгія, сухий кашель), призначають емпіричну противірусну терапію інгібіторами нейрамінідази (озельтамівір або занамівір).

11) У пацієнтів із підозрою на пневмонію перед початком лікування або під час зміни антибактеріальних препаратів проводять посів мокротиння та крові.

12) Для діагностики грибкової пневмонії проводять аналіз на галактоманнан (специфічним для інвазивного аспергільозу) та аналіз на бета-глюкан (виявляє аспергільоз та інші інвазивні грибкові інфекції включно з інвазивним кандидозом, *Pneumocystis jirovecii* та фузаріозом, але зігомікоз дає негативні результати тестів на галактоманнан і бета-глюкан у сироватці крові).

13) Якщо клінічний перебіг не свідчить про гострий бактеріальний процес, інфекція не відповідає на початкову антибіотикотерапію та/або неінвазивне тестування дало негативні результати, можуть знадобитися інвазивні діагностичні процедури.

14) Пацієнтам із госпітальною пневмонією з пізнім початком або факторами ризику мультирезистентних збудників, незалежно від того, коли пневмонія розвинулась у зв'язку з госпіталізацією, проводять лікування антибактеріальними препаратами широкого спектра дії. Початковою схемою є антипсевдомонадний бета-лактамний антибактеріальний препарат (наприклад, цефтазидим, цефепім, іміпенем/циластатин, меропенем, піперацилін/тазобактам) плюс антипсевдомонадний фторхінолон (наприклад, цiproфлоксацин або левофлоксацин) чи аміноглікозид, плюс або лінезолід, або ванкоміцин. Схему застосування антибактеріальних препаратів слід переглянути відповідно до результатів посіву.

15) У пацієнтів із тяжким респіраторним захворюванням (наприклад, утруднене дихання, що потребує кисневої підтримки) емпірична терапія має розпочинатись до проведення бронхоальвеолярного лаважу (БАЛ). В очікуванні результатів БАЛ початкова схема може включати фторхінолон проти позалікарняних патогенів і ТМП/СМК проти можливого ПЦП. У пацієнтів із ПЦП, асоційованою із СНІДом, рекомендовано застосування кортикостероїдної терапії. Зокрема, при підозрі на ПЦП та наявності гіпоксемії зі значенням сатурації кисню ≤ 75 мм рт. ст. слід розглянути додавання кортикостероїдів до основної терапії. Початкова доза преднізолону становить 40 мг двічі на добу з подальшим поступовим зниженням дози відповідно до клінічного протоколу. Така стратегія спрямована на зменшення запальної реакції та покращення оксигенації у пацієнтів із тяжким перебігом ПЦП.

16) У пацієнтів із підозрою на пневмонію слід регулярно проводити посів мокротиння та крові перед початком або при зміні антибіотикотерапії. Якщо клінічне покращення настає протягом 48-72 годин після початку терапії, додаткові діагностичні заходи не потрібні; антибіотикотерапію слід продовжувати до завершення нейтропенії та протягом щонайменше 7-14 днів після цього.

17) У пацієнтів із нейтропенією схема лікування має включати антибактеріальні препарати з антипсевдомонадною дією. Антимікробна терапія інфекцій ШКТ має враховувати високу вірогідність полімікробних збудників і наявність ендогенної анаеробної флори ШКТ – рекомендована монотерапія карбапенемами (іміпенем/циластатин, меропенем або ертапенем), піперацилін/тазобактам або поєднання цефтриаксону з метронідазолом.

18) Для лікування підозри на псевдомембранозний коліт призначається ванкоміцин або перорально метронідазол. В/в метронідазол може використовуватись у пацієнтів, які не можуть лікуватись пероральними препаратами.

19) Пацієнтам із інфекціями кровообігу, пов'язаними із ЦВК, викликаними грибами або нетуберкульозними мікобактеріями, та клінічно нестабільним необхідно негайно видалити інфікований катетер.

20) При підозрі на інфекцію ЦНС проводять консультацію лікаря-невропатолога, КТ голови (для виключення внутрішньочерепного крововиливу) та/або МРТ, а також люмбальну пункцію (за умови відсутності протипоказань).

Дослідження спинномозкової рідини включає підрахунок клітин із диференціальними показниками, рівнем глюкози та білка, фарбування за Грамом виявленої бактеріальної культури, криптококового антигена та посів спинномозкової рідини на гриби.

