



№ 3 (76) 2022 р.
10 200 примірників*
Передплатний індекс 37634

Онкологія

Гематологія

Хіміотерапія



Доктор медичних наук,
професор
Олексій Ковальов

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

Читайте на сторінці **8**



Доктор медичних наук,
професор
Ірина Крячок

Стан та перспективи розвитку трансплантації стовбурових клітин в Україні та забезпечення лікування хворих з високим ризиком рецидиву лімфоми Ходжкіна

Читайте на сторінці **15**



Доктор медичних наук
Олег Войленко

Сучасні підходи до діагностики та лікування метастатичного кастраційно-резистентного раку передміхурової залози

Читайте на сторінці **3**



Кандидат медичних наук
Ярослав Шпарик

Найкраще з ASCO-2022

Читайте на сторінці **22**



Рекомендації

Антикоагулянтна терапія у пацієнтів з COVID-19 відповідно до клінічних настанов Американського товариства гематології

Читайте на сторінці **17**



РІДКІСНЕ, АЛЕ
ЖИТТЕНЕБЕЗПЕЧНЕ
ЗАХВОРЮВАННЯ!

АНОМАЛЬНА КРОВОТЕЧА?
НЕ ЗВОЛІКАЙТЕ!
НАПРАВТЕ ДО ГЕМАТОЛОГА!

**ВПІЗНАЙТЕ СИМПТОМИ —
ВРЯТУЙТЕ ЖИТТЯ!¹⁻⁴**

Набута гемофілія А

БІЛЬШЕ ІНФОРМАЦІЇ НА САЙТІ:



ПОСИЛАННЯ:

1. Tiede A., et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. Haematologica 2020, Vol. 105(7): 1791–1801.
2. Escobar M.A., Dyer C.B. J Gerontol Geriatr. 2019; 67: 141–153.
3. Coppola A., et al. Semin Thromb Hemost. 2012; 38: 433–446.
4. Baudo F., et al. Blood. 2012; 120(1): 39–46.

ТОВ «Такеда Україна», вул. Солом'янська, 11 БЦ Eleven, 11-й поверх, 03110, Київ, Україна
Тел.: +380 44 390 09 09. Факс: +380 44 390 29 29. E-mail: ua-info@takeda.com

C-ANPROM/UA/FEI/0004



МОЖЛИВІСТЬ БОРОТИСЯ

ЛІНПАРЗА — перший і єдиний в Україні* PARP-інгібітор для лікування метастатичного кастраційно-резистентного РПЗ з мутаціями в генах BRCA1/2 після прогресії на терапії новими гормональними препаратами¹⁻³

BRCA1/2 – гени раку молочної залози; PARP — полі(АДФ-рибоза)полімераза; РПЗ — рак передміхурової залози
*Станом на 20.05.2022.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЛІНПАРЗА (LYNPARZA). Реєстраційне посвідчення UA/14747/02/01 та UA/14747/02/02. Наказ МОЗ №2759 від 30.11.2020. Зміни внесені Наказом МОЗ №814 від 16.05.2022. Термін дії РП з 30.11.2020 до 30.11.2025. 2. de Bono J et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med. 2020;382(22):2091–2102. 3. Hussain M, Mateo J, Fizazi K, et al. Survival with olaparib in metastatic castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 2020; 383:2345–2357

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 засоби, інші антинеопластичні засоби, Код АТХ L01X X46. Фармакологічні властивості. Олапариб – це потужний інгібітор ферментів полі(АДФ-рибоза)-полімераза людини (PARP-1, PARP-2 і PARP-3), який пригнічує ріст певних клітинних ліній пухлин in vitro та ріст пухлин in vivo при застосуванні окремо або у комбінації з традиційними лікарськими засобами хіміотерапії. **Показання.** Рак яєчників. Лінпарза показана як монотерапія для: підтримуючого лікування дорослих пацієнток з поширеним (III і IV стадії за класифікацією Міжнародної федерації акушерства та гінекології [FIGO]) епітеліальним раком яєчників, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності з мутацією гена BRCA1/2 (гермінальною та/або соматичною), в яких досягнута відповідь (повна або часткова) після завершення першої лінії хіміотерапії із застосуванням препаратів платини; підтримуючого лікування дорослих пацієнток з чутливим до препаратів платини рецидивуючим епітеліальним раком яєчників, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності, в яких є відповідь (повна або часткова) на хіміотерапію із застосуванням препаратів платини. 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 гена BRCA1/2 та/або геномною нестабільністю. Рак молочної залози. Лінпарза показана як засіб монотерапії для лікування дорослих пацієнтів з гермінальними мутаціями гена BRCA1/2, в яких є HER2-негативний місцевопоширений або метастатичний рак молочної залози. Пацієнтам раніше мало проводитися лікування антрациклінами і таксанами у складі (нео)ад'ювантної терапії або терапії метастатичного ураження, за винятком випадків, коли пацієнти не підходили для такого лікування. У пацієнтів з гормон-рецептор-позитивним раком молочної залози також мало бути прогресування захворювання під час або після проведення ім попередньої ендокринної терапії, або вони повинні вважатися такими, кому не підходить ендокринна терапія. Аденокарцинома підшлункової залози. Лінпарза показана як монотерапія для підтримуючого лікування дорослих пацієнтів із гермінальними мутаціями гена BRCA1/2, які мають метастатичну аденокарциному підшлункової залози і у яких хвороба не прогресувала після мінімум 16 тижнів лікування препаратами платини в межах хіміотерапії першої лінії. Рак передміхурової залози. Лінпарза показана як монотерапія для лікування дорослих пацієнтів із метастатичним кастраційно-резистентним раком передміхурової залози та мутаціями гена BRCA1/2 (гермінальною та/або соматичною), в яких відбулося прогресування після попереднього застосування нового гормонального препарату. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин. Годування груддю в період лікування та протягом 1 місяця після прийому останньої дози. Дивись повну інструкцію для медичного застосування. **Побічні реакції.** Побічними реакціями, що найчастіше спостерігалися в клінічних дослідженнях у пацієнтів, які отримували монотерапію лікарським засобом Лінпарза (≥ 10 %), були нудота, втома, анемія, блювання, діарея, зниження апетиту, головний біль, кашель, дисгевзія, задишка, нейтропенія, запаморочення, диспепсія, лейкопенія та тромбозитопенія. Коли Лінпарза застосовується у комбінації з бевацизумабом, профіль безпеки, як правило, узгоджується з профілем безпеки кожного з зазначених препаратів при їх використанні як монотерапії. **Спосіб застосування й дози.** Дивись повну інструкцію для медичного застосування. Рекомендована доза лікарського засобу Лінпарза при монотерапії або у комбінації з бевацизумабом — 300 мг (дві таблетки по 150 мг) два рази на добу, що є еквівалентним сумарній добовій дозі 600 мг. Для зменшення дози можна приймати таблетки по 100 мг. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Доза, рекомендована для застосування лікарського засобу Лінпарза як засобу монотерапії, не підходить для її застосування в комбінації з мієлосупресивними протипухлинними лікарськими засобами. Дивись повну інструкцію для медичного застосування. 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, симпозіумах із медичної тематики, а також для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ і лікарів. Якщо у Вас, у Вашого пацієнта, родича було відмічено виникнення побічної реакції чи випадок відсутності ефекту на будь-який з продуктів компанії 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 фармаконадгляд) або електронною поштою PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com. Також, ви можете повідомити нам дану інформацію за посиланням: <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть мову та опцію «повідомити про побічну реакцію»). Запити, що стосуються медичної інформації, направляйте, будь ласка, за адресою <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть опцію «запит медичної інформації»). Також, запит можна відправити електронною поштою: Ukraine-Medinfo@astrazeneca.com. 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 №814 від 16.05.2022. ЛІНПАРЗА — торговельна марка, власність компанії Астразенек. © AstraZeneca 2022.

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

Сучасні підходи до діагностики та лікування метастатичного кастраційно-резистентного раку передміхурової залози

Рак передміхурової залози (РПЗ) є однією з важливих проблем сучасної онкоурології у зв'язку з високою поширеністю серед чоловіків, що зумовлює потребу пошуку нових ефективних схем терапії цього захворювання. Останні досягнення в діагностиці та лікуванні РПЗ були представлені 23 червня провідними вітчизняними фахівцями у рамках науково-практичного заходу «Метастатичний РПЗ: інновації заради життя», який відбувся в онлайн-режимі. Експерти онкологічної галузі особливу увагу приділили сучасній діагностиці РПЗ, ролі генетичних мутацій у перебігу захворювання, значенню хіміо-, гормонотерапії та таргетної терапії у веденні пацієнтів з РПЗ.



Провідний науковий співробітник науково-дослідного відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку (м. Київ), доктор медичних наук Олег Анатолійович Войленко висвітлює сучасні підходи до діагностики та лікування метастатичного кастраційно-резистентного РПЗ (мКРРПЗ).

— За даними Американського товариства клінічної онкології (American Society of Clinical Oncology, ASCO), 2020 року у структурі онкологічної захворюваності та смертності чоловіків у США РПЗ становить 21 та 10% відповідно. Слід зауважити, що 5-річна виживаність хворих на РПЗ протягом останніх 25 років підвищилася завдяки впровадженню нових підходів до діагностики та лікування.

Особливу увагу сьогодні варто приділити мКРРПЗ. Він характеризується наявністю у пацієнтів кастраційного рівня тестостерону (<50 нг/дл, або 1,7 нмоль/л) та біохімічного або радіологічного прогресування. Біохімічне прогресування констатують у разі підвищення рівня простатоспецифічного антигену (ПСА) на 50% від початкового принаймні двічі при трьох послідовних вимірюваннях з інтервалом не менше ніж тиждень (оцінку необхідно проводити тільки якщо вміст ПСА >2 нг/мл). Радіологічне прогресування характеризується появою двох або більше вогнищ у кістках за даними остеосцинтиграфії чи нових вогнищ у м'яких тканинах або їх збільшення в розмірах, що можна класифікувати за критеріями оцінки відповіді солідних пухлин (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST).

Мутації деяких генів можуть стимулювати розвиток агресивного РПЗ, тому певній категорії чоловіків обов'язково слід проводити молекулярну діагностику на наявність мутацій. Зокрема, такі дослідження доцільно призначати хворим на метастатичний РПЗ; чоловікам з РПЗ групи високого ризику та членам їхніх родин з РПЗ у віці до 60 років; особам, які мають кількох родичів з діагнозом РПЗ у віці до 60 років або члена сім'ї, котрий помер від РПЗ; пацієнтам зі спадковими мутаціями у сімейному анамнезі або множинними видами раку в одній сімейній лінії. Проводиться дослідження на наявність мутацій *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *CHEK2*, *HOXB13* та *MMR* (дефіцит системи репарації ДНК).

Вибір методу лікування хворих на мКРРПЗ залежить від попередньої терапії на етапі метастатичного гормоночутливого (ГЧ) РПЗ та неметастатичного ГЧРПЗ, даних про попереднє лікування мКРРПЗ, ефективності терапії та темпу прогресування на фоні попереднього лікування; відомої перехресної резистентності між агентами, спрямованими на андрогенові рецептори (АР); від супутньої терапії; відомих генетичних та гістологічних варіантів РПЗ; затверджених місцевими протоколами препаратів і відшкодування витрат на них; наявності клінічних досліджень; супутніх захворювань і загального стану пацієнта (N. Mottet et al., 2022).

Сьогодні існує багато опцій консервативного лікування метастатичного РПЗ, однак одним із важливих аспектів є продовження андрогендеприваційної терапії протягом усього життя пацієнтів.

Щодо препаратів 1-ї лінії лікування мКРРПЗ, то у рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні ІІ фази COU-AA-302 була продемонстрована ефективність абіратерону. У ньому було показано, що використання цього препарату порівняно з плацебо супроводжувалося

вищою медіаною загальної виживаності (ЗВ) — 34,7 проти 30,3 міс відповідно. Щодо побічних явищ (ПЯ), то при застосуванні абіратерону, який завжди призначають пацієнтам у поєднанні з преднізоном, ПЯ 3-4 ступеня відзначали у 54% хворих (C.J. Ryan et al., 2015).

В іншому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні ІІ фази PREVAİL було продемонстровано переваги ензалутаміду порівняно з плацебо у 1-й лінії терапії мКРРПЗ щодо ЗВ (32,2 проти 30,2 міс відповідно). ПЯ будь-якого ступеня спостерігали у 97% пацієнтів, однак ПЯ, які призвели до смерті пацієнтів, розвинулися тільки у 4% учасників дослідження (T.M. Beer et al., 2014).

У рандомізованому дослідженні І.F. Tannock та співавт. (2004) показали, що медіана ЗВ була вищою у хворих, які отримували доцетаксел (17,4 міс при щотижневому прийомі препарату та 18,9 міс при отриманні лікарського засобу через кожні 3 тижні), порівняно з учасниками, котрим призначали мітоксантрон, — 16,5 міс. У зв'язку з цим стандартом хіміотерапії 1-ї лінії є застосування доцетакселу у дозі 75 мг/м² площі поверхні тіла через кожні 3 тижні у поєднанні з преднізоном у дозі 5 мг 2 р/добу до 10 циклів.

Щодо 2-ї лінії терапії мКРРПЗ, то у рандомізованому сліпому дослідженні ІІ фази було показано переваги кабазитакселу порівняно з мітоксантроном (медіана ЗВ 15,1 проти 12,7 міс). ПЯ 3-4 ступеня частіше виникали при застосуванні кабазитакселу порівняно з мітоксантроном. Кабазитаксел бажано вводити у поєднанні з гранулоцитарним колонієстимулюючим фактором через високу частоту розвитку гематологічних ПЯ (J.S. de Bono et al., 2010). У рандомізованому сліпому плацебо-контрольованому дослідженні ІІ фази COU-AA-301 було показано переваги абіратерону у комбінації з преднізоном порівняно з плацебо та преднізоном щодо медіани ЗВ у 2-й лінії терапії мКРРПЗ. Найбільш частими ПЯ при введенні абіратерону у поєднанні з преднізоном були артралгії, затримка рідини або набряки та гіпокаліємія (K. Fizazi et al., 2012).

У рандомізованому сліпому плацебо-контрольованому дослідженні ІІ фази AFFIRM також спостерігалася вища медіана ЗВ при застосуванні у 2-й лінії терапії мКРРПЗ ензалутаміду порівняно з плацебо (H.I. Scher et al., 2012).

Одним із ключових досліджень, присвячених 3-й лінії терапії мКРРПЗ, було рандомізоване відкрите дослідження ІІІ фази CARD, у якому продемонстровано переваги щодо медіани ЗВ у пацієнтів, котрі отримували кабазитаксел, порівняно з учасниками, яким призначали абіратерон або ензалутамід. Однак кількість ПЯ була більшою у групі кабазитакселу. У дослідженні було зроблено висновок про те, що оптимальною послідовністю трьох ліній терапії мКРРПЗ є насамперед застосування блокаторів АР із подальшим призначенням доцетакселу та кабазитакселу або доцетакселу з подальшим лікуванням блокаторами АР та наступним використанням кабазитакселу (R. de Wit et al., 2019).

У відкритому кросоверному рандомізованому дослідженні ІІ фази при вивченні ефективності застосування абіратерону й ензалутаміду у різній послідовності у пацієнтів з мКРРПЗ не було виявлено переваг щодо ЗВ, що, можливо, пов'язано з наявністю перехресної резистентності (D.J. Khalaf et al., 2019). У такому випадку, на нашу думку, доцільне призначення хіміотерапії або PARP-інгібіторів (пацієнтам, яким показана така терапія).

Стандартом профілактики уражень кісток у пацієнтів з мКРРПЗ є застосування золедронові кислоти. У разі її прийому можуть спостерігатися такі ПЯ, як остеонекроз нижньої щелепи та гіпокальціємія.

Отже, сьогодні існує багато опцій консервативного лікування мКРРПЗ, однак слід пам'ятати про високу ймовірність розвитку ПЯ, що необхідно контролювати у динаміці шляхом ретельного моніторингу.



Про практичні аспекти молекулярно-генетичного тестування у пацієнтів з РПЗ розповів молекулярний генетик лабораторії LifeCode Дмитро Олександрович Шапочка.

— У процесі життєдіяльності клітин організму людини можуть виникати різні пошкодження ДНК, однак у контексті розвитку РПЗ варто приділити увагу одноланцюговим і дволанцюговим розривам ДНК. Виділяють два основні механізми репарації дволанцюгових розривів ДНК: шляхом гомологічної рекомбінації, в результаті якої відновлюється оригінальна послідовність ДНК, і шляхом негомологічного з'єднання кінців ДНК, що характеризується втратою певних нуклеотидів та подальшим зшиванням кінців ДНК. Останнє згодом призводить до накопичення помилок у структурі ДНК, що може зумовити подальше переродження клітини в ракову (C.J. Lord et al., 2012).

Однією з причин неможливості відновлення дволанцюгових розривів ДНК шляхом гомологічної рекомбінації є наявність мутацій у генах. Зокрема, найчастіше у пацієнтів з РПЗ виявляють мутації в генах *BRCA1*, *BRCA2* та *ATM*, які можуть бути гермінального чи соматичного генезу (M.K. Frey et al., 2017). При наявності гермінальних мутацій в генах *BRCA1* та *BRCA2* зростає ризик розвитку раку грудної залози і яєчника у жінок, а також раку грудної та передміхурової залози у чоловіків (N. Petrucelli et al., 2016).

В окремих дослідженнях також показано наявність взаємозв'язку між мутаціями генів *BRCA1/2* та агресивним перебігом захворювання. Зокрема, у дослідженні E. Castro та співавт. (2015) було встановлено, що у пацієнтів із гермінальною мутацією *BRCA2* та локальним чи місцевопоширеним РПЗ перебіг захворювання характеризувався більшими розмірами пухлини та частішим ураженням лімфатичних вузлів. Крім того, у пацієнтів з мутаціями генів, що беруть участь у репарації ДНК шляхом гомологічної рекомбінації, включаючи мутації в гені *BRCA2*, при використанні стандартних методів терапії з високою ймовірністю прогноз буде гіршим, ніж за відсутності останніх (E. Castro et al., 2019). Мутації в генах, які беруть участь у відновленні пошкоджень ДНК шляхом гомологічної рекомбінації (HRR) у пацієнтів з мКРРПЗ, є мішенню для терапії інгібіторами PARP (олапариб). Застосування останнього супроводжується блокадою білка PARP (бере участь у відновленні одноланцюгових розривів ДНК), що призводить до накопичення дволанцюгових розривів, які не можуть бути ефективно відновлені у пухлинних клітинах з дефіцитом гомологічної рекомбінації. Це супроводжується подальшим наростанням геномної нестабільності та загибеллю ракової клітини.

Мутації у генах *HRR* визначають методом секвенування нового покоління (Next Generation Sequencing, NGS), який дозволяє виявити всі наявні мутації, а також визначити клас їх патогенності. При цьому виявлення мутацій у генах *HRR* має важливе клінічне значення, оскільки може вплинути на подальшу тактику лікування. При виборі матеріалу для тестування перевагу слід надавати гістологічним зразкам, отриманим шляхом біопсії передміхурової залози або вісцерального метастазу чи попередньо проведеної простатектомії. Це дасть змогу визначити наявність як гермінальних, так і соматичних мутацій. Необхідно також пам'ятати, що взяття слини чи крові як матеріалу для тестування дозволить визначити наявність тільки гермінальних мутацій.

За результатами попередніх досліджень, виявлення мутацій у генах *HRR* методом NGS є успішним тільки у 69%

Продовження на стор. 4.

Сучасні підходи до діагностики та лікування метастатичного кастраційно-резистентного раку передміхурової залози

Продовження. Початок на стор. 3.