21) За умови підозри на менінгіт емпірична терапія включає антипсевдомонадний бета-лактамний антибактеріальний препарат (наприклад, цефепім, цефтазидим, меропенем), плюс ванкоміцин, плюс ампіцилін (для перекриття лістеріозу).

22) У пацієнтів із ризиками щодо *P. aeruginosa* менінгіту (наприклад, нейтропенія, нейрохірургічне втручання протягом останніх двох місяців, алогенна ТГСК, інфекція *P. aeruginosa* в анамнезі) використовується цефепім (2 г кожні 8 годин у дорослих з нормальною функцією нирок) або меропенем (2 г кожні 8 годин у дорослих з нормальною функцією нирок). Схему антибактеріальної терапії слід підбирати на основі результатів бактеріального посіву.

23) Пацієнтам без імунodefіциту з бактеріальним абсцесом головного мозку проводять початкову терапію цефтриаксоном (2 г кожні 8 годин у дорослих) плюс метронідазол (7,5 мг/кг кожні 6-8 годин у дорослих з нормальною функцією нирок).

24) У пацієнтів із тривалою нейтропенією, які не отримують кортикостероїди або препарати, що виснажують лімфоцити, початкова схема складається з комбінації цефепіму, метронідазолу та вориконазолу (в/в 6 мг/кг кожні 12 годин двома дозами, а потім 4 мг/кг кожні 12 годин).

25) У реципієнтів алогенної ТГСК та інших пацієнтів з ураженням Т-клітин додавання високих доз ТМП/СМК (компонент триметоприму 5 мг/кг кожні 8 годин) має розглядатись для перекриття токсоплазмозу і нокардіозу до встановлення остаточного діагнозу.

Бажані

26) В усіх випадках підозри або підтвердженої інфекції проводять консультацію лікаря-інфекціоніста.

Розділ V. Лікування інвазивних грибкових інфекцій

Положення стандарту медичної допомоги. Протигрибкову профілактику не слід проводити рутинно усім пацієнтам із нейтропенією. Обґрунтуванням протигрибкової профілактики є попередження грибкових інфекцій у групі пацієнтів високого ризику, особливо тих, хто має довготривалу нейтропенію або РТПГ після алогенної ТГСК. Вибір протигрибкового препарату визначається захворюванням або терапією.

Обґрунтування. Штами *Candida* є четвертою найпоширенішою причиною нозокоміальних інфекцій кровообігу. *Candida albicans* є найпоширенішим серед штамів *Candida*, виділеним із крові. Штам *non-albicans Candida* становить приблизно 50% усіх ізолятів із кровообігу. Штами *Fusarium* і *Scedosporium* є важливими причинами смертності, пов'язаної з інвазивною грибковою інфекцією, при лейкемії та у реципієнтів алогенної ТГСК.

Загальна смертність від кандидемії коливається від 20% до 40%. На цю варіабельність смертності впливає наявність серйозних супутніх захворювань (таких як злоякісне захворювання і нейтропенія), популяція пацієнтів (доросла проти педіатричної), а також хвороби, що потребують тривалого перебування у відділенні інтенсивної терапії. Частота та різноманіття інвазивних кандидозів зросли.

Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові

1) Пацієнтам із нейтропенією протягом 10-14 днів і постійною або рецидивуючою появою температури невідомого походження, яка не відповідає на емпіричні антибактеріальні препарати, проводять КТ грудної клітки. Пацієнтам із кількома попередніми циклами інтенсивної цитотоксичної хіміотерапії та тим, хто отримує системну терапію кортикостероїдами, КТ необхідно провести раніше.

2) До діагностики інвазивної грибкової інфекції додаються лабораторні тести з галактоманнаном і бета-глюканом.

3) Лікування кандидемії проводять ехінокандинами (початкова терапія). Перехід з ехінокандинів на флуконазол проводять пацієнтам, у яких штами, ймовірно, чутливі до флуконазолу (наприклад, *Candida albicans*), що є клінічно стабільними та які нещодавно не приймали азолі.

4) При інвазивному фузаріозі терапія включає вориконазол, посаконазол або амфотерицин В. При виявленні штаму *Scedosporium* (стійкі до амфотерицину В) терапія включає ітраконазол, вориконазол або посаконазол.

5) При інвазивному аспергілезі у якості первинної терапії застосовують монотерапію вориконазолом.

6) При мукормікозі як підтримувальну терапію призначають посаконазол, після отримання контролю над інфекцією за допомогою амофтерицину В та/або хірургічної санації.

7) При фузаріозі призначають вориконазол, посаконазол або ліпідні форми амфотерицину В. Штами *Scedosporium* резистентні до амфотерицину В; терапія загалом включає ітраконазол, вориконазол або посаконазол.

Бажані

8) В усіх випадках інвазивної грибкової інфекції необхідна консультація лікаря-інфекціоніста, особливо щодо рідкісних та резистентних видів грибів.

Індикатори якості медичної допомоги

Наявність у ЗОЗ клінічного маршруту пацієнта (КМП) з онкологічними та онкогематологічними захворюваннями з інфекційними ускладненнями.

Індикатор характеризує організаційний аспект запровадження сучасних медико-технологічних документів у регіоні. Якість надання медичної допомоги пацієнтам, відповідність надання медичної допомоги вимогам КМП, відповідність КМП чинним стандартам медичної допомоги цей індикатор висвітлювати не може, але для аналізу цих аспектів необхідне обов'язкове запровадження КМП у ЗОЗ.

ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з онкологічними та онкогематологічними захворюваннями, розташовані на території обслуговування, надають дані до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

Затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я України
17 червня 2024 р. № 1054

Дата оновлення стандартів – 2029 р.

Публікується скорочено. 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/2024/06/smd_1054_17062024.pdf

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Оформити передплату на наші видання Ви можете

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

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку. При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників
- надіслати адресу доставки в зручний для Вас спосіб:
 - поштою: «Видавничий дім «Здоров'я України», вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123
 - електронною поштою: podpiska@health-ua.com

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»

Нове в медицині та медичній практиці

Передплатний індекс – 35272

Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік

Вартість редакційної передплати:

- на 1 місяць – 432 грн
- на 3 місяці – 1256 грн
- на 6 місяців – 2492 грн
- на 12 місяців – 4964 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «РЕКЛАМНЕ АГЕНТСТВО «Здоров'я України»

04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35. E-mail: podpiska@health-ua.com

ЄДРПОУ 39530644, UA633510050000026004629765000

АТ «УкрСиббанк», МФО 351005

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Акушерство, гінекологія, репродуктологія»

Передплатний індекс – 89326

Періодичність виходу – 5 разів на рік

Вартість передплати на рік – 1380 грн,

на півріччя – 788 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»

Передплатний індекс – 37634

Періодичність виходу – 7 разів на рік

Вартість передплати на рік – 1932 грн,

на півріччя – 788 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Педіатрія»

Передплатний індекс – 37638

Періодичність виходу – 5 разів на рік

Вартість передплати на рік – 1380 грн,

на півріччя – 788 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»

Передплатний індекс – 37632

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 1044 грн,

на півріччя – 532 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»

Передплатний індекс – 37639

Періодичність виходу – 6 разів на рік

Вартість передплати на рік – 1656 грн,

на півріччя – 788 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»

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

E-mail: podpiska@health-ua.com

ЄДРПОУ 38419785, UA253510050000026007628853200

в АТ «УкрСиббанк», МФО 351005



НАША АДРЕСА:

«Видавничий дім

«Здоров'я України»,

04123, м. Київ,

вул. Світлицького, 35

E-mail: podpiska@health-ua.com,

www.health-ua.com



www.health-ua.com





Метастатичний
колоректальний рак*



Метастатичний
рак шлунка*

Більше часу

для важливих моментів

Матеріал для спеціалістів сфери охорони здоров'я.
Призначений для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики

Фото з фотобанки, Гіпотетичний пацієнт

Референтна коротка інформація з безпеки лікарського засобу ЛАНСУРФ®

СКЛАД: Лансурф 15 мг/6,14 мг: 1 таблетка містить 15 мг трифлуридину та 6,14 мг типірацилу (у вигляді 7,065 мг типірацилу гідрохлориду).

Лансурф 20 мг/8,19 мг: 1 таблетка містить 20 мг трифлуридину та 8,19 мг типірацилу (у вигляді 9,420 мг типірацилу гідрохлориду).

ЛІКАРСЬКА ФОРМА: Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНА ГРУПА: Антинеопластичні засоби. Антиметаболіти. Структурні аналоги піримідину; трифлуридин, комбінації. Код АТХ L01B C59.

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ: До складу Лансурфу входить антинеопластичний тимідиновий аналог нуклеозиду трифлуридин та інгібітор тимідинфосфорилази (TPase) – типірацилу гідрохлорид у молярному співвідношенні 1:0,5 (масове співвідношення 1:0,471). Після проникнення в раковій клітині трифлуридин фосфорилується тимідинкіназою, потім метаболізується в клітинах у субстрат дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) та вбудовується безпосередньо в ДНК, таким чином порушує функцію ДНК та запобігає проліферації клітин. Проте після перорального застосування трифлуридин швидко розпадається під дією тимідинфосфорилази та швидко метаболізується. Через це до складу препарату було включено інгібітор тимідинфосфорилази, типірацилу гідрохлорид.