досліджуваних зразків, при цьому причинами невдач тестування були мала кількість пухлинної тканини в гістологічному зразку, виділення недостатньої кількості ДНК і незадовільна якість виділеної ДНК. Для успішного застосування молекулярно-генетичних методів дослідження фіксація пухлинного зразка має здійснюватись у 10% розчині забуференого формаліну, кількість якого переважає об'єм зразка у 10–20 разів.

Отже, наявність мутацій у генах *HRR* у пацієнтів з мКРРПЗ свідчить про несприятливий прогноз для хворих, що зумовлює потребу впровадження нових підходів до їх лікування.



Про нові можливості у лікуванні мКРРПЗ з мутаціями в генах *HRR* на основі результатів рандомізованого дослідження III фази PROfound розповів **завідувач відділення хіміотерапії КНП ЛОР «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр», кандидат медичних наук Ярослав Васильович Шпарик.**

— Серед двох зареєстрованих PARP-інгібіторів в Україні особлива увага сьогодні належить олапарибу, який застосовується у лікуванні раку яєчника, грудної, підшлункової та передміхурової залози.

Одним із досліджень, присвячених вивченню ефективності та безпеки олапарибу у порівнянні з новими гормональними препаратами (НГП) у пацієнтів із мКРРПЗ і мутаціями в генах *HRR* стало рандомізоване клінічне дослідження III фази PROfound. Критеріями включення у це дослідження слугували: наявність підтвердженого мКРРПЗ, мутацій генів *HRR* у пухлинній тканині, рентгенологічного прогресування за оцінкою дослідника на тлі попередньої терапії НГП (наприклад, абіратероном та/або ензалутамідом), функціонального статусу 0–2 за шкалою ECOG та відсутність попередньої терапії інгібіторами PARP чи будь-якої іншої цитотоксичної хіміотерапії, спрямованої на пошкодження ДНК (як-от препаратами платини, мітоксантроном; дозволялося застосування доцетакселу). Учасників клінічного дослідження було розподілено у когорти А (пацієнти з мутаціями генів *BRCA1/2* та *ATM*) та В (пацієнти з мутаціями інших генів *HRR*). Усіх учасників дослідження рандомізували для отримання олапарибу у дозі 300 мг 2 р/добу або терапії за вибором лікаря (абіратерон чи ензалутамід).

Результати дослідження свідчать про довшу виживаність без радіологічного прогресування (рВБП) за даними незалежної групи експертів (BICR) у пацієнтів з мутаціями генів *BRCA1/2* та *ATM* (когорти А), які отримували олапариб, — медіана рВБП складала 7,39 міс порівняно з терапією за вибором лікаря — 3,55 міс (відношення ризиків — ВР — 0,34; 95% довірчий інтервал — ДІ — 0,25–0,47; $p < 0,001$). Таким чином, застосування олапарибу у когорти А супроводжувалося зниженням ризику прогресування захворювання або смерті на 66% (J.S. de Bono et al., 2020; M. Hussain et al., 2019). У когорти А частота об'єктивної відповіді (ЧОВ) на лікування становила 33,3% у пацієнтів, що приймали олапариб, та 2,3% у пацієнтів, які отримували препарати за вибором лікаря (відношення шансів 20,86; 95% ДІ 4,18–379,18; $p < 0,001$; J.S. de Bono et al., 2020; J. Mateo et al., 2019). Застосування олапарибу у когорти А супроводжувалося збільшенням виживаності до наступного прогресування (ВБП2) приблизно на 5 міс та зниженням ризику прогресування захворювання або смерті на фоні наступної лінії терапії на 36% порівняно з лікуванням за вибором лікаря. За даними фінального аналізу у пацієнтів когорти А, які отримували олапариб, відмічалось статистично значуще збільшення ЗВ: медіана ЗВ у групі олапарибу складала 19,1 міс, у групі НГП — 14,7 міс (ВР 0,69; 95% ДІ 0,50–0,97; $p = 0,02$). Це відповідало зниженню ризику смерті на 31% порівняно з групою терапії за вибором лікаря, незважаючи на значну кількість випадків переходу пацієнтів з цієї групи на терапію олапарибом (M. Hussain et al., 2020).

При застосуванні олапарибу в когорти А також спостерігалася тенденція збільшення часу до наростання інтенсивності болю порівняно з терапією за вибором лікаря. У більшості пацієнтів не відзначалося посилення больового синдрому через 6 та 12 міс порівняно з контрольною групою, при цьому отримані результати не залежали від початкового застосування опіатів. Крім того, при використанні олапарибу спостерігалось значне збільшення медіани часу до першого застосування опіатів для усунення онкологічного болю порівняно з терапією за вибором лікаря (F. Saad et al., 2020).

Зіставні результати було отримано в об'єднаній когорти А+В, в якій через 6 та 12 міс спостерігалось статистично та клінічно значуще покращення рВБП за оцінкою BICR порівняно з пацієнтами у групі терапії за вибором лікаря, що відповідало зниженню ризику прогресування захворювання або смерті на 51% (J.S. de Bono et al., 2020; M. Hussain et al., 2019). Крім того, частка пацієнтів з об'єктивними мутаціями генів у когорти А+В та об'єктивною відповіддю на лікування була більшою у разі застосування олапарибу порівняно з терапією за вибором лікаря (J.S. de Bono et al., 2020). Застосування олапарибу у когорти А+В супроводжувалося збільшенням ВБП2 приблизно на 4 міс, збільшенням ЗВ, зниженням тяжкості больового синдрому (за попередньо отриманими результатами дослідження щодо наявності тенденції збільшення часу до прогресування больового синдрому та часу до наростання інтенсивності болю) і збільшенням медіани часу до першого застосування опіатів для усунення онкологічного болю порівняно з терапією за вибором лікаря (M. Hussain et al., 2020; F. Saad et al., 2020).

У пошуковому аналізі на рівні окремих генів було показано найбільш виражене покращення рВБП і ЗВ на фоні застосування олапарибу у хворих із мутаціями гена *BRCA2* та відсутності користі від лікування у пацієнтів з мутаціями *PPP2R2A* порівняно з терапією за вибором лікаря (J.S. de Bono et al., 2020; M. Hussain et al., 2020). У пацієнтів з мутаціями *BRCA*, які отримували олапариб, спостерігалось зниження ризику рентгенологічного прогресування або смерті (за даними BICR) на 78% порівняно з терапією за вибором лікаря (J.S. de Bono et al., 2020).

Частота розвитку ПЯ 3 ступеня та вище у когорти А+В, яка отримувала олапариб, складала 52%, а у групі терапії за вибором лікаря — 40%, що можна пояснити майже вдвічі більшою тривалістю лікування до прогресування у групі олапарибу. Найбільш частими ПЯ, що виникали у пацієнтів, які отримували олапариб, були анемія, нудота, втомлюваність та астения (M. Hussain et al., 2020).

Таким чином, клінічне дослідження PROfound є першим рандомізованим дослідженням III фази, в якому підтверджено ефективність персоналізованого підходу до лікування РПЗ та встановлено, що олапариб на сьогодні є єдиним інгібітором PARP, який покращує ЗВ при мКРРПЗ із мутаціями в генах *HRR* (когорти А) порівняно з повторним лікуванням НГП.



Професор кафедри урології, нефрології та андрології імені проф. А.Г. Подреза Харківського національного медичного університету, доктор медичних наук Дмитро Володимирович Щукін представив останні дані ASCO 2022 року щодо сучасних можливостей терапії мКРРПЗ.

— За даними Американського товариства раку (2020), 5-річна виживаність пацієнтів з мКРРПЗ становить близько 30%. Це свідчить про несприятливий перебіг цього захворювання, незважаючи на широку панель сучасних опцій лікування. Тому сьогодні існує потреба у пошуку нових підходів до терапії пацієнтів з мКРРПЗ.

Одним із нових шляхів підвищення ефективності лікування хворих на мКРРПЗ є застосування комбінованої терапії (PARP-інгібітору олапарибу з НГП абіратероном), механізм синергічної взаємодії яких спрямований

на посилення блокади сигнальних шляхів AP. Інгібуючи сигнальні шляхи AP, НГП індукують фенотипний дефіцит HRR (M. Asim et al., 2017).

Ефективність та безпеку застосування комбінації олапарибу з абіратероном та преднізоном порівняно з плацебо у поєднанні з абіратероном і преднізоном у пацієнтів з мКРРПЗ оцінювали у подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні II фази Study 08. До нього включали пацієнтів, які отримували не більше двох ліній хіміотерапії з приводу метастатичного процесу, при цьому лікування НГП раніше не призначалося. У дослідженні відмічалось статистично значуще покращення рВБП у популяції пацієнтів, яка підлягала лікуванню (ITT-популяції): медіана рВБП у групі олапарибу у поєднанні з абіратероном складала 13,8 міс, а в групі абіратерону та плацебо — 8,2 міс (ВР 0,65; 95% ДІ 0,44–0,97; $p = 0,034$), що відповідало зниженню ризику радіологічного прогресування чи смерті на 35% (N. Clarke et al., 2018).

Іншим дослідженням, у якому вивчали ефективність та безпеку олапарибу у поєднанні з абіратероном порівняно з застосуванням плацебо та абіратерону у пацієнтів з мКРРПЗ у 1-й лінії, стало клінічне дослідження III фази PROpel. У ньому визначення статусу мутацій у генах *HRR* проводили ретроспективно за результатами аналізу пухлинної тканини та циркулюючої пухлинної ДНК плазми. Щодо початкових характеристик пацієнтів, то 20% включених у дослідження хворих мали симптоматичний біль, більше ніж 85% — метастази в кістках, при цьому близько 70% пацієнтів не мали мутацій у генах *HRR*. У цьому дослідженні було продемонстровано збільшення медіани рВБП на 8,2 міс (медіана рВБП складала 24,8 міс у групі олапарибу й абіратерону проти 16,6 міс у групі плацебо та абіратерону; ВР 0,66; ДІ 0,54–0,81; $p < 0,0001$), що відповідало зниженню ризику прогресування чи смерті на 34% у групі поєданого застосування олапарибу й абіратерону порівняно зі стандартною терапією абіратероном незалежно від статусу мутацій у генах *HRR*. При аналізі рВБП за оцінкою BICR було продемонстровано покращення зазначеного показника на 11,2 міс, що відповідало зниженню ризику прогресування чи смерті на 39% у групі олапарибу у поєднанні з абіратероном порівняно з групою плацебо та абіратерону (ВР 0,61; 95% ДІ 0,49–0,74; $p < 0,0001$; F. Saad et al., 2022). Переваги щодо рВБП (за оцінкою дослідника) при отриманні комбінації олапарибу й абіратерону відмічалися як у пацієнтів із мутацією в генах *HRR*, у яких на момент аналізу не було досягнуто медіани рВБП, так і в учасників без мутацій, у яких медіана рВБП складала 24,1 міс, проти з 13,9 та 19,0 міс відповідно у групі плацебо й абіратерону. Результати оцінки BICR медіани рВБП відповідали таким дослідникам і свідчили про клінічно значущі переваги комбінації олапарибу й абіратерону як у популяції з мутаціями в генах *HRR*, так і без мутацій (N. Clarke et al., 2022).

Застосування олапарибу та абіратерону також характеризувалося позитивною тенденцією до збільшення ЗВ порівняно з плацебо та олапарибом, однак медіана ЗВ не була досягнута в обох групах пацієнтів. Крім того, статистично значущі переваги використання олапарибу у поєднанні з абіратероном були продемонстровані щодо медіани часу до наступної лінії терапії чи смерті та ВБП2. ЧОВ у групі олапарибу й абіратерону була на 10% вищою порівняно з такою у групі плацебо та абіратерону (відношення шансів 1,60; 95% ДІ 1,02–2,53; $p = 0,0409$). У групі олапарибу й абіратерону при оцінці відповіді на терапію також спостерігалось більш виражене зниження рівня ПСА у динаміці на 10% порівняно з таким у групі плацебо та абіратерону (ВР 0,55; 95% ДІ 0,45–0,68). У дослідженні PROpel також продемонстровано керований профіль безпеки досліджуваного лікування, оскільки більшість ПЯ коригувалися призначенням терапії та зниженням дози олапарибу без необхідності його повної відміни (F. Saad et al., 2022). Застосування комбінованої терапії олапарибом та абіратероном не супроводжувалося більш вираженою частотою розвитку ПЯ, ніж монотерапія цими препаратами (A. Thierry-Vuillemin et al., 2022).

Отже, дослідження PROpel продемонструвало перспективність комбінації олапарибу й абіратерону у хворих на мКРРПЗ у 1-й лінії терапії незалежно від статусу мутацій генів *HRR*.

Таким чином, провідні фахівці з кута зору своєї спеціалізації висвітлюють важливість сучасного молекулярно-генетичного тестування у пацієнтів з мКРРПЗ та підтвердили ефективність олапарибу у лікуванні цього захворювання.

Підготувала **Ірина Неміш**



Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Оформити передплату на наші видання Ви можете

- через редакцію, написавши листа на адресу podpiska@health-ua.com або за телефоном (044) 364-40-28
- через онлайн-сервіс передплати на сайті «Укрпошти» <https://peredplata.ukrposhta.ua>
- в будь-якому поштовому відділенні зв'язку України за каталогом «Укрпошти» в розділі «Охорона здоров'я. Медицина»
- через регіональні передплатні агентства

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку. При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників
- надіслати адресу доставки в зручний для Вас спосіб: тел./факс відділу передплати: **+380 (44) 364-40-28**; 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 – 201,19 грн
- на 3 місяці – 601,07 грн
- на 6 місяців – 1196,14 грн
- на 12 місяців – 2387,28 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 – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 497,60 грн,

на півріччя – 251,30 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»

Передплатний індекс – **37635**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 497,60 грн,

на півріччя – 251,30 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»

Передплатний індекс – **37634**

Періодичність виходу – 6 разів на рік

Вартість передплати на рік – 733,90 грн,

на півріччя – 369,95 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Педіатрія»

Передплатний індекс – **37638**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 500,16 грн,

на півріччя – 252,58 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 – 497,60 грн,

на півріччя – 251,30 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»

Передплатний індекс – **37639**

Періодичність виходу – 6 разів на рік

Вартість передплати на рік – 739,00 грн,

на півріччя – 372,50 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»

Передплатний індекс – **37633**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 501,00 грн,

на півріччя – 253,00 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Пulьмонологія, алергологія, риноларингологія»

Передплатний індекс – **37631**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 497,60 грн,

на півріччя – 251,30 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія, інтенсивна терапія»

Передплатний індекс – **49561**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 497,60 грн,

на півріччя – 251,30 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»

Передплатний індекс – **86683**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 495,88 грн,

на півріччя – 250,44 грн



НАША АДРЕСА:

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

Телефон відділу передплати

+38(044) 364-40-28,

e-mail: podpiska@health-ua.com,

www.health-ua.com

www.health-ua.com



Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»

Редакційна колегія

К.М. Амосова, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України

О.Я. Бабак, д. мед. н., професор, Харківський національний медичний університет

Ю.В. Вороненко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика

Д.Ф. Глузман, д. мед. н., професор, завідувач відділу імуноцитохімії та онкогематології Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України

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

Д.І. Заболотний, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віцепрезидент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України»

Д.Д. Іванов, д. мед. н., професор, завідувач кафедри нефрології та нирковозамісної терапії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика

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

В.М. Коваленко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віцепрезидент НАМН України, директор ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України

О.О. Колесник, д. мед. н., Національний інститут раку

В.В. Корпачов, д. мед. н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії

ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

І.І. Лісний, д. мед. н., завідувач науково-дослідного відділення анестезіології та інтенсивної терапії Національного інституту раку

Б.М. Маньковський, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика

Ю.М. Мостовой, д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

В.І. Паньків, д. мед. н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань

Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії та трансплантації ендокринних органів і тканин

О.М. Пархоменко, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України

Н.В. Пасечнікова, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»

Е.О. Стаховський, д. мед. н., професор, завідувач науково-дослідного відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку

І.М. Трахтенберг, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач лабораторії промислової токсикології та гігієни праці ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»

М.Д. Тронько, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віцепрезидент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Ю.І. Фещенко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»

Н.В. Харченко, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика

В.І. Цимбалюк, д. мед. н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України

В.П. Черних, д. фарм. н., д. хім. н., професор, член-кореспондент НАН України

В.Ф. Чехун, д. мед. н., професор, академік НАН України, директор Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України

А.А. Шудрак, д. мед. н., Національний інститут раку

Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

Видавництво ТОВ «Рекламна агенція «Медичні видання»

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР Ігор Іванченко

ШЕФ-РЕДАКТОР Анна Хиць

Адреса для листів:

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

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

Контактні телефони:

Редакція (044) 364-40-12

Відділ маркетингу (044) 364-40-16

Відділ передплати та розповсюдження .. (044) 364-40-28

Газету віддруковано: ТОВ «ПРИНТ ІНК»

Офіс 1, вул. Зодчих, 50А, м. Київ, 03162.

Підписано до друку серпень 2022 р.

Замовлення № 0171.

Загальний наклад 10 200 прим.

Юридично підтверджений наклад.

Свідоцтво KB №14880-3851P від 15.01.2009 р.

Передплатний індекс: 37634.

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

За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв

та інших відомостей відповідають автори.

Відповідальність за зміст рекламних матеріалів

несе рекламодавець.

Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу

редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.

Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер

«Онкологія, гематологія, хіміотерапія» є спеціалізованим

виданням для медичних установ та лікарів.

У ПАЦІЄНТІВ З BRAF+ МЕЛАНОМОЮ ІV СТАДІЇ... КОЛИ ВИ ЗНАЄТЕ, З ЧИМ БОРОТИСЯ, ВИ МОЖЕТЕ АТАКУВАТИ



* Усередині ховаються солдати. ТРОЯНСЬКИЙ КІНЬ

ТАФІНЛАР®

Важливо: перед призначенням лікарського засобу слід ознайомитись із Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. **Склад:** діюча речовина: дабрафеніб; 1 капсула містить 50 або 75 мг дабрафенібу (у формі дабрафенібу мезилату). **Лікарська форма.** Капсули тверді. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Код АТХ L01X E23. **Фармакологічні властивості.** Дабрафеніб є сильнодіючим селективним АТФ-конкурентним інгібітором кінази родини RAF для ферментів BRAF V600E, BRAF V600K і BRAF V600D відповідно. **Показання.** Дабрафеніб призначається як монотерапія або в комбінації з траметинібом для лікування дорослих пацієнтів з неоперабельною чи метастатичною меланомою, у клітинах якої виявлено мутацію BRAF V600. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до дабрафенібу або до будь-яких складових лікарського засобу. **Спосіб застосування та дози.** Лікування дабрафенібом слід розпочинати та проводити під контролем кваліфікованого лікаря, який має досвід застосування протипухлинних лікарських засобів. Перед початком прийому дабрафенібу необхідно підтвердити наявність мутації BRAF V600 у клітинах пухлини, використовуючи валідований метод дослідження. Ефективність і безпеку дабрафенібу не було встановлено для пацієнтів з диким типом BRAF злоякісної меланоми, відповідно дабрафеніб не слід застосовувати пацієнтам з диким типом BRAF злоякісної меланоми. **Дози.** Рекомендована доза дабрафенібу як для використання у вигляді монотерапії, так і в комбінації з траметинібом становить 150 мг (дві капсули по 75 мг) двічі на добу (що відповідає сукупній добовій дозі 300 мг). При використанні в комбінації з дабрафенібом рекомендована доза траметинібу становить 2 мг один раз на добу. **Тривалість лікування.** Терапію рекомендується продовжувати, поки наявна користь від лікування для пацієнта або до появи неприпустимих ознак токсичності. **Побічні реакції.** Дуже часто: папіломи; зниження апетиту; гіпофосфатемія; гіперглікемія; головний біль; кашель; нудота; блювання; діарея; гіперкератоз; alopecія; висип; синдром долонно-підшовної еритродизестезії; артралгія; міалгія; біль у кінцівках; гіпертермія; слабкість; озноб; астенія. Часто: плоскостітінна карцинома шкіри, себорейний кератоз, акрохордон (м'які бородавки), базальноклітинна карцинома; гіпофосфатемія, гіперглікемія; запор. **Упаковка.** Білі непрозорі флакони з поліетилену високої щільності з пропіленовими кришками, що мають захист від відкриття дітьми, по 120 капсул у флаконі. Кожний флакон містить поглинач волги з силікагелю. **Категорія відпуску.** За рецептом. Для отримання повного обсягу інформації слід ознайомитися з Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Тафінлар®. Р.П. № UA/14420/01/01, UA/14420/01/02. Інструкція для медичного застосування, затверджено наказом МОЗ України №2272 від 20.10.2021.