ПОКАЗАННЯ: Колоректальний рак. Лансурф показаний у комбінації з бевацизумабом для лікування дорослих пацієнтів з метастатичним колоректальним раком, які попередньо отримували два режими протипухлинної терапії, включаючи хіміотерапію на основі фторпіримідину, оксалиплатину та іринотекану, анти-VEGF та/або анти-EGFR засоби. Лансурф показаний як монотерапія для дорослих пацієнтів із метастатичним колоректальним раком, які раніше проходили лікування або яким не показано застосування наявних видів терапії, у тому числі хіміотерапії на основі фторпіримідину, оксалиплатину та іринотекану, а також застосування анти-VEGF та анти-EGFR засобів.

Рак шлунка. Лансурф показаний як монотерапія для дорослих пацієнтів з метастатичним раком шлунка, в тому числі пацієнтів з аденокарциномою гастроєзофагеального переходу, які попередньо пройшли щонайменше два режими системної терапії, при прогресуванні захворювання.

ПРОТИПОКАЗАННЯ: Гіперчутливість до діючих речовин або до будь-якої допоміжної речовини препарату.

ВЗАЄМОДІЯ: Слід бути обережними при застосуванні лікарських засобів, які взаємодіють із транспортерами нуклеозидів CNT1, ENT1 та ENT2, інгібіторами транспортерів OCT2 та MATE1, субстратами тимідинкінази людини, наприклад, зидовудин, гормональними контрацептивами.

ОСОБИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ: Пригнічення функції кісткового мозку: Лансурф спричиняє підвищення частоти виникнення мієлосупресії, у тому числі анемії, нейтропенії, лейкопенії та тромбоцитопенії. Повний аналіз крові слід проводити до початку лікування та у разі необхідності з метою контролю токсичності, але не рідше ніж перед початком кожного курсу лікування. Не слід розпочинати лікування, якщо абсолютне число нейтрофілів становить $< 1,5 \times 10^9 /л$, кількість тромбоцитів - $< 75 \times 10^9 /л$ або якщо після проведення попередніх курсів лікування у пацієнта зберігається негематологічна клінічно значуща токсичність 3 або 4 ступеня тяжкості. Слід вести ретельний нагляд за станом пацієнта та вживати відповідних заходів згідно з клінічними показаннями, таких як застосування антимікробних лікарських засобів та гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора (Г-КСФ). Токсичний вплив на шлунково-кишковий тракт: Слід вести ретельний нагляд за пацієнтами, у яких розвинулась нудота, блювання, діарея та інші токсичні реакції з боку шлунково-кишкового тракту, і вживати, згідно з клінічними показаннями, відповідних протиблювотних, протидіарейних та інших засобів, таких як відновлення водно-електролітного балансу в організмі. У разі необхідності слід змінити дозування. Порушення функції нирок. Застосовувати препарат пацієнтам з нирковою недостатністю в термінальній стадії (з кліренсом креатиніну $[CrCl] < 15$ мл/хв. або необхідністю проведення діалізу) не рекомендується, оскільки Лансурф не досліджувався у цій категорії пацієнтів. Загальна частота виникнення побічних реакцій є подібною у підгруп пацієнтів з нормальною функцією нирок ($CrCl \geq 90$ мл/хв.), з порушенням функції нирок легкого ($CrCl 60-89$ мл/хв.) або помірного ступеня тяжкості ($CrCl 30-59$ мл/хв.). Проте частота виникнення серйозних побічних реакцій, реакцій тяжкого ступеня та реакцій, які призвели до зміни дозування, має тенденцію до підвищення при збільшенні ступеня тяжкості порушення функції нирок. Крім того, концентрація трифлуридину та типірацилу гідрохлориду в крові пацієнтів з порушенням функції нирок помірного ступеня була більшою, ніж у пацієнтів з нормальною функцією нирок або з порушенням функції нирок легкого ступеня тяжкості. Пацієнти з порушенням функції нирок тяжкого ступеня ($CrCl 15-29$ мл/хв.) та скоригованою початковою дозою 20 мг/м² двічі на добу мали профіль безпеки, що відповідає профілю безпеки Лансурфу у пацієнтів із нормальною функцією нирок або з порушенням функції нирок легкого ступеня. Їхня чутливість до трифлуридину була подібною до такої у пацієнтів з нормальною функцією нирок, а їхня чутливість до типірацилу гідрохлориду була підвищеною порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок, з порушеннями функції нирок легкого та помірного ступеня. При застосуванні Лансурфу необхідно уважно слідкувати за станом пацієнтів з порушенням функції нирок; слід частіше контролювати стан пацієнтів з порушенням функції нирок помірного та тяжкого ступеня щодо наявності гематологічних токсичних реакцій. Порушення функції печінки: Не рекомендується застосовувати у пацієнтів з порушенням функції печінки помірного або тяжкого ступеня. Протеїнурія: Рекомендується виконувати аналізи сечі за допомогою тест-смужки щодо виявлення протеїнурії як до початку, так і протягом періоду лікування. Непереносимість лактози: Лансурф містить лактозу. Пацієнтам із рідкісною спадковою непереносимістю галактози, загальною недостатністю лактази або мальабсорбцією глюкози-галактози не слід застосовувати цей препарат. ЗАСТОСУВАННЯ У ПЕРІОД ВАГІТНОСТІ АБО ЛАМОВАННЯ ГРУДЮ*: Лансурф не слід