МЕКІНІСТ

Склад: діюча речовина: траметиніб; 1 таблетка по 0,5 мг містить траметинібу диметилсульфоксид. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Траметиніб. Код АТХ L01X E25. **Фармакологічні властивості.** Траметиніб – це зворотний високоселективний алостеричний інгібітор стимуляції активності мітоген-активованих позаклітинних сигнал-регульованих кіназ MEK 1 та 2. Білки MEK є частиною позаклітинного шляху сигнальних кіназ ERK. **Показання.** Меланома. Траметиніб як монотерапію або в комбінації з дабрафенібом призначають для лікування дорослих пацієнтів з неоперабельною або метастатичною меланомою з мутацією гена BRAF V600. Монотерапія траметинібом не продемонструвала клінічної ефективності у пацієнтів, у яких спостерігалось прогресування захворювання при попередній терапії інгібіторами BRAF. **Ад'ювантне лікування меланоми.** Траметиніб в комбінації з дабрафенібом призначений для ад'ювантного лікування дорослих пацієнтів з меланомою ІІІ стадії з мутацією BRAF V600 після повної резекції. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до дабрафенібу або до будь-яких складових лікарського засобу. **Дозування.** Рекомендована доза траметинібу як у вигляді монотерапії, так і в комбінації з дабрафенібом становить 2 мг 1 раз на добу. При застосуванні траметинібу в комбінації з дабрафенібом останній слід застосовувати в дозі 150 мг 2 рази на добу. Контроль побічних реакцій може потребувати тимчасового припинення лікування, зниження дози препарату або остаточного припинення лікування. **Спосіб застосування та дози.** Дабрафеніб слід приймати як мінімум за 1 годину до або через 2 години після прийому їжі. Рекомендується приймати дабрафеніб в один і той же час доби. При застосуванні траметинібу та дабрафенібу в комбінації щоденну дозу траметинібу потрібно приймати в один і той самий час разом із ранковою або вечірньою дозою дабрафенібу. Необхідно враховувати інформацію, викладену в інструкції для медичного застосування лікарського засобу дабрафеніб, щодо способу застосування препарату в комбінації з траметинібом. Перед початком застосування траметинібу у пацієнтів має бути підтверджена наявність мутації BRAF V600 за допомогою валідованого тесту. **Побічні реакції.** Дуже часто: нашель; задишка; діарея; нудота; блювання; закреп; біль у животі; сухість у роті; висип; акнеформний дерматит; сухість шкіри; свербіж; alopecія; периферичний набряк; лихоманка; підвищений рівень аспартатамінотрансферази. **Упаковка.** По 30 таблеток у флаконі, по 1 флакону в картонній коробці. Зберігати у холодильнику (при температурі від 2 до 8 °С). Зберігати в оригінальній упаковці (щільно закритому флаконі) для захисту від дії світла та вологи. **Категорія відпуску.** За рецептом. Для отримання повного обсягу інформації слід ознайомитися з Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Мекініст. Р.П. №UA/16836/01/01, UA/16836/01/02. Інструкція для медичного застосування, затверджено наказом МОЗ України №1994 від 21.09.2021

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

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

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

З М І С Т

ОНКОГЕМАТОЛОГІЯ

Підсумки 2021 року щодо діагностики та лікування мієлофіброзу: нові виклики та перспективи
С.В. Клименко 11

Сучасні принципи терапії хворих із високим ризиком рефрактерної/рецидивуючої лімфоми Ходжкіна
І.А. Крячок, І.Б. Титоренко, Я.А. Степанішина15-16

ГЕМАТОЛОГІЯ

Гостра кровотеча при набутій гемофілії А: шунтуючі препарати або рекомбінантний свинячий фактор VIII12-13

Антикоагулянтна терапія у пацієнтів з COVID-19 відповідно до клінічних настанов Американського товариства гематології 17

ОНКОЛОГІЯ

Проект Медичної лабораторії CSD для підтримки жінок із раком молочної залози отримав грант від Фонду солідарності UICC7

Нове в терапії раку молочної залози: підсумки 2021 року в Україні
О.В. Кузнецова, В.Ф. Завізіон 19

Т-клітинні лімфоми шкіри: особливості патоморфологічної діагностики, лікування основних клінічних форм і вибір тактики ведення пацієнтів
А.В. Калмикова, Б.В. Литвиненко..... 21

Найкраще з ASCO-2022
Я.В. Шпарик22-25

40 років історії інгібіторів ароматази
О.О. Ковальов27-28

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Профілактика раку шийки матки в Україні під час війни: стратегія «90-70-90», модель Self-скринінгу і тактика test and treat
О.О. Ковальов, К.О. Ковальов. 8-9

Скринінг раку шийки матки в Україні під звуки повітряної тривоги
О.О. Ковальов 9

ВПЛ-негативний рак шийки матки: що відомо сьогодні 29

Скринінг раку шийки матки для раннього виявлення хвороби 30

ОНКОУРОЛОГІЯ

Сучасні підходи до діагностики та лікування метастатичного кастраційно-резистентного раку передміхурової залози
О.А. Войленко, Д.О. Шапочка, Я.В. Шпарик та ін. 3-4

РЕЛІЗ

Проект Медичної лабораторії CSD для підтримки жінок із раком молочної залози отримав грант від Фонду солідарності UICC

Рак молочної залози є найпоширенішим онкологічним захворюванням серед жінок в Україні. Через воєнні дії онкологічна та патологоморфологічна служби стикнулися з великими складнощами і викликами. Пацієнтам доводиться переживати не лише нову воєнну реальність, а й власну трагедію.

Тому Медична лабораторія CSD спільно з UICC (Міжнародною протираковою спілкою) розробила проект, спрямований на забезпечення точної лабораторної діагностики пацієнток із раком молочної залози, яка дає лікарям-онкологам можливість точного встановлення діагнозу та вибору тактики ефективного лікування. Так, запропонований Медичною лабораторією CSD проект отримав грант від Фонду солідарності UICC, ініціаторами створення якого виступили KWF (Голландське онкологічне товариство) та UICC.

Основною метою цього проекту є підтримка українських жінок із раком



молочної залози, які постраждали від війни та потребують точної лабораторної діагностики для визначення подальшої тактики лікування. При раку молочної залози мова йде, у першу чергу, про гістологічні дослідження, зокрема трепан-біопсію молочної залози з подальшим імуногістохімічним тестуванням ER, PR, HER-2 та Ki-67. Результати цих досліджень мають вирішальне значення для лікаря-онколога при виборі найбільш ефективної тактики лікування.

Для цього проекту Медична лабораторія CSD запропонувала фонду обрані дослідження за собівартістю, яка покриває лише прямі витрати на реагентні матеріали. Це дало змогу залучити фінансування фонду на майже вдвічі більше досліджень.

Відтак, Медична лабораторія CSD за підтримки Фонду солідарності UICC проводить безкоштовні дослідження зразків трепанобіопсії молочної залози з подальшим імуногістохімічним тестуванням ER, PR, HER-2 та Ki-67.

Медична лабораторія CSD надала направлення державним медичним закладам України, що спеціалізуються на лікуванні онкологічних захворювань, зокрема Національному інституту раку в Києві, онкологічним центрам у Львові, Полтаві, Одесі та Івано-Франківську. Також частину направлень було передано до громадського об'єднання «Афіна. Жінки проти раку».



Довідка

UICC (Міжнародна протиракова спілка) створила **Фонд солідарності для України** та вже отримала пожертви більше ніж на 1 млн доларів завдяки щедрим внескам **KWF** (Голландське онкологічне товариство), яке ініціювало створення проекту. До проекту увійшли **Датське онкологічне товариство, Швейцарська ліга проти раку, Норвезьке товариство онкологічних захворювань, Товариство онкологічних захворювань Фінляндії, ESGO** (Європейське товариство гінекологічної онкології) та багато інших, які роблять внески до **Фонду солідарності UICC**, демонструючи єдність у бажанні допомогти кожному, хто цього потребує.

Пожертви, які Фонд солідарності UICC отримав для України, розподіляються між проектами та програмами, що допомагають долати вплив війни на українських онкологічних пацієнтів та їхні родини.

Медична лабораторія CSD – одна з найбільших патоморфологічних лабораторій у Східній Європі, яка щорічно визначає кожен третій онкологічний діагноз в Україні, має досвід та команду експертів-патологів, яким довіряють провідні онкологічні центри країни. Лабораторія має колосальний досвід у проведенні гістологічних, імуногістохімічних, цитологічних та молекулярних досліджень для онкологічних пацієнтів та виконує майже пів мільйона досліджень на рік у цій сфері.



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

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

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

Рак шийки матки як медична та соціальна проблема

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

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

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

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

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

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

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

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

Глобальна стратегія ВООЗ «90-70-90»

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

- 90% дівчаток віком до 15 років мають бути повністю щеплені вакциною проти ВПЛ;
- 70% жінок щонайменше двічі в житті до 35 і 45 років мають брати участь у скринінгу РШМ із застосуванням високоефективного ВПЛ-тесту;

- 90% жінок із виявленим передпухлинним захворюванням шийки матки повинні отримати ефективне лікування.

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

Рак шийки матки в Україні напередодні пандемії COVID-19

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

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

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

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

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

Рак і війна

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

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

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

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

Скринінг раку шийки матки в Україні під час війни

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

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

Алгоритм дій при самозаборі Self-sampling простий. У пункті прийому біженців або у скринінговому центрі жінка отримує від соціального працівника тест Qvintip і використовує його у зручний для себе час, як показано в інструкції. Робоча частина інструменту складається з особливого матеріалу, який намокає вагінальним слизом і не висихає протягом п'яти діб. За цей час Qvintip у спеціальному транспортному контейнері може бути доставлений до сертифікованої лабораторії для проведення ПЛР-дослідження з метою виявлення вірусної позаклітинної ДНК. Результат дослідження жінка може отримати телефоном, sms або електронною поштою.



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



О.О. Ковальов



К.О. Ковальов

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

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

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

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

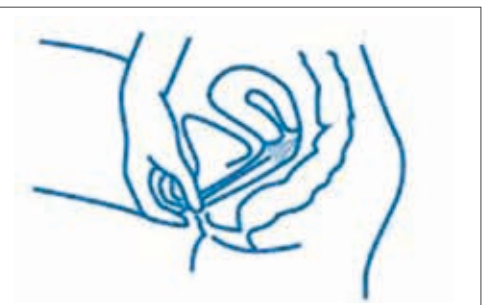
Абляційна терапія може бути використана у таких випадках:

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

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

Стандартна кріотерапія є методом лікування передпухлинних уражень CIN2+, який застосовується з 1964 року. Для холодного некрозу тканин пристрої на газовій основі використовують стиснений вуглекислий газ (CO₂) або закис азоту (N₂O). Показники повного вилікування варіюють від 77 до 93%, так само як і при застосуванні ексцизійних методів.

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



Термальну абляцію спочатку використовували для зупинення кровотечі після електричної ексцизії тканин шийки матки. Сьогодні метод розглядається як альтернатива кріотерапії.

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

У багатьох дослідженнях абляція тканин за температури 100° С досягалася протягом 20 с. Технологія не вимагає анестезії, оскільки слизова оболонка шийки матки, на відміну від тканин піхви, позбавлена іннервації і тому є нечутливою до термального пошкодження.

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

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

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

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

Проблеми фінансування профілактичних програм

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

Сьогодні проблема боротьби з раком в Україні може здатися не актуальною, оскільки економіка країни підірвана війною, а на деяких територіях немає ресурсів для організації онкологічного скринінгу. Саме тому наполягати на фінансуванні

державою профілактичних програм в галузі онкології, які принесуть користь у майбутньому, сьогодні не можна.

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

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

Ми представили нашу модель онкологічного скринінгу міжнародним онкологічним організаціям UICC, NCDA, ECO-ASCO, ESMO, ESGO, сподіваючись на їх участь та допомогу в проєкті. Майже всі організації швидко і позитивно відреагували на цю ініціативу.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Скринінг раку шийки матки в Україні під звуки повітряної тривоги



У Запоріжжі навіть в умовах війни продовжуються заходи щодо скринінгу раку шийки матки. Наскільки актуальною є проблема профілактики онкологічних захворювань і чи може держава під час війни приділяти увагу скринінгу? Сьогодні перед Україною стоять два глобальні виклики – війна та рак.

Проблема онкологічних захворювань ні зараз, ні після війни нікуди не зникне. Більше того – вона лише загостриться.



З досвіду країн, які раніше брали участь у війнах, онкологічна захворюваність після завершення бойових дій неухильно зростає. Найчастіше збільшується частота раку шийки матки, легені, шлунка, печінки, підшлункової залози, сечового міхура, яєчка.

Зростанню частоти раку шийки матки в Україні сприятиме масова міграція населення, що створює умови для підвищення частоти інфікування вірусом папіломи людини (ВПЛ) жінок, які зазнали насильства та були змушені емігрувати із зони воєнних дій.

Ми переконані, що навіть зараз у нашій країні є можливість для реалізації програми «Скринінг раку шийки матки в Україні під час війни». Інакше ціна нашої бездіяльності може бути дуже високою.

Наш досвід скринінгу ВПЛ-індукованого раку шийки матки у Запоріжжі до війни з використанням методу самозабору вагінального мазка Self-sampling виявився незамінним у воєнний час для масового обстеження жінок у пунктах прийому біженців і переміщених осіб. Це дозволяє не залучати додатковий медичний персонал для діагностики і не використовувати порушену інфраструктуру лікувальних закладів. Масове проведення ПАП-тесту в цитологічних лабораторіях України сьогодні неможливе через проблеми логістики, низьку мотивацію жінок, а також відсутність у них можливостей і часу для відвідування гінеколога.

Для вирішення проблеми фінансування скринінгу в перші тижні війни було створено некомерційний благодійний фонд «Світ проти раку», завдяки якому стало можливо проводити скринінгові дослідження. Фонд оплачує вартість тесту Qvintip та діагностику методом полімеразної ланцюгової реакції у сертифікованій лабораторії. Волонтери та лікарі працюють безкоштовно.

Остання масова акція з навчання жінок Self-скринінгу та обстеження була проведена 15 червня цього року. Ця дата майже збіглася зі Всесвітнім днем біженців, що відзначався 20 червня.

Сьогодні фонд «Світ проти раку» шукає міжнародні контакти з неурядовими громадськими організаціями, благодійними фондами, агентствами з розвитку, політиками, бізнесменами, лідерами думок, журналістами, які могли б допомогти фінансуванню та інформаційною підтримкою програми «Скринінг раку шийки матки в Україні під час війни».

Інвестуючи у профілактику та скринінг раку сьогодні, можна врятувати багато життів завтра. Ми вважаємо, що це не вибір, а наш моральний обов'язок.

З питань співробітництва з фондом можна звертатися до автора через соціальні мережі Facebook, Instagram та LinkedIn, а також за телефонами Call-center медичного онкологічного центру «Юліс» +38(095) 557-03-03.

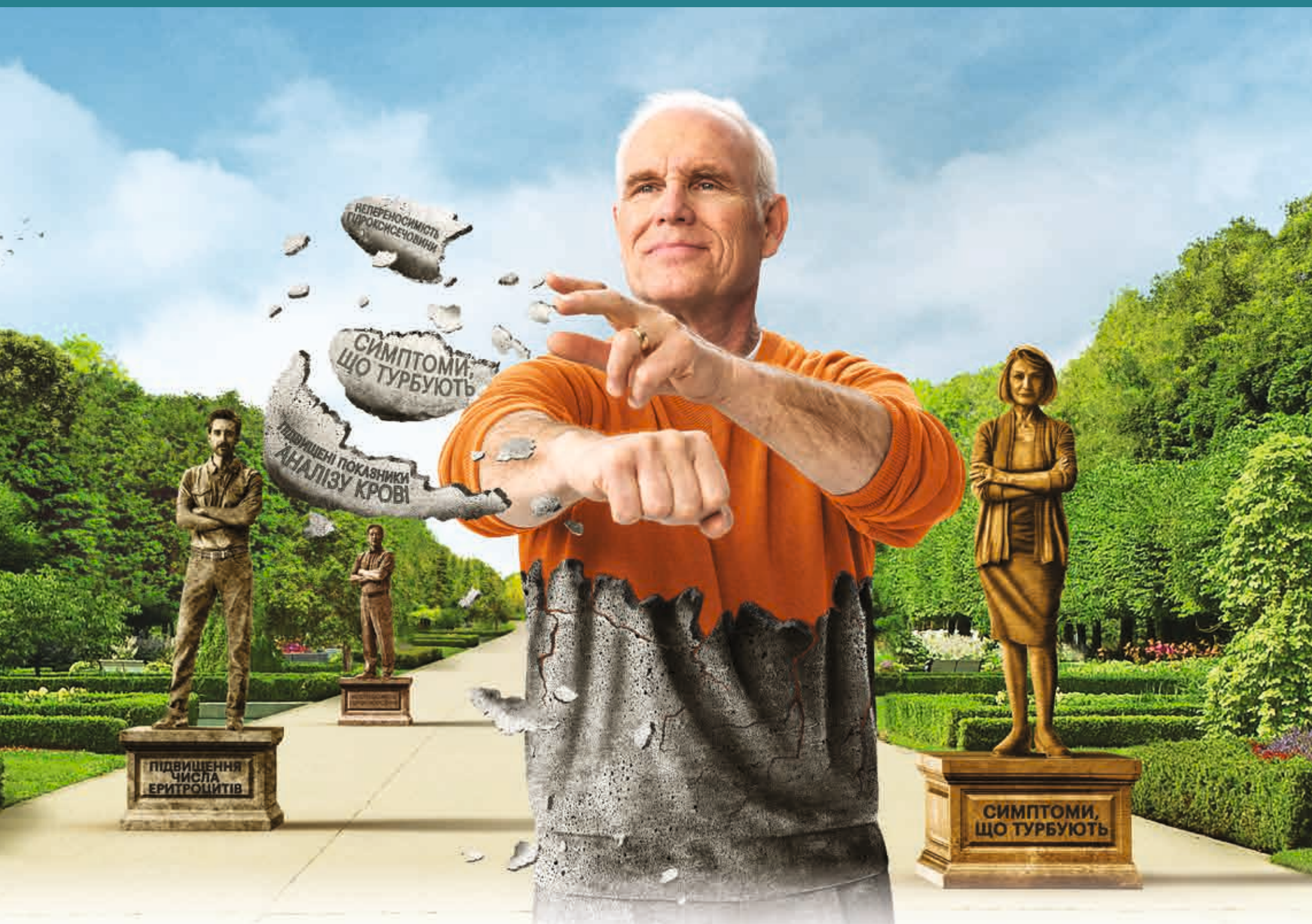
3



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

ДЖАКАВІ®

для лікування істинної поліцитемії у дорослих пацієнтів з резистентністю або непереносимістю гідроксисечовини¹



Комплексний контроль клінічного перебігу істинної поліцитемії^{2, 3}

 **ДЖАКАВІ®**
руксолітиніб

ДЖАКАВІ. Важливо. Перед призначенням лікарського засобу слід ознайомитися з інструкцією з медичного застосування лікарського засобу. **Склад.** Діюча речовина ruxolitinib; 1 таблетка містить 5, 15 або 20 мг руксолітинібу (у формі фосфату). **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Код АТС L01XE18. **Показання.** Мієлофіброз. Лікування захворювань, пов'язаних зі спленомегалією, або симптомів первинного мієлофіброзу (також відомого як хронічний ідіопатичний мієлофіброз) у дорослих пацієнтів, мієлофіброзу внаслідок істинної поліцитемії чи мієлофіброзу внаслідок есенціальної тромбоцитемії. *Істинна поліцитемія.* Лікування істинної поліцитемії у дорослих пацієнтів з резистентністю або непереносимістю гідроксисечовини. **Дозування.** До початку терапії необхідно зробити загальний аналіз крові, включаючи диференційний підрахунок лейкоцитів. Показники загального аналізу крові, включаючи диференційний підрахунок лейкоцитів, необхідно контролювати кожні 2-4 тижні, а потім – за клінічними показаннями до стабілізації показників крові. Рекомендована початкова доза становить 15 мг двічі на добу для пацієнтів з кількістю тромбоцитів у діапазоні між 100 000/мм³ і 200 000/мм³ і 20 мг двічі на добу для пацієнтів з кількістю тромбоцитів >200 000/мм³. Немає достатньої інформації про застосування препарату пацієнтам з кількістю тромбоцитів у діапазоні між 50 000/мм³ і 100 000/мм³. Максимальна рекомендована початкова доза для таких пацієнтів становить 5 мг двічі на добу; дозування препарату слід підбирати з обережністю. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. **Побічні реакції.** Дуже часто: інфекції сечовивідних шляхів; анемія; тромбоцитопенія; нейтрофілія; кровотечі (будь-які, в тому числі внутрішньочерепні крововиливи, кровотечі шлунково-кишкового тракту, синці, носові кровотечі, кровотечі після проведення процедур та ін., гематурія); збільшення маси тіла; гіперхолестеринемія; запаморочення; головний біль; підвищений рівень аланінамінотрансферази; підвищений рівень аспартатамінотрансферази. Часто: опіризувальний герпес; внутрішньочерепні крововиливи; кровотечі шлунково-кишкового тракту; метеоризм. Нечасто: туберкульоз. **Упаковка.** 14 таблеток у блистері, по 4 блистери в коробці з картону пакувального. 60 таблеток у флаконі. По 1 флакону в коробці з картону пакувального. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Реєстраційне посвідчення** № UA/13456/01/01; UA/13456/01/02; UA/13456/01/03. Наказ № 1820 МОЗ України від 16.08.2019.

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

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

Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту:
+38 (044) 389 39 33; drugs_safety.ukraine@novartis.com; www.sandoz.ua.
Представництво компанії «Новартіс Фарма Сервісез АГ» в Україні. Адреса: 04073, м. Київ, пр-т Степана Бандери, 28А (літера Г). Тел.: +38 (044) 389 39 30, факс: +38 (044) 389 39 33.

Підсумки 2021 року щодо діагностики та лікування мієлофіброзу: нові виклики та перспективи

Пандемія коронавірусної інфекції не тільки негативно вплинула на систему охорони здоров'я України, а й стала причиною нових труднощів у лікуванні пацієнтів з мієлофіброзом, пов'язаних із додатковим шкідливим впливом SARS-Cov-2 на зростання у них ризику розвитку тромбозу. Крім того, залишаються й інші невирішені питання діагностики та лікування мієлофіброзу, які були висвітлені на останньому форумі Американського товариства гематології (ASH), а також на українській науково-практичній конференції «Діагностика та лікування гематологічних захворювань: підведення підсумків 2021 року».

Керівник Центру гематології, хіміотерапії гемобластозів та трансплантації кісткового мозку Клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами, завідувач кафедри клінічної лабораторної діагностики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук, професор **Сергій Вікторович Клименко** розповів про новини діагностики та лікування мієлофіброзу, представлені у рамках конгресу ASH у 2021 р.

— У ході заходу активно обговорювалися вивчення та профілактика ризику розвитку тромбозу у хворих на мієлофіброз при інфікуванні SARS-Cov-2, генетичні особливості мієлофіброзу, значення трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК) і використання нових перспективних молекул у поєднанні з інгібіторами янус-кінази (iJAK) у його лікуванні, а також контролю розвитку можливих побічних явищ (ПЯ) при застосуванні iJAK.

У пацієнтів з мієлопроліферативними неоплазіями (МПН) виділяють МПН- та COVID-19 специфічні фактори ризику розвитку тромбозу, а також відзначають спільні патогенетичні шляхи гіперкоагуляції, пов'язані з активацією ендотелію, тромбоцитів, нейтрофілів, механізмів клітинної адгезії та запалення (A. Falanga et al., 2021). Як свідчать T. Barbui та співавт. (2014), R. Marchioli та співавт. (2005), C.N. Harisson та співавт. (2005), ризик артеріальних і венозних тромбозів при МПН зростає у 3 та 10 разів відповідно порівняно з загальною популяцією. При цьому 2/3 випадків тромбозів складають артеріальні тромботичні події, найвищий ризик розвитку яких при істинній поліцитемії.

При інфікуванні SARS-Cov-2 частота розвитку венозних тромбоемболій у пацієнтів реанімаційного відділення, які перебувають у критичному стані, складає 18,7% порівняно з неінфікованими SARS-Cov-2 хворими, в яких цей показник становить 6,0% (P. Norr et al., 2020). У нещодавніх ретроспективних дослідженнях, проведених у пацієнтів з МПН та COVID-19, було встановлено, що кумулятивна частота тромбозів у них складає 8,6%, при цьому більшість тромботичних подій були зумовлені венозними тромбозами (7,4% випадків). Це свідчить про те, що розвиток тромбозів більшою мірою пов'язаний з COVID-19, ніж з наявністю МПН (T. Barbui et al., 2021).

У рамках конгресу ASH-2021 також були представлені доповіді, присвячені тромбопрофілактиці у хворих на COVID-19. Було показано, що початкова стратегія профілактичної антикоагуляції гепарином у терапевтичних дозах у пацієнтів з COVID-19 у критичному стані не зумовлює зростання виживаності порівняно з застосуванням профілактичних доз. При цьому наявність великих кровотеч спостерігалася у 3,8% осіб, які отримували терапевтичні дози, та 2,3% хворих, яким призначали профілактичні дози. Отже, у цієї групи пацієнтів доцільно призначати гепарин у профілактичних дозах. У нетяжких хворих на COVID-19 проведення профілактичної антикоагуляції гепарином у терапевтичних дозах підвищує ймовірність виживання порівняно з використанням звичайних профілактичних доз. При цьому великі кровотечі відмічалися у 1,9 та 0,9% пацієнтів, які отримували терапевтичні та профілактичні дози відповідно. Це свідчить про переваги застосування терапевтичних доз у вказаній групі пацієнтів (REMAP-CAP inv. et al., 2021). На конгресі ASH були підсумовані рекомендації міжнародних товариств щодо тромбопрофілактики при COVID-19: у хворих у критичному стані варто застосовувати профілактичні дози, а при виписуванні пацієнтів зі стаціонару не слід продовжувати антикоагулянтну терапію (L.K. Moores et al., 2020; G.D. Barnes et al., 2020; A. Cuker et al., 2021; A.C. Spyropoulos et al., 2020; M. Marietta et al., 2020).

Під час форуму ASH також було обговорено сучасні тенденції щодо особливостей проведення ТГСК при мієлофіброзі. Доповідачі зазначали про те, що сьогодні серед пацієнтів, яким проводять ТГСК, переважають особи віком понад 65 років, а також про збільшення кількості альтернативних донорів і частіше проведення ТГСК

з використанням редукованих режимів кондиціонування (M.B. Davidson et al., 2021). Крім того, у рамках конгресу велися активні дискусії щодо визначення найоптимальніших термінів проведення ТГСК. У доповіді V. Gupta та співавт. (2021) наголошувалося, що не рекомендовано проводити ТГСК під час лейкоемічної трансформації. Однак при очікуваній тривалості життя пацієнтів менше ніж 5 років ТГСК варто виконувати, оскільки такі дії дозволять знизити ризик імовірної лейкоемічної трансформації у цієї групи хворих. Для подальшого проведення ТГСК слід також направляти пацієнтів, у яких застосування попередніх ліній терапії (зокрема, iJAK) було неефективним, навіть за умови очікуваної тривалості життя більше ніж 5 років.

Активно обговорювалося й значення iJAK у лікуванні мієлофіброзу. Зокрема, D. Maze та співавт. (2020) відзначили, що медіана загальної виживаності (ЗВ) у пацієнтів, яким проводилася ТГСК, була довшою, ніж у хворих, які попередньо отримували iJAK. Однак перевага ЗВ при проведенні ТГСК була очевидною лише через 5 років лікування, а отже, на думку авторів, відстрочення ТГСК може бути доцільним в окремих пацієнтів, у яких відмічається клінічний ефект від отримання iJAK.

J. England та співавт. (2021) зазначали, що при виборі найбільш оптимальної тактики лікування пацієнтів з мієлофіброзом варто виокремлювати пацієнтів з урахуванням групи високого чи низького ризику. При низькому ризику та відсутності симптомів хворим рекомендоване подальше спостереження чи участь у клінічних дослідженнях, а при наявності симптомів — призначення iJAK та терапії, спрямованої на зниження ризику тромбозу, корекцію анемії, тромбоцитопенії при потребі чи участь у клінічних дослідженнях. При належності хворого до групи високого ризику та наявності донора рекомендоване обговорення з пацієнтом подальшого проведення ТГСК, а при відсутності донора — отримання терапії, як у пацієнтів групи низького ризику.

Отже, визначення групи ризику у пацієнтів з мієлофіброзом є важливим з точки зору подальшої терапії. Оцінка наявності ризику проводиться шляхом виявлення окремих мутацій: *ASXL1*, *EZH2*, *IDH1/2*, *SRSF2*, проте сьогодні також розглядають включення у систему стратифікації додаткових мутацій — *TP53* та *U2AF1*. Прогностично сприятливою для пацієнтів з мієлофіброзом є наявність мутації *CALR*. Імплементация цих генетичних даних у стратифікаційні схеми є перспективною, оскільки дозволить виділити пацієнтів групи високого ризику, в яких буде відмічатися найбільша користь від проведення ТГСК.

В Україні широко проводиться визначення трьох основних драйверних мутацій при МПН, зокрема *JAK2*, *CALR* та *MPL*. Проте, згідно з даними L. Aguilte та співавт. (2021), серед усіх пацієнтів з мієлофіброзом тричі негативний варіант спостерігається у близько 6,1%. У цих пацієнтів ЗВ є гіршою, ніж у хворих з мутаціями *JAK2*, *CALR* або *MPL*. Це свідчить про потребу пошуку нових підходів з урахуванням несприятливого профілю відповіді на iJAK.

У рамках форуму ASH було обговорено застосування iJAK з молекулами нових класів, проте результати такого лікування ще не отримані. Добре вивченим лікарським засобом є iJAK руксолітиніб, який використовується при захворюваннях, пов'язаних зі спленомегалією, симптомах первинного мієлофіброзу у дорослих, мієлофіброзу внаслідок істинної поліцитемії чи есенціальної тромбоцитопенії, а також для лікування істинної поліцитемії у дорослих із резистентністю або непереносимістю гідроксисечовини. Вивчення ефективності руксолітинібу (Джакаві) у пацієнтів з мієлофіброзом групи 2-го проміжного та високого ризику порівняно з плацебо проводилося у дослідженні COMFORT-1. Через 24 тижні лікування було встановлено зменшення об'єму селезінки $\geq 35\%$ у 41,9% пацієнтів, які отримували руксолітиніб, та в 0,7% учасників групи плацебо, а також покращення симптомів на 50% та більше (за шкалою загальної оцінки симптомів — Myelofibrosis Symptom Assessment Form Total Symptom Score, MF-SAF TSS) у 45,9% пацієнтів, котрі отримували



С.В. Клименко

руксолітиніб, та 5,3% хворих, які отримували плацебо. Крім того, застосування Джакаві супроводжувалося кращою виживаністю пацієнтів: у групі руксолітинібу померли 13 хворих та у групі плацебо — 24 (відносний ризик 0,50; 95% довірчий інтервал 0,25-0,98; $p=0,04$; S. Verstovsek et al., 2012).

Зіставні результати було отримано у дослідженні COMFORT-2. У ньому було показано, що через 24 тижні терапії зменшення загального об'єму селезінки $\geq 35\%$ відмічалася у 32% хворих групи руксолітинібу при відсутності ефекту від лікування у групі найкращої доступної терапії (НДТ). Крім того, через 48 тижнів спостерігалася зменшення середньої довжини селезінки на 56% у групі руксолітинібу та її зростання на 4% при отриманні НДТ (C. Harrison et al., 2012). Проте при віддаленій оцінці результатів досліджень COMFORT-1 та COMFORT-2 у групі руксолітинібу медіана ЗВ не було досягнуто порівняно з групами плацебо та НДТ, у яких медіана ЗВ складала 2,7 та 4,1 року відповідно (C. Harrison et al., 2016; S. Verstovsek et al., 2017).

При аналізі профілю безпеки було встановлено, що у 11,0 і 10,6% пацієнтів групи руксолітинібу та плацебо відповідно у дослідженні COMFORT-1, а також у 8% хворих, які отримували руксолітиніб, та 5% пацієнтів, яким призначали НДТ у дослідженні COMFORT-2, відмічалися ПЯ, що спричинили припинення лікування (S. Verstovsek et al., 2012; C. Harrison et al., 2012). Через 3 роки у дослідженні COMFORT-1 та через 5 років у COMFORT-2 19,2 та 24,7% пацієнтів групи руксолітинібу припинили терапію у зв'язку з виникненням ПЯ (S. Verstovsek et al., 2015; C. Harrison et al., 2016). При аналізі ПЯ, зумовлених прийомом руксолітинібу, особлива увага приділялася розвитку анемії. У рамках конгресу ASH було представлено дані щодо застосування нової молекули, яка у поєднанні з руксолітинібом на моделях тварин була ефективною щодо запобігання розвитку анемії під час лікування iJAK.

Безпеку й ефективність руксолітинібу у пацієнтів з мієлофіброзом (включаючи пацієнтів групи 1-го проміжного ризику) вивчали у відкритому дослідженні II фази ROBUST. Через 48 тижнів прийому препарату 50,0% пацієнтів загальної популяції (57,1% хворих групи 1-го проміжного ризику, 38,5% — 2-го проміжного ризику та 52,4% пацієнтів із високим ризиком) досягли зменшення довжини селезінки на $\geq 50\%$ та/або покращення симптомів за шкалою MF-SAF TSS $\geq 50\%$ (A.J. Mead et al., 2015).

Отже, з позиції останніх даних, представлених на конгресі ASH, одним із перспективних напрямів покращення результатів лікування мієлофіброзу та зменшення кількості можливих ПЯ є проведення подальших досліджень iJAK у поєднанні з іншими молекулами. Нові виклики у лікуванні мієлофіброзу спонукають науковців продовжувати роботу з удосконалення та розроблення нових шляхів діагностики та ефективної терапії цього захворювання.

Підготувала **Ірина Неміш**

Більше матеріалів тут:



Гостра кровотеча при набутій гемофілії А: шунтуючі препарати або рекомбінантний свинячий фактор VIII

Незважаючи на розвиток сучасної медицини, багато лікарів продовжують вважати гемофілію спадковою патологією. Однак сьогодні у клінічній практиці, окрім спадкової форми, зустрічається набута гемофілія – досить рідкісний загрозливий для життя та часто фатальний розлад згортання крові, причиною якого є утворення аутоантитіл до власного фактора згортання крові, найчастіше до VIII (FVIII) – набута гемофілія А (НГА). При цьому саме рідкісність поширення й установка на спадковий характер НГА є ключовими факторами, які впливають на несвоєчасну діагностику та невідповідне лікування хворих, що, в свою чергу, пов’язано з високою смертністю у цій групі.

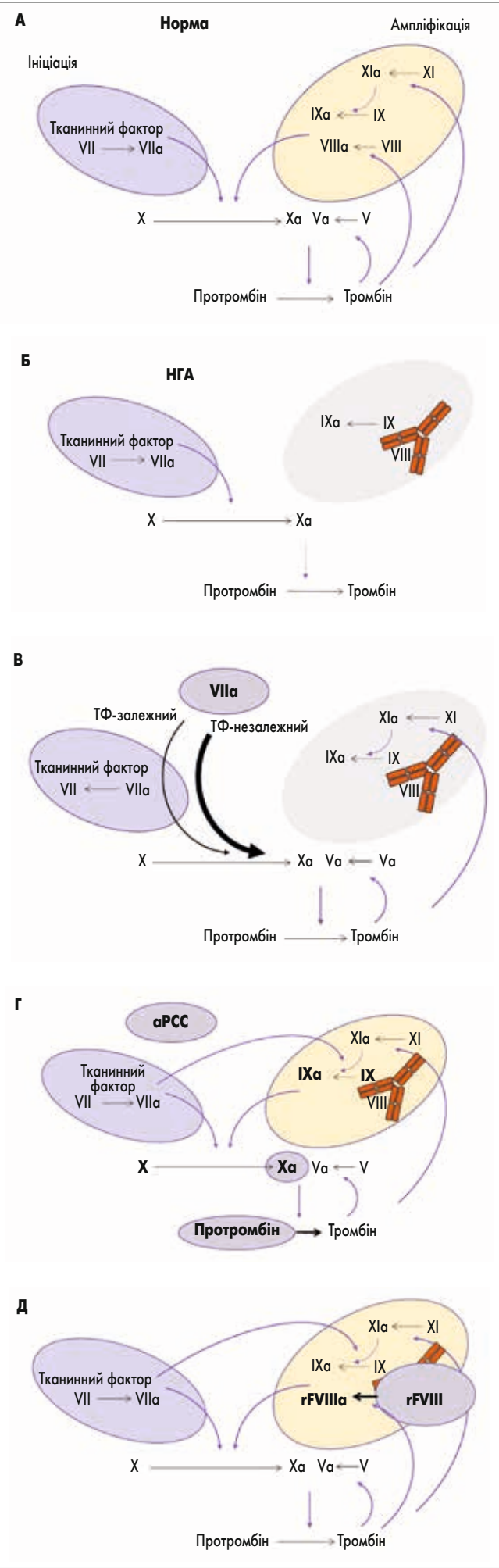


Рис. 1. Механізми утворення тромбіну:
А – шляхи ініціації та ампліфікації за нормальних умов;
Б – порушення ампліфікації при НГА через інгібітор анти-FVIII;
В – відновлення Ха за рахунок дії rFVIIa; Г – механізм дії aPCC (компоненти aPCC виділені жирним шрифтом);
Д – механізм дії rFVIII

При розвитку інгібіторів до FVIII гострі кровотечі можна купірувати за допомогою препаратів із шунтуючим механізмом дії, які представлені рекомбінантним фактором VIIa (rFVIIa) та антиінгібіторним коагуляційним комплексом (aPCC), а також рекомбінантного свинячого FVIII (rFVIII). Результати попередніх досліджень, які порівнювали ефективність цих агентів, наразі недоступні, а непрямі докази свідчать про подібну ефективність усіх трьох препаратів. Відповідно, сьогодні рекомендації щодо вибору лікування НГА залежать від: (i) наявності препарату, (ii) профілю безпеки, (iii) вимог моніторингу, (iv) вартості та (v) особистого досвіду.

У 2021 р. були оприлюднені результати дослідження Andreas Tiede з кафедри гематології, гемостазу, онкології та трансплантації стовбурових клітин Ганноверської медичної школи (Department of Hematology, Hemostasis, Oncology and Stem Cell Transplantation, Hannover Medical School, Hannover, Germany) у журналі *Hemostaseologie*, в якому дослідник мав на меті визначити найбільш ефективний підхід до лікування гострих кровотеч при НГА.