застосовувати під час вагітності, за винятком випадків, коли клінічний стан жінки вимагає лікування Лансурфом. Під час лікування препаратом Лансурф годування груддю слід припинити. Контрацепція для жінок та чоловіків*: Жінки та чоловіки повинні використовувати високоефективні засоби контрацепції під час лікування Лансурфом і упродовж 6 місяців після закінчення лікування. Жінкам, які застосовують гормональні контрацептиви, необхідно додатково користуватися бар'єрними засобами контрацепції. Фертильність*. Перед початком застосування Лансурфу пацієнтам, які планують вагітність, слід порадити звернутися за консультацією до репродуктолога та провести кріоконсервацію яйцеклітини або сперми. ЗДАТНІСТЬ ВПЛИВАТИ НА ШВИДКІСТЬ РЕАКЦІЙ ПРИ КЕРУВАННІ АВТОТРАНСПОРТОМ АБО ІНШИМИ МЕХАНІЗМАМИ*: Під час лікування можуть виникнути втома, запаморочення або нездужання.

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ: Лансурф повинен призначати лікар з досвідом проведення протипухлинної терапії. Лансурф призначений для перорального застосування. Таблетки слід приймати протягом 1 години після закінчення ранкового чи вечірнього прийому їжі, запиваючи склянкою води. Рекомендована початкова доза препарату Лансурф для перорального застосування для дорослих пацієнтів становить 35 мг/м² двічі на добу у дні з 1-го по 5-ий і з 8-го по 12-ий кожного 28-денного курсу, доки відзначається користь від лікування або до виникнення неприйнятної токсичності. Доза препарату визначається з урахуванням площі поверхні тіла (ППТ). Доза препарату не повинна перевищувати 80 мг/дозу. Якщо прийом препарату було пропущено або затримано, пацієнту не слід компенсувати пропущені дози. З огляду на індивідуальну переносимість та профіль безпеки препарату, може виникнути необхідність у корекції дози. Дозволяється виконувати не більше 3 знижень дози до мінімальної дози 20 мг/м² двічі на добу. Для пацієнтів з порушенням функції нирок тяжкого ступеня рекомендована початкова доза становить 20 мг/м² двічі на добу. Дозування слід знизити до мінімальної дози 15 мг/м² двічі на добу з урахуванням індивідуальної безпеки та переносимості. Не дозволяється підвищувати дозу препарату після її зниження. При застосуванні Лансурфу в комбінації з бевацизумабом для лікування метастатичного колоректального раку, доза бевацизумабу становить 5 мг/кг маси тіла один раз на 2 тижні. ПЕРЕДОЗУВАННЯ*. ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ*: Дуже часто: Нейтропенія, лейкопенія, анемія, тромбоцитопенія, зниження апетиту, діарея, нудота, блювання, втома, стоматит. Часто: Інфекція нижніх дихальних шляхів, інфекція, фебрильна нейтропенія, лімфопенія, гіпосльомуїнемія, дисгезія, запоморочення, головний біль, артеріальна гіпертензія, задишка, біль в абдомінальній ділянці, запор, виразки в ротовій порожнині, ураження ротової порожнини, гіпербілірубінемія, висипання, артралгія, міалгія, алопеція, свербіж, сухість шкіри, протеїнурія, ірексія, набряк, запалення слизової оболонки, нездужання, підвищення рівня печінкових ферментів, підвищення рівня лужної фосфатази в крові, зниження маси тіла. Нечасто: Інфекція жовчних шляхів, грип, інфекція сечовивідних шляхів, гінгівіт, оперізуючий лишай, кандидозна інфекція, бактеріальна інфекція, нейтропенічний сепсис, інфекція верхніх дихальних шляхів, кон'юнктивіт, онкологічний