Вступ

Пацієнти з НГА часто звертаються до відділень невідкладної медичної допомоги з симптомами гострої кровотечі [1]. У пацієнтів із явно вираженою кровотечею, ізольованим подовженням активованого часткового протромбінового часу (АЧТЧ) і низькою активністю FVIII необхідно одразу запідозрити НГА, щоб виправдати гемостатичне лікування у випадку значної кровотечі. Перед початком гемостатичного лікування, за можливості, також важливо провести визначення наявності інгібітору за допомогою специфічного аналізу крові – так званого тесту Бетесда, який виражається в одиницях Бетесда (БО/мл) або титрі Бетесда, а також виключити диференційні діагнози (наприклад, хворобу Віллебранда [2] або вовчаковий антикоагулянт) за допомогою відповідних тестувань [3, 4].

Хоча сьогоднішній розвиток медицини дозволяє чітко діагностувати НГА [5], ключовою причиною несвоєчасного виявлення цього захворювання є недостатня обізнаність лікарів щодо такої проблеми. Згідно з даними Європейського реєстру набуті гемофілії (EACH2), діагностична затримка НГА більше ніж на тиждень присутня у 35% пацієнтів, а середній час до початку гемостатичного лікування у пацієнтів цієї групи становить 20 днів [6]. Затримка в діагностиці та лікуванні може призвести до прогресування захворювання, що ще більше ускладнить гемостатичну терапію та підвищить вірогідність невдачі лікування. Відповідно до EACH2, єдиним параметром,

який суттєво відрізнявся між пацієнтами, які відповіли на терапію, і тими, хто не мав відповіді, була затримка часу до початку лікування (медіана 1 проти 4 днів) [7].

У цьому дослідженні оцінюється оптимальне використання гемостатичних препаратів, показаних для купірування гострих кровотеч у пацієнтів із НГА. Ліки, які оцінюються в цьому дослідженні, представлені в таблиці 1. Включення шунтуючих препаратів (rFVIIa та aPCC) і рекомбінантного свинячого FVIII базується на статусі ліцензування цих препаратів в ЄС у міжнародних рекомендаціях щодо лікування НГА [1].

Механізм дії

Сучасна модель гемостазу – клітинна, або клітинно-асоційована, включає 3 послідовні фази: ініціації, ампліфікації та пропagaції. Перший етап ініціації за нормальних умов включає декілька послідовних фаз: утворення комплексу TF-VIIa-Ca²⁺, активація IX і X факторів та утворення тромбіну (рис. 1). У цій фазі також присутні механізми, спрямовані на обмеження утворення тромбіну, що включають специфічний інгібітор шляху тканинного фактора. Тромбін відіграє важливу роль у другій фазі ампліфікації, яка включає активацію V, XI фактора і FVIII, що в подальшому (на третій фазі пропagaції) призводить до активації X фактора (Ха). При цьому активований FVIII є лімітуючим фактором, і його інгібітори спричиняють серйозне порушення утворення Ха та тромбіну.

rFVIIa може відновити продукцію Ха і, як наслідок, утворення тромбіну за відсутності FVIII. Наразі існує значна кількість доказів того, що цей процес відбувається незалежно від тканинного фактора (ТФ) через взаємодію rFVIIa з поверхніми фосфоліпідів і різними рецепторами на судинних клітинах [8], що забезпечує відновлення тромбіну.

aPCC містить протромбін, фактор Ха та інші білки протромбінового комплексу, що забезпечує утворення тромбіну та підтримку гемостазу у пацієнтів із НГА. Наразі тривають дебати щодо ризику розвитку тромбоемболічних ускладнень на тлі застосування шунтуючих препаратів, оскільки вони містять активовані фактори згортання, а не профактори.

rFVIII замінює FVIII у системі згортання крові, що забезпечує нормальний гемостаз. Хоча rFVIII є неактивованим кофактором, дозозалежний ризик розвитку тромбоемболії не може бути виключений, враховуючи переконливі докази того, що FVIII є основним фактором ризику розвитку тромбозу в загальній популяції [10, 11].

Ефективність

Аналіз літератури виявив, що для rFVIIa доступний систематичний огляд літератури, в якому зібрано інформацію про >1000 випадків кровотечі у 671 пацієнта [12]. Також доступний огляд, який містить дані стосовно ефективності rFVIIa в хірургії [13]. Для aPCC реєстр EACH2 надає найбільш надійну інформацію [7]. Його ефективність порівнювали з rFVIIa за допомогою відповідних зразків за шкалою схильності (n=57 на групу) і виявили 93% гемостатичну ефективність для обох [7].

Таблиця 1. Гемостатичні засоби, показані для купірування гострих кровотеч при НГА				
Агент	Рекомендована початкова доза та інтервал	Лабораторний моніторинг	Гемостатична ефективність	Ризик тромбоемболії
Шунтуючі препарати				
rFVIIa	90 мкг/кг кожні 2-3 год	–	Систематичний огляд: 84-96% [12] Реєстри: EACH2 91% [7]	Систематичний огляд: 0-5% [12] Реєстри: EACH2 2,9% [7]
aPCC	50-100 ОД/кг кожні 8-12 год	–	Систематичний огляд відсутній Реєстри: EACH2 93% [7], США 76-100% [30]	Систематичний огляд відсутній Реєстри: EACH2 4,8% [7]
rFVIII	200 ОД/кг кожні 4-12 год	Визначення FVIII: • 30 хв та 3 год після першої дози; • до та через 30 хв після наступних доз	Систематичний огляд відсутній Клінічні дослідження: 100% ефективність або часткова ефективність через 24 год; 86% контроль кровотечі [14]	Систематичний огляд відсутній Клінічні дослідження: 0% [14]

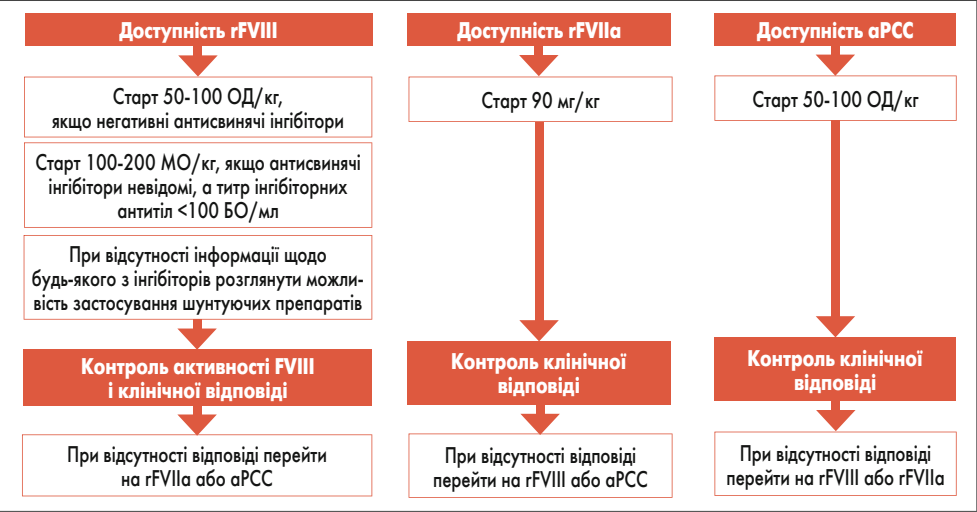


Рис. 2. Алгоритм вибору гемостатичного препарату при НГА

Таблиця 2. Переваги та недоліки застосування гемостатичних препаратів		
Агент	Переваги	Недоліки
rFVIIa	– Стабільна ефективність, незалежно від титру інгібітору; – доступні довгострокові дані безпеки; – коротка тривалість дії у пацієнтів із ризиком розвитку побічних ефектів	– Необхідність у частих ін'єкціях; – відсутній лабораторний моніторинг
aPCC	– Стабільна ефективність незалежно від титру інгібітору; – ефективність, подібна до rFVIIa; – доступні довгострокові дані безпеки	– Ризик дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові при перевищенні максимальної добової дози; – відсутній лабораторний моніторинг
rFVIII	– Контроль за допомогою визначення FVIII; – ефективність і безпека, продемонстровані в перспективі; – потенційно низький ризик тромбоемболічних подій порівняно з шунтуючими препаратами	– Ризик інгібіторів або виникнення перекресних реакцій; – вимагає ретельного моніторингу активності FVIII під час лікування

Дані стосовно ефективності rFVIII доступні у дослідженні, яке включало 29 пацієнтів [14], а також у кількох звітах та серіях [15-18]. У випадках гострої кровотечі, зареєстрованих у 28 пацієнтів, які підлягали оцінці, 100% продемонстрували ефективну або частково ефективну гемостатичну відповідь через 24 год. Чіткого контролю кровотечі було досягнуто у 24 із 28 пацієнтів (86%).

Безпека

У вищезазначеному систематичному огляді стосовно ефективності rFVIIa було визначено, що тромбоемболічні ускладнення були зареєстровані в 0-5% випадків [12]. Частота летальних випадків внаслідок тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів оцінювалася в японському дослідженні (2 смерті серед 132 пацієнтів, які отримували FVIIa) та дослідженні GTN (3 смерті серед 61 пацієнта, які отримували FVIIa). Тромбоемболічна безпека застосування rFVIIa також оцінювалася в дослідженні E.J. Neufeld та співавт. (2015; [19]), результати якого визначили загальом 54 тромбоемболічні події у 50 пацієнтів, у тому числі 21 артеріальну, 12 венозних і 21 змішаного характеру. Летальні випадки зареєстровані у 19 з 50 пацієнтів.

Безпека застосування aPCC у пацієнтів із гемофілією оцінювалася у дослідженні L.M. Aledort та співавт. (2008; [20]). Порівнюючи кількість тромбоемболічних

подій, включаючи деякі випадки дисемінованого внутрішньосудинного згортання, із загальною кількістю інфузій, автор робить висновок, що aPCC має сприятливий профіль безпеки. У реєстрі EACH2 кількість пацієнтів із тромбоемболічними ускладненнями становила 3 із 63, які отримували aPCC (4,8%), 5 із 174 – rFVIIa (2,9%) та 0 із 70 (0%) – людський FVIII або десмопресин [7].

При застосуванні rFVIII наразі не повідомлялося про тромбоемболічні випадки [14-18].

Таким чином, сучасні дані свідчать про однакову гемостатичну ефективність для всіх трьох препаратів. Ризик розвитку тромбоемболічних ускладнень наявний при застосуванні шунтуючих препаратів, але, відповідно до результатів досліджень, він є низьким, враховуючи похилий вік і профіль ризику пацієнтів із НГА. Тромбоемболічну безпеку застосування rFVIII поки неможливо оцінити.

Додаткові переваги та недоліки застосування шунтуючих препаратів та rFVIII наведені в таблиці 2.

Пацієнти з НГА – це зазвичай особи похилого віку, які мають супутні захворювання, що асоційовано з певними ризиками при застосуванні гемостатичної терапії. Проте, враховуючи, що загальна частота тромбоемболічних подій на тлі застосування шунтуючих препаратів становила 0-5%, відмова від гемостатичного лікування невинуватна у пацієнтів цієї групи.

НГА є рідкісним захворюванням, що пов'язано з недостатньою обізнаністю медичного персоналу та через це призначенням невідповідного лікування. Експерти рекомендують при визначенні стратегії лікування НГА враховувати загальноприйняті критерії, які включають локальну доступність препарату, можливість моніторингу стану хворого та вартість лікування. Приклади менеджменту пацієнтів із НГА наведені на рисунку 2.

Висновки

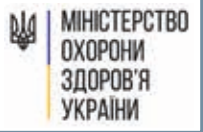
Результати цього дослідження продемонстрували, що і шунтуючі препарати, і rFVIII є ефективними методами лікування гострих кровотеч у пацієнтів із НГА. Враховуючи, що всі препарати мають приблизно однакову ефективність, лікування слід розпочинати з препарату, який безпосередньо доступний у лікувальному закладі. При застосуванні rFVIII важливо виявляти антисвнячі інгібітори за допомогою модифікованого тесту Бетезда.

Реферативний огляд статті A. Tiede, P. Collins, P. Knoebl et al. Critical Bleeding in Acquired Hemophilia A: Bypassing Agents or Recombinant Porcine Factor VIII? Hamostaseologie. 2021 Aug; 41 (4): 240-245. doi: 10.1055/a-1171-0522.

Підготувала Анна Хиць



НОВИНИ МОЗ УКРАЇНИ



Меддопомога онкопацієнтам під час війни

Через військову агресію рф багато українців змушені були змінити місце проживання. Тому одне з завдань системи охорони здоров'я сьогодні – забезпечити кожному громадянину доступ до необхідних медичних послуг.

Серед пацієнтів, для яких критично важливо продовжувати лікування, – пацієнти з онкологічними захворюваннями. Більшість онкоцентрів продовжують працювати і, маючи контракти з Національною службою здоров'я України (НСЗУ), надають пацієнтам безоплатну допомогу, передбачену Програмою медичних гарантій.

Відповідаємо на найпоширеніші питання щодо надання в Україні медпослуг пацієнтам із онкологічними захворюваннями.

Як продовжити лікування, якщо ви переїхали в інший регіон?

Нагадаємо, що Програма медичних гарантій продовжує діяти під час війни і покриває витрати на всіх етапах лікування пацієнта з онкологією – від ранньої діагностики та консультацій лікаря до операцій і хіміо- чи радіотерапії.

Якщо людина змушена була переїхати до іншого міста, вона може лікуватися в медзакладі за місцем фактичного перебування. Онкоцентри, що знаходяться на підконтрольних Україні територіях та не потерпають від бойових дій, працюють у штатному режимі, здійснюють діагностику, проводять планові та ургентні операції тощо.

Підставою для надання безоплатної допомоги у медзакладі, що має відповідний договір з НСЗУ, є направлення лікуючого лікаря з клінічно та морфологічно встановленим діагнозом новоутворення. Під час дії в країні воєнного стану направлення може бути паперовим.

Дізнатися контакти онкоцентру в конкретному регіоні можна за номером 1677 (контакт-центр НСЗУ). Також варто зателефонувати у заклад й уточнити, чи проводять там потрібні вам процедури.

Де можна дізнатися про наявність у медзакладі препаратів, які заковує держава?

Препарати для онкопацієнтів, які заковує держава, можна отримувати незалежно від місця перебування. Дізнатися про закупівлю препаратів можна на сайті Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) у розділі «Закупівлі ліків», обравши рік, напрям (доросла або дитяча онкологія)

та назву препарату. Перевірити наявність препаратів, у тому числі й з Національного переліку лікарських засобів для стаціонарного лікування, у конкретному закладі можна на сайті eliky.in.ua. Також Телеграм-бот МЗУ (ДП «Медичні закупівлі України») може допомогти в декілька кліків дізнатися про наявність необхідних медпрепаратів у лікарнях. Крім того, інформація про наявність ліків у закладах має бути у місцевих департаментів охорони здоров'я.

Чи можуть відмовити у послугі пацієнту із паперовим направленням?

Якщо у лікаря, який виписує направлення, під час дії воєнного стану немає технічної можливості сформувати електронне направлення, він може виписати його на папері. Відповідна норма закріплена в наказі МОЗ України № 388. Медзаклад, до якого звертається пацієнт, має приймати як електронні, так і паперові направлення.

Чи може пацієнт з онкологічним захворюванням виїхати на лікування за кордон?

Міністерство охорони здоров'я України у рамках співпраці з Європейською комісією координує направлення

та транспортування громадян України для лікування за кордон. До закордонних клінік направляються у тому числі й пацієнти з онкологічною патологією, які не можуть отримати високоспеціалізовану допомогу в Україні. Про алгоритм медевакуації можна дізнатися за посиланням <https://moz.gov.ua/article/news/jak-podati-zajavku-na-programu-medichnoi-evakuacii-tim-hto-postrazhdav-vid-vijni>.

При цьому тяжкохворі українці можуть самостійно сформувати попередню заявку на Програму медичної евакуації. Для цього на сайті МОЗ у розділі «Опитування» слід заповнити відповідну анкету. Кожен випадок евакуації розглядається спеціалістами окремо. Міністерство забезпечує комунікацію з клініками та міжнародними партнерами.

Крім того, до переїзду в інший регіон пацієнту з онкологічним захворюванням варто врахувати ще кілька моментів. Детальніше про безоплатне лікування онкопацієнтів в умовах війни – у матеріалі на сайті МОЗ України за посиланням <https://moz.gov.ua/article/news/bezoplatne-likuvannja-dlja-onkopacientiv-v-umovah-vijni>.

<https://moz.gov.ua>



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

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

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

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

R&D НАПРЯМИ TAKEDA ГЛОБАЛЬНО:



ГАСТРО-
ЕНТЕРОЛОГІЯ



НЕВРОЛОГІЯ



ОНКОЛОГІЯ



РІДКІСНІ
ЗАХВОРЮВАННЯ



ТЕРАПІЯ
ДЕРИВАТАМИ
ПЛАЗМИ КРОВІ



ВАКЦИНИ

ПРІОРИТЕТНІ НАПРЯМИ TAKEDA В ОНКОЛОГІЇ:

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

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

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



C-ANPROM/UA/OG/0001

Сучасні принципи терапії хворих із високим ризиком рефрактерної/рецидивуючої лімфоми Ходжкіна

Незважаючи на сучасний розвиток медицини, лімфома Ходжкіна (ЛХ) залишається складною проблемою онкології. Захворюваність на ЛХ в Україні становить 2,3 на 100 тис. населення, при цьому основну когорту хворих становлять саме особи молодого, працездатного віку. Сьогодні завдяки численним дослідженням минулих років виявлені найбільш ефективні поєднання хіміо- та променевої терапії для лікування пацієнтів цієї групи. І захворювання, які раніше вважалися невиліковними, при своєчасному застосуванні сучасних методів діагностики та лікування наразі можуть бути подолані. Ведення пацієнтів з рефрактерною/рецидивуючою (р/р) ЛХ в Україні було всебічно розглянуто провідними фахівцями галузі в рамках ради експертів «Сучасні підходи до терапії хворих з високим ризиком рефрактерної/рецидивуючої лімфоми Ходжкіна в Україні. Брентуксимаб ведотин в клінічній практиці в рамках режиму консолідації після аутологічної трансплантації стовбурових клітин», яка відбулася 11 лютого в гібридному форматі.



Відкрила раду експертів медична директорка компанії «Такед» в Україні та Білорусі Оксана Сурцева. Доповідачка привітала учасників і зазначила, що організатори заходу доклали максимальних зусиль, щоб запросити ключових експертів галузі. Мета заходу — актуалізувати знання про сучасні підходи до лікування пацієнтів, які мають високий ризик розвитку р/рЛХ, а також дізнатися думку експертів щодо прогнозу у пацієнтів після трансплантації кісткового мозку.



Модератором заходу стала керівниця науково-дослідного відділення хіміо-терапії гемобластозів та ад'ювантних методів лікування Національного інституту раку (м. Київ), доктор медичних наук, професор Ірина Анатоліївна Крячок. Вона представила доповідь «Стан та перспективи розвитку трансплантації стовбурових клітин в Україні та забезпечення лікування хворих з високим ризиком рецидиву лімфоми Ходжкіна».

— Ключовими аспектами ведення хворих із високим ризиком розвитку р/рЛХ є вибір підходів до лікування та маршруту пацієнта, починаючи від виявлення рецидиву захворювання та визначення його прогнозу. Ці питання є вкрай важливими, оскільки сьогодні в Україні збільшується кількість трансплантацій гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК). Слід зауважити, що певна когорта пацієнтів після трансплантації має високий ризик розвитку рецидиву і потребує отримання консолідувальної терапії брентуксимабу ведотином.

Із кожним роком фінансування програми для лікування гематологічних хворих збільшується. Загалом на сьогодні на обліку перебувають близько 60 тис. пацієнтів із гематологічними злоякісними новоутвореннями. При цьому домінують саме пацієнти з такими захворюваннями, як множинна мієлома, ЛХ, неходжкінська лімфома та лейкоз. Більшість із них є кандидатами на проведення трансплантації, частина з них — вже у першій лінії терапії.

При розрахунку потреби кількості необхідних процедур ТГСК для українських пацієнтів на основі рекомендацій Європейського товариства трансплантації кісткового мозку (European Society for Blood and Marrow Transplantation, EBMT) було встановлено, що в Україні повинні функціонувати 36 центрів ТГСК, які протягом року мають проводити близько 2700 трансплантацій, з них 900 аlogenних ТГСК (алоТГСК) і 1800 аутологічних ТГСК (аутоТГСК). Станом на 2020 р. в Україні було виконано 208 ТГСК на базі 7 центрів ТГСК. На кінець 2021 р. в Україні функціонувало 5 підрозділів або установ, де проводилася трансплантація: один центр у Львові, один у Черкасах, три у Києві — Київський центр трансплантації, Національний інститут раку, де є два відділення, в яких виконується трансплантація для дорослих і дітей, та Київський обласний онкодиспансер. Згодом почали роботу ще три центри: у Клінічній лікарні «Феофанія» і центри трансплантації для дітей у Дніпрі та Львові. На вересень 2021 р., в Україні загалом було проведено понад 130 трансплантацій: у Київському центрі трансплантації — 82, у Черкасах — 31, в Національному інституті раку — 31, у Львові — 16.

Першу трансплантацію в Національному інституті раку було проведено наприкінці 2016 р. без додаткового ресурсу, на базі невідремтованого відділення, після ремонту однієї з палат і закупівлі обладнання благодійниками та частково державою. Загалом на лютий 2022 р. проведено 102 трансплантації. Деякого прогресу досягнуто, але це лише початок. Наразі затверджено проект гематологічного центру, в якому передбачено відділення ало-й аутоТГСК, у планах — нарощування темпів аутоТГСК. Завдяки спільним зусиллям на карті Європейського товариства трансплантації крові та кісткового мозку Україна вже не позначена білим кольором. (Як відомо, на цій карті залежно від кількості трансплантацій, що проводяться на 10 млн населення, країни забарвлюються кольором від блідо-зеленого до темно-зеленого).

Таким чином, розвиток трансплантології в Україні триває, і перспективи його включають:

- продовження пілотного проекту та залучення до нього нових центрів трансплантації;
- збільшення кількості процедур ало- й аутоТГСК у кожному з центрів;
- розширення реєстру донорів;
- робота трансплантаційних координаторів;
- створення мережі лабораторій для виконання специфічних для трансплантацій процедур;
- акредитація центрів трансплантації та приведення їх у відповідність до міжнародних вимог.



Провідний науковий співробітник науково-дослідного відділення хіміо-терапії гемобластозів та ад'ювантних методів лікування Національного інституту раку (м. Київ), кандидат медичних наук Ірина Борисівна Титоренко висвітлює нагальні питання лікування хворих із високим ризиком рецидиву ЛХ після аутоТГСК.

— Сьогодні ні в кого не виникає сумнівів, що ключовою терапією р/рЛХ є високодозова хіміотерапія (ВДХТ) з аутоТГСК. Проте, на жаль, досі не всі лікарі проінформовані про те, що в Україні вже можна легко направити пацієнта на консультацію до центру трансплантації. Деякі лікувальні заклади з регіонів продовжують скеровувати пацієнтів за кордон, навіть на аутоТГСК. Окрім того, ще й досі існує проблема неправильного вибору стратегії лікування пацієнтів з р/рЛХ.

Так, при веденні хворих цієї групи важливо розуміти, що лише ВДХТ і трансплантація кісткового мозку забезпечують тривалу ремісію. Ефективність такого підходу становить 50%, що пов'язано з наявністю багатьох факторів ризику, які впливають на виживаність пацієнтів, як безрецидивну, так і загальну. Сьогодні відома значна кількість чинників, які прямо асоціюються з виживаністю хворого, а саме:

- час до розвитку рецидиву (<12 міс чи >12 міс);
- відповідь на другу лінію терапії;
- клінічна стадія на час рецидиву;
- наявність анемії чи екстранодальних уражень;
- первинно рефрактерний перебіг захворювання;
- В-симптоми та наявність великої пухлинної маси у пацієнта з рецидивом.

Наявність цих факторів чітко визначає виживаність пацієнтів. Наприклад, якщо у хворого взагалі відсутні фактори ризику, то виживаність становить майже 80%. За наявності одного фактора виживаність знижується

на 20%, двох — ще на 20%. Якщо пацієнт має три фактори ризику, то 5-річна виживаність навіть не досягається, а 3-річна становить близько 15%. До прогностичних факторів щодо виживаності пацієнтів також належать:

- ранній рецидив (<12 міс);
- III-IV стадія захворювання саме на час рецидиву;
- рефрактерна форма ЛХ;
- залишкова пухлина, що візуалізується методом позитронної емісійної томографії (ПЕТ; ПЕТ-позитивна) до аутоТГСК;
- наявність у пацієнта більше одного рецидиву;
- хіміорезистентність до сальвадж-терапії.

Результати дослідження С.Н. Moskowitz та S.D. Nimer (2001), до якого були включені пацієнти з рефрактерною формою та рецидивом, продемонстрували, що 23% хворих мали 2 фактори ризику, а 15% — 3 фактори ризику. Тобто практично 38% пацієнтів мали ті фактори ризику, які необхідні для призначення наступної терапії після аутоТГСК. Таким чином, наявність факторів ризику може стати причиною подальшого прогресування захворювання. Це визначає потребу у вивченні нових препаратів, зокрема, брентуксимабу ведотину, та режимів терапії, застосування яких дозволило б підвищити ефективність трансплантації і запобігти розвитку рецидиву після її проведення.

Близько десяти років брентуксимабу ведотин застосовується при рецидивних/рефрактерних формах, препарат ефективний і у першій лінії терапії, і при використанні у сальвадж-режимі, і як консолідувочна терапія після аутоТГСК.

Уже кілька років як схвалене проведення підтримуючої терапії після аутоТГСК для покращення безрецидивної виживаності цієї категорії пацієнтів. Ефективність такої стратегії було продемонстровано у дослідженні AETHERA, в якому брали участь пацієнти з рефрактерною формою ЛХ. 60% із них мали 2-3 фактори ризику. Отже, передбачалося, що 60% пацієнтів із рефрактерною формою ЛХ будуть потребувати призначення консолідувальної терапії після аутоТГСК, оскільки виживаність у них найнижча. У дослідження було включено 329 пацієнтів, які отримували сальвадж-терапію і ВДХТ. Усі вони мали як мінімум один з трьох факторів ризику: рефрактерність до першої лінії терапії, рецидив <12 міс після первинного лікування та екстранодальне ураження. Пацієнти отримували брентуксимабу ведотин у дозі 1,8 мкг/кг маси тіла через кожні 3 тижні, планувалося 16 циклів терапії. Лікування розпочинали через 30-45 днів після завершення ВДХТ і трансплантації.

Згідно з початковими результатами, медіана безрецидивної виживаності була практично вдвічі більшою у пацієнтів, які отримували підтримуючу терапію брентуксимабу ведотином, ризик рецидиву або прогресування захворювання при використанні брентуксимабу ведотину порівняно з плацебо знижувався на 43%. П'ятирічна виживаність без прогресування також була набагато вищою у пацієнтів, які застосовували брентуксимабу ведотин порівняно з плацебо, — 59 з проти 41%, а медіана взагалі не була досягнута. Якщо пацієнти мали два або три фактори ризику, результати були такі самі. Незалежно від наявності двох чи трьох факторів ризику, у кожній групі пацієнтів, які отримували підтримуючу терапію брентуксимабу ведотином, безрецидивна виживаність була значно більшою, ніж у хворих, котрі приймали плацебо. Також була значно меншою частина пацієнтів, які отримували брентуксимабу ведотин і потім потребували подальшої протипухлинної терапії, порівняно з пацієнтами, які застосовували плацебо, — 54%. Час до призначення наступної лінії терапії був більшим у пацієнтів, які отримували брентуксимабу ведотин, ніж у тих, хто приймав плацебо. Відповідно до всіх отриманих висновків, потреба в наступній ВДХТ та аутоТГСК також була нижчою у групі брентуксимабу ведотину і становила лише 12% порівняно з 21% у групі, яка отримувала плацебо.

Відповідно до сучасних рекомендацій Національної онкологічної мережі США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN), стандартом терапії хворих на р/рЛХ

Продовження на стор. 16.

Сучасні принципи терапії хворих із високим ризиком рефрактерної/рецидивуючої лімфоми Ходжкіна

Продовження. Початок на стор. 15.

є ВДХТ із подальшою аутоТГСК. Наразі це призначення рекомендовано для пацієнтів, які мають ≥ 2 таких факторів ризику: тривалість ремісії < 12 міс, екстранодальне ураження, ПЕТ-позитивний статус перед трансплантацією, В-симптоми й отримання більш ніж однієї лінії сальвадж-терапії.



Завідувачка відділення трансплантації кісткового мозку Національного інституту раку (м. Київ), кандидат медичних наук Яна Анатоліївна Степанішина розповіла про дорожню карту пацієнтів з р/рЛХ, які є кандидатами на призначення ВДХТ з аутоТГСК.

— При веденні пацієнтів з підозрою на р/рЛХ рекомендоване виконання повторної біопсії для верифікації діагнозу до початку терапії, позитронної емісійної комп'ютерної томографії (ПЕТ-КТ) або комп'ютерної томографії (КТ) з метою оцінювання поширеності рецидиву чи статусу захворювання, а також проведення низки інших досліджень, зокрема електрокардіографії, ехокардіографії та спірометрії.

Пацієнт вважається кандидатом на проведення ВДХТ з аутоТГСК за наявності таких критеріїв:

- вік ≤ 65 років;
- функціональний статус 0-2 за ECOG;
- хіміочутлива форма ЛХ;
- підписана інформована згода;
- можливість провести адекватну колекцію стовбурових клітин ($> 2 \times 10^6$ CD34+/kg).

Перед аутоТГСК рекомендовано також виконати основні дослідження для оцінювання функціонального стану органів і систем, зокрема загальний аналіз крові, кліренс креатиніну, рівень загального білірубину та ензимів печінки, а також визначити наявність/відсутність хронічних вірусних гепатитів і вірусу імунодефіциту. Останні два фактори є вкрай важливими, оскільки вносять значні корективи у ведення пацієнта й асоціюються з певними ризиками. Особливо це стосується гепатиту, тому що наявний ризик реінфекції. Враховуючи ці ризики, рекомендовано, щоб всі пацієнти перед плануванням колекції проходили повторний скринінг на всі гепатити, при наявності яких обов'язкові дослідження методом полімеразної ланцюгової реакції та консультація інфекціоніста.

Що стосується серцево-судинної системи, то принципово важливим для проведення ВДХТ з аутоТГСК є відсутність симптомів неконтрольованої серцевої патології, в тому числі нестабільної стенокардії, декомпенсованої серцевої недостатності, аритмій, які погано контролюються, а фракція викиду лівого шлуночка має становити $> 50\%$. При оцінюванні стану дихальної системи рекомендовано визначити показник дифузійної здатності легень (DLCO). Так, відносними протипоказаннями є наявність у хворого вираженої обструкції, об'єму форсованого видиху за 1 с $< 50\%$ і форсованої життєвої ємності легень $< 50\%$.

Важливо розуміти, що невідповідність пацієнта одному з критеріїв не є абсолютним протипоказанням для проведення ВДХТ та аутоТГСК, оскільки кожен випадок слід розглядати індивідуально. Так, невідповідність критеріям часто успішно коригується при додаткових консультаціях відповідного фахівця (наприклад, кардіолога, пульмонолога). Ключовим показником того, чи є пацієнт кандидатом на ВДХТ, є визначення хіміочутливості рецидиву за допомогою ПЕТ-КТ. Сучасні дані підтверджують, що пацієнти з ПЕТ-негативним статусом мають вищі шанси на хороший прогноз і менший ризик розвитку рецидиву після ВДХТ і аутоТГСК. Саме тому на цьому етапі вкрай важливим є проведення ПЕТ-КТ.

Що стосується найефективніших схем другої лінії терапії, то у нашій країні, зокрема в Національному інституті раку, найчастіше використовують такі схеми, як IGEV (іфосфамід + гемцитабін + вінорельбін + преднізолон), DHAP (дексаметазон + цисплатин + цитарабін), ICE

(іфосфамід + карбоплатин + етопозид), що мають приблизно однакову ефективність та можуть бути взаємозамінними, залежно від того, на якому етапі було отримано відповідь. При їх неефективності як третю лінію терапії слід розглядати брентуксимабу ведотин в комбінації з бендамустином або іншими режимами. Відповідно до рекомендацій NCCN, у 2-3-й лінії терапії брентуксимабу ведотину як в монорежимі, так і в комбінації з іншими препаратами відводиться ключова роль.

Ефективність цих схем лікування підтверджено у низці досліджень. Наприклад, результати дослідження BRaVE (A.J. Moskowitz, 2018; M.J. Kersten, 2021), у якому оцінювали ефективність комбінації брентуксимабу ведотину зі схемою DHAP, продемонстрували, що така комбінація дозволяла досягти 76% дворічної виживаності без прогресування. При поєднанні брентуксимабу ведотину з гемцитабіном частота повної відповіді становила 67%, що достатньо висока для пацієнтів цієї категорії. А 21-місячна

виживаність без прогресування у хворих, які отримували брентуксимаб і ніволумаб, склала 82%.

Також вкрай важливим перед проведенням ВДХТ є оцінювання коморбідності за шкалою НСТ-СІ, що дозволяє прогнозувати розвиток можливих токсичних ускладнень. З метою уникнення труднощів при оцінюванні відповіді на терапію необхідно обов'язково проводити ПЕТ-КТ чи КТ із внутрішньовенним контрастуванням до лікування та після 2 його курсів.

Таким чином, при підозрі на р/рЛХ необхідно виконати:

- ПЕТ-КТ чи КТ з контрастуванням (шия, грудна клітка, черевна порожнина і ділянка малого таза);
- повторну біопсію та гістологічну верифікацію пухлини;
- обстеження на предмет можливості проведення ВДХТ і аутоТГСК, що включає оцінювання стану органів та систем (дихальної, серцево-судинної та інших);
- оцінювання відповіді шляхом ПЕТ-КТ з контрастуванням після двох курсів лікування;
- при позитивній динаміці — повторна консультація в центрі трансплантації;
- при негативній динаміці обов'язкова консультація в центрі трансплантації та зв'язок із лікарем, який веде пацієнта на етапі ВДХТ.

Підготувала **Анна Хиць**

VV-MEDMAT-72284



ВІСНИК online

щомісячний дайджест
для лікарів

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

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



Health-ua.com
Спеціалізований
медичний
портал



Видавничий дім
«Здоров'я України»



Health-ua.com



Антикоагулянтна терапія у пацієнтів з COVID-19 відповідно до клінічних настанов Американського товариства гематології

Американське товариство гематології (American Society of Hematology – ASH) включило додатковий пункт до своїх клінічних настанов щодо застосування антикоагулянтів для профілактики тромбоемболії у пацієнтів з COVID-19. Оновлені настанови, нещодавно опубліковані в Blood Advances, включають умовну рекомендацію щодо амбулаторної антикоагулянтної профілактики пацієнтам з COVID-19, які були виписані, але не мають підозри або підтвердженого венозного тромбоемболізму (VTE).

Пандемія COVID-19 справила значний вплив на здоров'я населення. Станом на 3 лютого 2022 р. у світі зареєстровано понад 385 млн випадків захворювання на COVID-19 і 5,7 млн випадків смерті були пов'язані з його наслідками [1]. За оцінками різних дослідників, від 5 до 20% інфікованих пацієнтів потребують госпіталізації, з них у 5-15% може розвинути критичний стан, який потребує інтенсивної терапії.

Тромбоз – поширене ускладнення у госпіталізованих пацієнтів з гострим або критичним станом, пов'язаним із COVID-19. VTE виявляють у 8 та 23% таких пацієнтів відповідно [5]. Водночас ці дані зіставні з такими пацієнтів, госпіталізованих із приводу інших гострих захворювань (пневмонія, інсульт і серцева недостатність), які мають підвищений ризик VTE. Прогностичними факторами розвитку VTE у таких хворих, що перебувають на стаціонарному лікуванні, є зниження рухливості, похилий вік, активна фаза онкологічного захворювання та наявність VTE в анамнезі.

Раніше опубліковані настанови ASH містили цілеспрямовані рекомендації щодо запобігання VTE у госпіталізованих пацієнтів з COVID-19 та у стаціонарних пацієнтів, які не хворіють на COVID-19.

У пацієнтів стаціонару, які не хворіють на COVID-19, більшість тромботичних явищ, пов'язаних із госпіталізацією, виникають після виписування; підвищений ризик VTE може зберігатися щонайменше до 1 місяця після виписування.

Для оцінювання ризику розвитку VTE після госпіталізації було розроблено кілька моделей оцінки ризику (risk assessment models – RAMs) у пацієнтів без COVID-19. Однак результати рандомізованих досліджень щодо доцільності профілактики тромбоемболії після виписування в осіб без COVID-19 не показали істотної переваги у зменшенні частоти виникнення VTE. Тому у настановах ASH не рекомендовано призначати антикоагулянтну профілактику після виписування пацієнтів із соматичними захворюваннями, у яких не було COVID-19, через низьку абсолютну користь і збільшення ризику розвитку кровотечі.

Вважається, що пацієнти з COVID-19 можуть мати вищий ризик розвитку VTE після виписування, ніж пацієнти без COVID-19. Однак наявні дані цього не підтверджують. Незважаючи на невизначеність, опубліковані дані щодо виникнення VTE після виписування у 0,5-1,5% пацієнтів з COVID-19, що можна порівняти з базовим ризиком VTE після виписування у популяції пацієнтів без COVID-19 [6-8]. Було виявлено, що кілька факторів ризику незалежно пов'язані з VTE після виписування зі стаціонару після COVID-19, зокрема похилий вік, серцево-судинні захворювання, хронічні захворювання нирок і госпіталізація у відділення інтенсивної терапії.

Хоча реєстр CORE-19 нещодавно продемонстрував зниження загального ризику розвитку VTE, артеріальної тромбоемболії та смертності від усіх причин при застосуванні антикоагулянтів після виписування, з цього приводу все ще мало високоякісних проспективних та рандомізованих даних.

Таким чином, відносні ризики та переваги тромбoproфілактики після виписування залишаються невизначеними.

У лютому 2021 р. ASH опублікувала настанови щодо профілактики тромбозу у пацієнтів з COVID-19. Рекомендації були розроблені міждисциплінарною групою фахівців, яка також включала трьох представників від пацієнтів. Група проводила систематичні огляди фактичних даних відповідної літератури, опублікованої до березня 2021 р. Розроблення настанов підтримав Центр GRADE Університету імені Макмастера. У співпраці з експертами команда університету виконала систематичні огляди наявних доказів щодо базового ризику виникнення тромбозу у пацієнтів з COVID-19 та застосування профілактичних доз антикоагулянтів проти більш високоінтенсивної антикоагулянтної терапії у пацієнтів із гострими або критичними станами.

Для вивчення доказів і розроблення настанов використовували підхід GRADE (The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) – прозорий та розумний підхід до оцінки якості доказів (також відомий як достовірність доказів або впевненість в оцінках ефекту) та вагомості рекомендацій у галузі охорони здоров'я.