біль, панцитопенія, моноцитопенія, еритропенія, лейкоцитоз, моноцитоз, зневоднення, гіпергікемія, гіперкаліємія, гіпокаліємія, гіпософосфатемія, гіпонатріємія, гіпокальціємія, тривого, безсоння, периферична нейропатія, нейротоксичність, парестезія, летаргія, вертиго, стенокардія, аритмія, прискорене серцебиття, артеріальна гіпотензія, приливи крові (почервоніння шкіри), легенева емболія, дисфонія, носова кровотеча, ринорея кашель, шлунково-кишкова кровотеча, кишкова непрохідність, коліт, гастрит, порушення випорожнення шлунка, здуття живота, запалення анального отвору, диспепсія, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, глосит, ураження зубів, потяг до блювання, метеоризм, гепатотоксичність, синдром долонно-підшовної еритродизестезії кропив'янка, акне, гіпергідроз, ураження нігтів, біль у кістках, м'язова слабкість, м'язові спазми, біль у кінцівках, ниркова недостатність, порушення сечовипускання, гематурія, порушення менструального циклу, загальне погіршення стану здоров'я, біль, відчуття зміни температури тіла, дискомфорт у кінцівках, підвищення рівня креатиніну в крові, збільшення міжнародного нормалізованого співвідношення, підвищення рівня сечовини крові, підвищення рівня лактатдегідрогенази в крові, підвищення рівня С-реактивного білка, зменшення величини гематокриту. Рідко: Інфекційний ентерит, грибок ураження шкіри стоп, септичний шок, гранулоцитопенія, подагра, гіпонатріємія, відчуття печіння, дизестезія, гіперестезія, гіпоестезія, непритомність, катракта, сухість очей, нечіткість зору, диплопія, зниження гостроти зору, відчуття дискомфорту у вухах, емболія, біль у носоглотці, плевральний випіт, асцит, гострий панкреатит, часткова кишкова непрохідність, запах із рота, букальний поліп, геморагічний ентероколіт, кровоточивість ясен, езофагіт, періодонтит, прокталгія, рефлюксний гастрит, розширення жовчних проток, еритема, реакція фоточутливості, ексфолюація шкіри, набряк суглобів, неінфекційний цистит, лейкоцитурія, ксероз, збільшення активованого часткового тромбопластинового часу, подовження QT інтервалу на ЕКГ, зниження рівня загального білка. Досвід післяреєстраційного застосування препарату у пацієнтів: повідомлялося про випадки виникнення інтерстиціальної легеневої хвороби.

УПАКОВКА: По 10 таблеток у блистері з алюмінієвої фольги та алюмінієвої плівки із ламінованим вологопоглиначем (кальцію оксид); по 2 або 6 блистерів у коробці з картону пакувального. КАТЕГОРІЯ ВІДПУСКУ*: За рецептом. ВИРОБНИК*: Лабораторії Серв'є Індустрі/ Les Laboratoires Servier Industrie. Серв'є (Ірландія) Індустріє Лтд/Servier (Ireland) Industries Ltd.

*Детальна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Лансурф® 15мг/6,14 мг, Лансурф® 20мг/8,19 мг. Р/п №UA/16712/01/01-02. Затверджено Наказ МОЗ України від 10.02.2023 № 271. Зміни внесені Наказ МОЗ України № 214 від 08.02.2024.

Інформація для професійної діяльності спеціалістів охорони здоров'я



Лансурф® ліцензований для компанії Servier компанією Taiho, розроблений спільно на глобальному рівні і маркується компаніями на їх відповідних територіях

Імпортер: ТОВ «Серв'є Україна»: 04070, м. Київ, вул. Набережно-Хрещатицька, 41, Тел. (044) 490-34-41 www.servier.ua, Copyright © 2023, ТОВ «Серв'є Україна». Всі права захищені.

LSF-C1-2 (2023-2025, 2 years)-87

SERVIER
moved by you

Лансурф®
трифлуридин/типірацил