Комісія погодилася з двома рекомендаціями в оригінальному основному документі ASH. Наголошується, що документ

створювався за мінімальної доказової бази і розрахований на хворих з коронавірусною інфекцією у критичному стані або тих, які підлягають госпіталізації, наприклад, із задишкою або гіпоксією легкого та помірного ступеня.

Пацієнти з критичними станами, пов'язаними з COVID-19, визначаються як ті, що перебувають у загрозовому для життя стані і зазвичай потрапляють у відділення інтенсивної терапії (яким потрібна гемодинамічна, вентиляційна підтримка або нирковозамісна терапія).

У оновленні рекомендацій комісія виступила проти рутинного застосування тромбoproфілактики у пацієнтів з COVID-19, які виписуються з лікарні і не мають підтвердженої або підозрюваної VTE чи будь-яких інших показань для призначення антикоагулянтів.

«Це означає, що більшість пацієнтів не повинні профілактично отримувати антикоагулянти після виписування», – зазначив провідний автор, доктор медичних наук Адам Кукер з Університету Пенсильванії. – «Однак тромбoproфілактика може бути доцільною у пацієнтів, які мають високий ризик виникнення тромбозу і низький ризик кровотечі».

Дані на підтримку цієї нової рекомендації були «дуже невизначеними» для всіх розглянутих результатів, згідно з панеллю рекомендацій. У деяких дослідженнях, включених в огляд, показано, що введення антикоагулянту у профілактичній дозі після виписування може знизити смертність (відношення шансів – ВШ – 0,55; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,37-0,83), тобто на 1000 осіб на 5 смертей менше. Крім того, профілактичне застосування антикоагулянту після виписування може знизити ризик тромбоемболії легеневої артерії (ВШ 0,76; 95% ДІ 0,46-1,25), VTE (ВШ 0,76; 95% ДІ 0,46-1,25) та повторної госпіталізації (ВШ 0,92; 95% ДІ 0,41-2,05).

У настановах експертна група зазначила, що лікарі можуть здійснювати індивідуальну оцінку ризику тромбозу та кровотечі перед прийняттям рішення щодо тромбoproфілактики після виписування. Фахівці рекомендували залучати пацієнтів до спільного прийняття рішень.

Незважаючи на нову рекомендацію, експертна група зазначила, що тромбoproфілактика після виписування може бути доречною у пацієнтів із високим ризиком розвитку тромбозу і низьким – кровотечі. Однак, як стверджують автори рекомендацій, відсутні проспективно підтверджені моделі оцінювання ризику кровотечі та тромбозу у пацієнтів з COVID-19 після виписування.

Доктор Кукер зазначив, що хоча сила наявних на цей момент доказів може бути недостатньою для їх впевненого впровадження в клінічну практику, коли будуть опубліковані високоякісні докази, комітет розгляне оновлення рекомендацій. Отже, сьогодні настанови ASH містять три ключові рекомендації щодо використання антикоагулянтів у пацієнтів із COVID-19.

Рекомендація 1. Для пацієнтів у критичному стані з COVID-19 (оновлено 7 квітня 2021 р.)

ASH пропонує використовувати профілактичні дози антикоагулянтів (на відміну від середніх і терапевтичних) для пацієнтів у критичному стані, пов'язаному з COVID-19, які не мають підтвердженої або підозрюваної VTE (низька достовірність доказів).

Індивідуальна оцінка ризику тромбозу та кровотечі у пацієнта є важливою у прийнятті рішення про інтенсивність антикоагулянтної терапії. Зараз доступні лише ті моделі оцінювання ризику у госпіталізованих пацієнтів, які не були підтверджені для пацієнтів із COVID-19. Експерти визнають, що у пацієнтів, які мають високий ризик розвитку тромбозу і низький ризик кровотечі, можна віддати перевагу вищій дозі антикоагулянту. Ця рекомендація не поширюється на пацієнтів, яким проводиться екстракорпоральна мембранна оксигенація або гемодіаліз.

Проект рекомендації 2. Для пацієнтів з гострим COVID-19 (оновлено 16 грудня 2021 р.)

Пропонується використовувати антикоагулянти в терапевтичній, а не профілактичній дозі для пацієнтів із гострим станом, пов'язаним з COVID-19, у яких немає підозри або підтвердження VTE чи інших показань для призначення антикоагулянтів (умовна рекомендація, заснована на доказах дуже низької достовірності).

Індивідуальна оцінка ризику розвитку тромбозу та кровотечі у пацієнта є важливою при прийнятті рішення про інтенсивність антикоагулянтної терапії. Моделі оцінювання тромботичного ризику у госпіталізованих пацієнтів були перевірені у пацієнтів з COVID-19 із помірними прогностичними показниками. Жодних моделей оцінювання ризику виникнення кровотечі у пацієнтів з COVID-19 не було підтверджено. Експерти визнають, що для пацієнтів із високим ризиком розвитку кровотечі та низьким ризиком тромбозу можна віддати перевагу профілактичній дозі антикоагулянтів.

Рекомендація 3. Для пацієнтів із COVID-19, які виписуються з лікарні (оновлено 2 листопада 2021 р.)

ASH не рекомендує використовувати антикоагулянтну тромбoproфілактику в амбулаторних пацієнтів з COVID-19, які виписуються зі стаціонару і не мають підозри чи підтвердженої VTE або інших показань для призначення антикоагулянтів (умовна рекомендація, заснована на доказах низької достовірності).

Індивідуальне оцінювання ризику тромбозу та кровотечі у пацієнта та зважене прийняття рішення важливі в застосуванні тромбoproфілактики після виписування. Перевірені моделі оцінювання ризику тромбозу та кровотечі у пацієнтів із COVID-19 після виписування з лікарні недоступні. Експерти визнали, що тромбoproфілактика після виписування може бути доцільною в осіб, які мають високий ризик виникнення тромбозу і низький ризик кровотечі.

Нині не опубліковані результати рандомізованих досліджень, у яких вивчали б ефективність і безпеку тромбoproфілактики у пацієнтів з COVID-19 після виписування зі стаціонару. Однак кілька клінічних досліджень щодо цього питання ще тривають або нещодавно завершилися. Це проспективні дослідження MICHELLE (зареєстроване на <https://clinicaltrials.gov> як NCT04662684) і ACTIV-4c (NCT04650087), у яких вивчають використання прямих пероральних антикоагулянтів з профілактичною метою.

Комісія вирішила, що при застосуванні антикоагулянтів ризик серйозних ускладнень з кровотечею переважає потенційну користь (особливо з огляду на відносно низький початковий ризик VTE після виписування), і що в цілому небажані наслідки переважають над бажаними. На підставі цих висновків експертна група пропонує не застосовувати тромбoproфілактику після виписування пацієнтів зі стаціонару. Однак експерти наголосили на важливості індивідуального рішення для кожного пацієнта на основі оцінювання ризику розвитку тромбозу та кровотечі.

Ці рекомендації базуються на систематичних оглядах наявних доказів, тобто щомісячних пошуках літератури та оновленні оцінки базового ризику тромбозу або ефектів антикоагулянтів. Якщо оцінки зміняться, міждисциплінарна група фахівців знову збереться для розгляду змін.

Література

1. Johns Hopkins University of Medicine. Coronavirus Resource Center; 2020. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Accessed 3 February 2022.
2. Cummings M.J., Baldwin M.R., Abrams D. et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. Lancet. 2020; 395(10239): 1763-1770.
3. Government of Canada. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Epidemiology update. <https://health-infobase.canada.ca/covid-19/epidemiological-summary-covid-19-cases.html#a7>. Accessed 12 July 2021.
4. Grasselli G., Pesenti A., Cecconi M. Critical care utilization for the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy: early experience and forecast during an emergency response. JAMA. 2020; 323(16): 1545-1546.
5. Nopp S., Moik F., Jilma B., Pabinger I., Ay C. Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Res Pract Thromb Haemost. 2020; 4(7): 1178-1191.
6. Giannis D., Allen S.L., Tsang J. et al. Postdischarge thromboembolic outcomes and mortality of hospitalized patients with COVID-19: the CORE-19 registry. Blood. 2021; 137(20): 2838-2847.
7. Patel R., Bogue T., Koshy A. et al. Postdischarge thrombosis and hemorrhage in patients with COVID-19. Blood. 2020; 136(11): 1342-1346.
8. Go A.S., Reynolds K., Tabada G.H. et al. COVID-19 and risk of VTE in ethnically diverse populations. Chest. 2021; 160(4): 1459-1470.
9. ASH Guidelines on Use of Anticoagulation in Patients with COVID-19. <https://www.hematology.org/education/clinicians/guidelines-and-quality-care/clinical-practice-guidelines/venous-thromboembolism-guidelines/ash-guidelines-on-use-of-anticoagulation-in-patients-with-covid-19>.
10. American Society of Hematology living guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19: July 2021 update on postdischarge thromboprophylaxis. <https://ashpublications.org/bloodadvances/article/6/2/664/477753/American-Society-of-Hematology-living-guidelines>.
11. American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19. <https://ashpublications.org/bloodadvances/article/5/3/872/475154/American-Society-of-Hematology-2021-guidelines-on>.

Підготувала **Олена Костюк**

Після встановлення діагнозу
метастатичний рак молочної залози HR+/HER2–

НАЙВАЖЛИВІШЕ — ЦЕ СИЛА

KISQALI — інгібітор CDK4/6

з **3-ма** показаннями до ТЕРАПІЇ **1-ї лінії**,
що підтверджують дані **3-х** ДОСЛІДЖЕНЬ ІІІ ФАЗИ*

ПРЕМЕНОПАУЗА

у жінок у комбінації
з **ІА** та агоністом
ЛГРГ як терапія
першої лінії

ПОСТМЕНОПАУЗА

у жінок у комбінації
з **ФУЛВЕСТРАНТОМ**
як терапія першої
або другої лінії

ПОСТМЕНОПАУЗА

у жінок
у комбінації
з **ІА** як терапія
першої лінії

KISQALI (KISQALI)

Склад: діюча речовина: ribociclib; 1 таблетка містить рибосиклібу сукцинат, що еквівалентно рибосиклібу 200 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Код АТХ L01X E42. **Клінічні характеристики.** **Показання.** Кіскалі показаний у комбінації з інгібітором ароматази або фулвестрантом для лікування жінок з місцево-поширеним або метастатичним раком молочної залози з позитивним статусом HR (рецепторів гормонів) та негативним статусом HER2 (рецептора епідермального фактора росту людини 2 типу) як початкова ендокринна терапія або для лікування жінок, які попередньо отримували ендокринну терапію. У жінок в перименопаузі або перименопаузі ендокринну терапію слід проводити у комбінації з агоністом лютеїнізуючого гормону релізінг-гормону (ЛГРГ). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до арахісу, сої чи до будь-якої допоміжної речовини препарату. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Має потенціал пригнічувати активність препаратів-транспортів Р-пр, BCRP, OATP1B1/1B3, OCT1, OCT2, MATE1 та BSEP. Рекомендується дотримуватися обережності та проводити моніторинг щодо проявів токсичності протягом одночасного лікування чутливими субстратами цих транспортів, які мають вузький терапевтичний індекс. **Особливості застосування.** **Нейтропенія.** Залежно від ступеня тяжкості нейтропенії лікування препаратом Кіскалі може потребувати тимчасового переривання, зниження дози або припинення. **Гепатобілярна токсичність.** Перед початком лікування препаратом Кіскалі слід провести функціональні печінкові проби; контролювати функцію печінки. **Подовження інтервалу QT.** Не рекомендується застосовувати препарат Кіскалі у комбінації з тамоксифеном. Перед початком лікування слід провести ЕКГ. **Тяжкі шкірні реакції.** Повідомлялося про токсичний епідермальний некроліз. Рибосикліб може взаємодіяти з лікарськими засобами, які метаболізуються за участю CYP3A4, що може призвести до підвищення концентрації субстратів CYP3A4 у сироватці крові. Жінкам репродуктивного віку слід рекомендувати використовувати ефективні методи контрацепції протягом лікування препаратом Кіскалі та щонайменше 21 день після отримання останньої дози препарату. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Препарат Кіскалі не рекомендується застосовувати у період вагітності та жінкам репродуктивного віку, які не використовують засоби контрацепції.

Пацієнтам, які отримують препарат Кіскалі, не слід годувати груддю протягом щонайменше 21 дня після отримання останньої дози. **Пацієнти літнього віку.** Пацієнтам віком від 65 років корекція дози не потрібна. **Діти.** Безпека та ефективність застосування препарату Кіскалі дітям та підліткам (віком до 18 років) не встановлені. **Дозування.** Рекомендована доза становить 600 мг рибосиклібу 1 раз на добу протягом 21 дня поспіль із подальшою 7-денною перервою, що складатиме повний цикл 28 днів. Лікування слід продовжувати доти, доки зберігається клінічна ефективність терапії або до появи неприйнятної токсичності. Препарат Кіскалі слід застосовувати у комбінації з летрозолом у дозі 2,5 мг або іншим інгібітором ароматази, або з фулвестрантом у дозі 500 мг. При застосуванні препарату Кіскалі у комбінації з інгібітором ароматази інгібітор ароматази слід застосовувати перорально 1 раз на добу безперервно протягом 28-денного циклу. При застосуванні препарату Кіскалі у комбінації з фулвестрантом фулвестрант вводять внутрішньом'язово у 1-й, 15-й і 29-й дні, а потім – 1 раз на місяць. Лікування жінок у пре- та перименопаузальний період схваленими комбінаціями з препаратом Кіскалі повинно також включати агоністи ЛГРГ відповідно до місцевих стандартів клінічної практики. Препарат Кіскалі можна застосовувати незалежно від прийому їжі. Пацієнтам слід рекомендувати приймати дозу препарату приблизно в один і той же час кожного дня. При виникненні у пацієнта блювання після прийому препарату або у разі пропуску дози не слід приймати додаткову дозу у цей день. Наступну призначену дозу слід прийняти у звичайний час. Лікування тяжких або непереносимих побічних реакцій на препарат може вимагати тимчасового переривання лікування, зниження дози або припинення прийому Кіскалі. У зв'язку з індивідуальною варіабельністю рекомендована корекція дози не може бути оптимальною для всіх пацієнтів, тому рекомендується ретельний моніторинг щодо ознак токсичності. **Передозування.** Повідомлення про випадки передозування препарату Кіскалі обмежені. У разі необхідності слід проводити загальну підтримувальну терапію.

Термін придатності. 3 роки. **Упаковка.** **1.** По 21 таблетці у блістері, по 3 блістери у картонній коробці. **2.** По 21 таблетці у блістері, по 3 блістери у картонній коробці, по 3 коробки у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Важливо.** Інформація представлена у скороченому вигляді, перед призначенням лікарського засобу слід ознайомитись із **повною Інструкцією для медичного застосування препарату КІСКАЛІ. Реєстраційне посвідчення** № UA/18157/01.01. Наказ МОЗ України № 1910 від 19.08.2020.

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

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

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

* **MONALEESA-7:** Під час лікування якість життя зберігалася від початку лікування до 17-го циклу в обох групах; у циклах 18-28 у групі КІСКАЛІ* зазначили покращення якості життя без попередньої ГТ, у групі плацебо — погіршення. Істотних розбіжностей медіани ЧДП загального стану здоров'я / якості життя на >10% не зазначили (BP = 0,759 (95% ДІ: 0,561-1,028)). Під час прогресування захворювання або завершення лікування загальна якість життя без попередньої ГТ погіршилася в обох групах.

MONALEESA-3: Перша лінія терапії (де пово або прогресування > 12 міс після завершення (нео)ад'ювантної ГТ). **Друга лінія терапії** (1 попередня лінія ГТ для лікування мРМЗ) і **застосування в пацієнтів із рецидивом на фоні ад'ювантної терапії** (прогресування <12 міс без ГТ для лікування мРМЗ). Під час лікування якість життя зберігалася від початку лікування та була подібною в обох групах. Істотних розбіжностей медіани ЧДП загального стану здоров'я / якості життя на >10% не зазначили (BP = 0,795 (95% ДІ: 0,602-1,050)). Під час прогресування захворювання або завершення лікування загальна якість життя погіршилася в обох групах.

MONALEESA-2: Під час лікування якість життя зберігалася від початку лікування та була подібною в обох групах. Істотних розбіжностей медіани ЧДП загального стану здоров'я / якості життя на >10% не зазначили (BP = 0,944 (95% ДІ: 0,720-1,237)). Під час прогресування захворювання або завершення лікування загальна якість життя погіршилася в обох групах.

BP – відношення ризиків; ДІ – довірчий інтервал; ГТ – гормональна терапія; ЧДП – час до погіршення.

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

Зображення не є зображенням реального пацієнта.

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

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

Нове в терапії раку молочної залози: підсумки 2021 року в Україні

15 грудня 2021 р. відбулася Всеукраїнська конференція з міжнародною участю «Нове в терапії раку молочної залози: підсумки 2021 року в Україні», в рамках якої було розглянуто доступні в нашій країні варіанти сучасної терапії раку молочної залози (РМЗ), що ґрунтуються на міжнародних рекомендаціях.



Із доповіддю «Кіскалі. Від теорії до практики» виступила клінічний онколог, хіміотерапевт, доцент кафедри променевої діагностики, терапії та онкології Одеського національного медичного університету, кандидат медичних наук Ольга Володимирівна Кузнецова.

— Запровадження таргетного підходу, який полягає у прицільному фармакологічному впливі на біологічну мішень пухлинних клітин, стало переломним моментом у лікуванні багатьох онкологічних захворювань. Одним із найуспішніших прикладів таргетної терапії є застосування інгібіторів циклінзалежних кіназ (CDK) 4 і 6. Відомо, що циклінзалежні кінази активуються при утворенні комплексу з цикліном D і відіграють основну роль у сигнальних шляхах, які регулюють клітинний цикл та проліферацію клітин. Рибоцикліб (Кіскалі, Novartis) — селективний інгібітор CDK4/6, ефективність якого доведена *in vitro* та *in vivo*. Рибоцикліб був схвалений Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (березень 2017 р.) та Європейським агентством із лікарських засобів (серпень 2017 р.) до застосування як початкова ендокринна терапія для жінок у пост-/пременопаузі у комбінації з інгібіторами ароматази/фулвестрантом при місцево-поширеному або метастатичному гормон-рецепторпозитивному (HR+) РМЗ, негативному за експресією рецептора людського епідермального фактора росту 2 (HER2-). Порівняно з іншим інгібітором CDK4/6 — палбоциклібом — рибоцикліб інгібує меншу кількість нецільових кіназ, завдяки чому має кращий профіль селективності і відповідно викликає менше нецільових (off target) ефектів.

Інгібітори CDK4/6 продемонстрували статистично значущу перевагу у подовженні виживаності без прогресування (ВБП) у різних дослідженнях із майже однаковою відношенням ризиків (ВР). Слід зауважити, що враховуючи фактори, які впливають на виживаність після прогресування, статистично значуще покращення ВБП не завжди супроводжується статистично значущим покращенням загальної виживаності (ЗВ).

Рибоцикліб (Кіскалі) — єдиний представник інгібіторів CDK4/6, який забезпечує доведене статистично значуще подовження ЗВ. Це продемонстровано у двох дослідженнях III фази із включенням пацієнтів різних популяцій та застосуванням рибоциклібу у комбінаціях з різними препаратами (S.A. Im et al., 2019; D.J. Slamon et al., 2019).

На сьогодні MONALEESA-2 та MONALEESA-3 є наймасштабнішими дослідженнями ефективності рибоциклібу у першій лінії терапії HR+/HER- РМЗ у жінок у постменопаузі у комбінації з інгібіторами ароматази та фулвестрантом відповідно. Згідно з отриманими результатами, додавання рибоциклібу дозволило збільшити ВБП до 25,3 міс, тоді як у контрольній групі цей показник дорівнював 16,0 міс (G.N. Hortobagyi et al., 2018). Застосування рибоциклібу з фулвестрантом подовжувало ЗВ пацієнтів, про що свідчило зниження ризику смерті на 28% (ВР 0,72; 95% довірчий інтервал — ДІ — 0,57-0,92; $p=0,00455$) порівняно з контрольною групою (D.J. Slamon et al., 2019). Підгруповий аналіз показав, що комбінація рибоциклібу з інгібіторами ароматази ефективна і у пацієнок з наявністю вісцеральних метастазів (D.A. Yardley et al., 2018).

При аналізі даних дослідження MONALEESA-3 (D.J. Slamon et al., 2020) ЗВ при 42-місячному спостереженні становила 57,8% у пацієнок, які отримували рибоцикліб, та 45,9% — плацебо (ВР 0,72; 95% ДІ 0,57-0,92; $p=0,00455$). Застосування рибоциклібу сприяло збільшенню ВБП у більше ніж 1,5 рази: медіана ВБП складала 20,5 та 12,8 міс у групах рибоциклібу з фулвестрантом і плацебо з фулвестрантом відповідно (ВР 0,593; 95% ДІ 0,480-0,732; $p<0,001$). Особливістю рибоциклібу є швидка реалізація протипухлинної дії (в перші 8 тижнів терапії).

Результати дослідження MONALEESA-7 стали підґрунтям для затвердження рибоциклібу у першій або другій лінії терапії поширеного HR+/HER2- РМЗ у комбінації з інгібіторами ароматази й аналогами гонадотропін-рилізінг-гормону для жінок у пре-/перименопаузі. За результатами дослідження MONALEESA-7, медіана ВБП у групі плацебо + інгібітор ароматази становила 13,8 міс, тоді як при застосуванні рибоциклібу у комбінації з інгібіторами ароматази зростала до 27,5 міс (ВР 0,57; 95% ДІ 0,44-0,74; D. Tripathy et al., 2018). 42-місячна ЗВ становила 70,2% у групі рибоциклібу проти 46,0% у групі плацебо (ВР 0,71; 95% ДІ 0,54-0,95; $p=0,00973$). При цьому у групі рибоциклібу медіана ЗВ не була досягнута, тоді як у групі плацебо становила 40,9 міс (Seock-Ah Im et al., 2019).

Важливою перевагою рибоциклібу є його здатність відтермінувати наступний цикл хіміотерапії, що має неабияке значення в умовах епідемій. Так, медіана часу до призначення хіміотерапії становила 50,9 міс для пацієнтів групи рибоциклібу й ендокринної терапії проти 36,8 міс у групі плацебо та ендокринної терапії (D. Tripathy et al., 2020). При підгруповому аналізі було продемонстровано, що рибоцикліб покращує

ЗВ незалежно від віку пацієнтів. Так, при медіані спостереження 53,5 міс медіана ЗВ складала 51,3 та 58,8 міс у групах хворих віком <40 років та ≥40 років відповідно (Y.S. Lu et al., 2021).

Профілі небажаних подій, пов'язаних із введенням рибоциклібу, у всіх трьох дослідженнях були зів'язаними. Найчастішими побічними реакціями 3-4 ступеня при застосуванні рибоциклібу були нейтропенія та гепатотоксичність. Рекомендуються ретельний моніторинг і, за необхідності, модифікація дози рибоциклібу у пацієнтів із високим ризиком подовження інтервалу QT (W. Janni et al., 2018).

Таким чином, **Кіскалі (рибоцикліб)** — єдиний інгібітор CDK4/6, застосування якого забезпечує доведене збільшення тривалості життя пацієнок із ER+/HER2- метастатичним РМЗ. Препарат **Кіскалі** продемонстрував добру переносимість та забезпечував задовільну якість життя у пацієнок, у тому числі і за наявності вісцеральних метастазів. На підставі отриманих обнадійливих результатів клінічних досліджень MONALEESA рибоцикліб включено до рекомендацій Національної онкологічної мережі США (NCCN) та Європейського товариства медичної онкології (ESMO) щодо лікування HR+/HER2- поширеного РМЗ (як у першій лінії терапії, так в і наступних) для жінок у пре-/постменопаузі (з додатковою оваріальною абляцією чи супресією).



Про практичний досвід застосування рибоциклібу розповів доцент кафедри онкології та медичної радіології Дніпровського державного медичного університету, кандидат медичних наук Віктор Федорович Завізіон, який розпочав свою доповідь із представлення клінічного випадку.

Клінічний випадок

Пацієнтка, 1953 р.н.

У 2010 р. проведено радикальну мастектомію з приводу раку лівої молочної залози T2N2 (4/8) M0G3.

Імуногістохімічний висновок: ER+ (H=166), PR+ (H=98), HER2/neu1+, Ki-67 — 18%.

Після оперативного лікування було проведено 6 курсів хіміотерапії доксорубіцином з доцетакселом, променеву терапію та призначено тамоксифен, який пацієнтка отримувала впродовж 5 років.

Супутня патологія: метаболічний синдром, гіпертонічна хвороба й артроз колінних суглобів.

За даними комп'ютерної томографії (КТ) від 09.04.2020, в паренхімі обох легень — множинні вогнища 2-14 мм, потовщення міжчасточкових перегородок у нижній частці правої легені. У коренях легень збільшені лімфатичні вузли праворуч 21×19 мм, ліворуч до 16 мм. Множинні збільшені медіастинальні лімфатичні вузли: верхній паратрахеальний 23×18 мм, парааортальний 11×9 мм, нижній паратрахеальний 30×18 мм, біфуркаційний 26×16 мм.

У проекції видаленої залози звапнене за контуром вогнище 14×10 мм. У тілі Th8 — остеосклеротичне вогнище діаметром 17 мм. У S3-4 печінки — субкапсулярне вогнище 32×17 мм. У тілі L4, правій клубовій кістці, боковій масі крижової кістки — остеосклеротичні вогнища 32×18; 17×16 та 25×22 мм.

До січня 2021 р. (впродовж 9 міс) пацієнтка отримувала лікування антиестрогеновими засобами та золедроновією кислотою. Кращий ефект — часткова відповідь.

КТ від 12.01.2021: у паренхімі легень — множинні вогнища, розміри яких дещо зменшилися. У коренях легень лімфатичні вузли не візуалізуються. Медіастинальні лімфатичні вузли зменшилися, максимальний біфуркаційний 12×7 мм. У задньому відрізу V ребра праворуч — остеосклеротичне вогнище 20×11 мм, в Th8, дужка Th4, Th6 — остеосклеротичні вогнища 22×25; 24×28 та 27×10 мм. Подібні вогнища у V ребрі ліворуч 8,5 та 15×7 мм, у IV ребрі праворуч 13×8 мм. У печінці S3-4 субкапсулярне вогнище 32×17 мм. У тілі L4, правій клубовій кістці, боковій масі крижової кістки ліворуч зберігаються остеосклеротичні вогнища 38×23 та 26×23 мм, у дужці L2 22×17 мм, в крилі правої клубової кістки 22×11 мм, у боковій масі крижової кістки ліворуч 8×6 мм, у правій сідничній кістці 20×12 мм. У кістках черепа — множинні остеосклеротичні вогнища 7-6 мм у діаметрі. З січня до серпня пацієнтка отримувала інгібітор ароматази й ібандронову кислоту. Краща відповідь — стабілізація стану.

КТ від 19.08.2021: у паренхімі легень з'явилося багато вогнищевих утворень округлої форми 4-12 мм, а також окремі в S10 праворуч 13×8 мм, в S10 ліворуч 15×13 мм, в S3 12×7 мм. У печінці множинні гіподенсивні вогнища до 11 мм. На межі S8-S7 30×27 мм, S7 17×15 мм, S6 13×12 мм. У кістках скелета множинні звапнені вогнищеві утворення, нових утворень не виявлено. Клінічно: сильний кашель, загальна слабкість.

Аускультативно: в легенях жорстке везикулярне дихання. Лабораторно: без особливостей.

Електрокардіографія: ознаки гіпертрофії лівого шлуночка.

Головним завданням третьої лінії лікування у цьому випадку є забезпечення тривалого виживання та збереження якості життя.

Враховуючи фінансову токсичність лікування РМЗ, пацієнтку було включено у клінічне дослідження, де вона отримувала триплетну терапію (ендокринна терапія + інгібітори mTOR + CDK4/6).

3 31 серпня 2021 р. пацієнтка розпочала прийом рибоциклібу (**Кіскалі**) у дозі 600 мг/добу впродовж 3 тижнів у поєднанні з екемезаном у дозі 20 мг/добу постійно.

Серед побічних явищ відмічалися посилення кашлю, загальної слабкості, поява гіркоти у роті, біль у попереку та погіршення настрою.

Лабораторно: наприкінці першого курсу терапії було виявлено тромбоцитопенію 24×10^9 кл/л та нейтропенію $0,36 \times 10^9$ кл/л, які коригувались введенням рекомбінантного людського гранулоцитарного фактора.

3 8 жовтня продовжено лікування препаратом **Кіскалі** у дозі 400 мг/добу. Екемезан пацієнтка приймала безперервно впродовж лікування нейтропенії та тромбоцитопенії.

Контрольна КТ від 03.12.2021 засвідчила стабілізацію стану: кількість множинних утворень у легенях зменшилась, максимальний розмір становив до 10 мм, вогнища в S10 праворуч, в S3 парааортально, у печінці та кістках без динаміки, вогнища в S10 ліворуч 14×12 мм.

РМЗ є однією з найактуальніших проблем сучасної онкології, оскільки, за даними ВООЗ, у 2019 р. це захворювання посіло перше місце серед всіх злоякісних хвороб у світі. РМЗ займає перше місце в структурі захворюваності на рак і є другою за частотою причиною смерті від онкологічної патології серед жіночого населення України. Слід зауважити, що у 9-10% випадків РМЗ виявляють на IV стадії, а ще 15-16% — на III.

Головним завданням терапії метастатичного РМЗ є досягнення тривалої виживаності та збереження якості життя. Як відомо, на вибір тактики лікування впливають біологія пухлини, у тому числі експресія гормональних рецепторів і статус HER2. Відповідно до 5th ESO-ESMO International consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC5; 2020), рекомендується досліджувати пухлинну тканину на наявність мутацій *PIK3CA* і кров на наявність мутацій зародкової *BRCA*. Проте ці дослідження слід виконувати лише у тому випадку, якщо відповідні цільові агенти доступні та якщо тест має терапевтичні наслідки.

Що стосується діагностики вісцерального кризу, то згідно з консенсусом ABC5, наявності вісцеральних метастазів недостатньо для встановлення вісцерального кризу. Натомість про вісцеральний криз печінки свідчить дуже швидке підвищення рівня білірубіну (у понад 1,5 рази вище за верхню межу норми) за відсутності синдрому Жильбера або обструкції жовчних шляхів. Вісцеральний криз легень можна припустити при швидкому наростанні задишки у спокої, яка не купірується шляхом дренажу плеври.

Сьогодні розроблено багато можливих варіантів послідовності ендокринної терапії, які, зокрема, залежать від попереднього лікування та відповіді на нього, тяжкості пухлини та вибору пацієнта. Комбінація інгібіторів CDK4/6 з інгібіторами ароматази або конкурентними інгібіторами естрогенових рецепторів розглядається як альтернатива ендокринній монотерапії для лікування після другої лінії.

Ефективність рибоциклібу в лікуванні хворих з HR+/HER2-поширеним РМЗ була продемонстрована у дослідженні MONALEESA-2. У ньому порівнювали застосування комбінації рибоциклібу у дозі 600 мг/добу та летрозолу у дозі 2,5 мг/добу із монотерапією летрозолом 2,5 мг/добу (летрозол + плацебо). Згідно з отриманими результатами, додавання рибоциклібу дозволило збільшити ВБП до 25,3 міс, тоді як у контрольній групі цей показник дорівнював 16,0 міс (G.N. Hortobagyi et al., 2018). Медіана ЗВ сягала 33 міс у групі плацебо + летрозол, а у групі рибоциклібу досягнута не була. Варто зауважити, що ефективність рибоциклібу не залежала від локалізації метастазів і віку хворих (G.S. Sonke et al., 2018). Терапія препаратом **Кіскалі** (рибоциклібом) характеризувалася хорошою переносимістю, а також сприяла покращенню або збереженню якості життя пацієнтів (D.J. Slamon et al., 2019).

Таким чином, рибоцикліб характеризується прийнятним профілем безпеки, а більшість небажаних явищ виникають наприкінці лікування і легко піддаються корекції. Додавання рибоциклібу до інших стандартних терапевтичних засобів стало важливим варіантом подовження ВБП, ЗВ, покращення якості життя пацієнтів і подолання резистентності до ендокринної терапії.

Підготувала **Ольга Нестеровська**

Більше матеріалів тут:





сила змінити
лікування **ТКЛШ**

Рекомендований
для лікування дорослих
пацієнтів із **CD30+ ТКЛШ**,
що потребують системної
терапії¹



ТКЛШ: Т-клітинна лімфома шкіри.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу АДЦЕТРИС®.

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу АДЦЕТРИС®. Діюча речовина: брентуксимабу ведотин; 1 флакон містить 50 мг брентуксимабу ведотину; 1 мл розведеного розчину містить 5 мг брентуксимабу ведотину. **Лікарська форма.** Порошок для концентрату для розчину для інфузій. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби; інші антинеопластичні засоби; моноклональні антитіла. Брентуксимабу ведотин. Код АТХ L01X C12. **Показання:** Адцетрис® показаний для лікування дорослих пацієнтів з раніше нелікованою CD30-позитивною лімфомою Ходжкіна IV стадії у комбінації з доксорубіцином, вінбластином і дакарбазином (AVD). Адцетрис® показаний для лікування дорослих пацієнтів з CD30-позитивною лімфомою Ходжкіна за наявності підвищеного ризику рецидиву або прогресування захворювання після аутологічної трансплантації стовбурових клітин. Адцетрис® показаний для лікування дорослих пацієнтів з рецидивною або рефрактерною формою CD30-позитивної лімфому Ходжкіна: після аутологічної трансплантації стовбурових клітин; після принаймні двох попередніх ліній терапії, якщо аутологічна трансплантація стовбурових клітин або поліхіміотерапія не розглядається як лікувальна опція. Адцетрис® в комбінації з циклофосфамідом, доксорубіцином та преднізоном (CHP) показаний для лікування дорослих пацієнтів з раніше не лікованою системною анапластичною великоклітинною лімфомою (SALCL). Адцетрис® показаний для лікування дорослих пацієнтів з рецидивною або рефрактерною системною анапластичною великоклітинною лімфомою (SALCL). Адцетрис® показаний для лікування дорослих пацієнтів з CD30-позитивною Т-клітинною лімфомою шкіри після щонайменше 1 курсу попередньої системної терапії. **Протипоказання.** Гіперчутливість до активної речовини або інших компонентів препарату. Одночасне застосування брентуксимабу ведотину з блеоміцином призводить до розвитку легеневої токсичності. **Побічні реакції.** В об'єднаному наборі даних застосування препарату Адцетрис® у вигляді мототерапії в дослідженнях за участю пацієнтів з ЛХ, системною анапластичною великоклітинною лімфомою та Т - клітинною лімфомою шкіри (SG035-0003, SG035-0004, SGN35-005, SGN35-006, C25001 та C25007) найбільш поширеними побічними реакціями (≥ 10 %) були інфекції, периферична сенсорна нейропатія, нудота, втомлюваність, діарея, пірексія, інфекція верхніх дихальних шляхів, нейтропенія, висипання, кашель, блювання, артралгія, периферична моторна нейропатія, реакції пов'язані з інфузією, свербіж, запор, диспное, зниження маси тіла, міалгія, біль у животі, алопеція, анемія, стоматит, фебрильна нейтропенія, зниження апетиту, безсоння, біль у кістках, висип, задишка, біль у спині, інфекція верхніх дихальних шляхів, запаморочення. **При монотерапії:** інфекція, інфекція верхніх дихальних шляхів, оперізуючий герпес, пневмонія, простий герпес, кандидоз ротової порожнини, нейтропенія, анемія, тромбоцитопенія, гіперглікемія, периферична сенсорна нейропатія, периферична моторна нейропатія, запаморочення, кашель, задишка, нудота, діарея, блювання, закріп, біль у животі, підвищення рівнів аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази (АЛТ/АСТ), висипання, свербіж, алопеція, артралгія, міалгія, біль у спині, втомлюваність, пірексія, реакції, пов'язані з інфузією, озноб, зменшення маси тіла. **При комбінованій терапії:** інфекція, інфекція верхніх дихальних шляхів, пневмонія, кандидоз ротової порожнини, сепсис, септичний шок, перізуючий герпес, анемія, нейтропенія, фебрильна нейтропенія, тромбоцитопенія, зниження

апетиту, гіперглікемія, безсоння, периферична сенсорна нейропатія, периферична моторна нейропатія, запаморочення, кашель, задишка, нудота, діарея, блювання, запор, біль у животі, стоматит, підвищення рівнів аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази (АЛТ/АСТ), висипання, свербіж, алопеція, кістковий біль, артралгія, міалгія, біль у спині, втомлюваність, пірексія, реакції, пов'язані з інфузією, озноб, зменшення маси тіла. **Фармакологічні властивості. Механізм дії.** Брентуксимабу ведотин являє собою кон'югат антитіл з лікарським засобом, який доставляє антинеопластичного агента до CD30-позитивних пухлинних клітин, що призводить до їх апоптотичної загибелі. Результати доклінічних досліджень свідчать, що біологічна активність брентуксимабу ведотину є результатом багатоступінчастого процесу. Зв'язування кон'югата з рецептором CD30 на оболонці клітини призводить до інтерналізації комплексу кон'югат-білок CD30 (ADCCD30), який переміщується у лізосомний відділ клітини. Всередині клітини у процесі протеолітичного розщеплення виділяється монометил ауристатин Е (ММАЕ) – єдина активна сполука. Зв'язування ММАЕ з тубуліном призводить до розриву мікротубулярної сітки всередині клітини, індукуює зупинку клітинного циклу та спричинює апоптоз (загибель) CD30-позитивної пухлинної клітини. При класичній лімфомі Ходжкіна (ЛХ), системній анапластичній великоклітинній лімфомі та підтипах шкірної Т-клітинної лімфому (включаючи грибоподібний мікоз та первинну анапластичну великоклітинну лімфому шкіри) на поверхні пухлинних клітин експресується антиген CD30. Експресія не залежить від стадії хвороби, лінії терапії або трансплантаційного статусу. Внаслідок цього CD30 є мішенню для терапевтичного втручання. Через направлений на CD30 механізм дії брентуксимабу ведотин здатний долати резистентність до хіміотерапії, оскільки CD30 постійно експресується у пацієнтів, рефрактерних до багатокомпонентної хіміотерапії, незалежно від попереднього трансплантаційного статусу. Направлений на CD30 механізм дії брентуксимабу ведотину, постійна експресія CD30 при класичній ЛХ, системній анапластичній великоклітинній лімфомі та CD30-позитивній шкірній Т-клітинній лімфомі, терапевтичні характеристики та клінічні дані щодо CD30- позитивних злоякісних захворювань після застосування кількох ліній терапії забезпечують біологічне підґрунтя для застосування даного лікарського засобу пацієнтам з рецидивною та рефрактерною формою класичної ЛХ та системної анапластичної великоклітинної лімфому, з попередньою аутологічною трансплантацією стовбурових клітин або без такої. Не виключається і роль інших функцій, асоційованих з антитілом, в механізмі дії. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі 2-8 °С в оригінальній упаковці. Не заморозувати. Зберігати в недоступному для дітей місці! **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Такеда Австрія ГмбХ, Австрія/Takeda Austria GmbH, Austria. **Р. П. МОЗ України №** UA/13286/01/01 від 04.10.2018 року. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників для публікації в спеціалізованих виданнях, що призначені для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище, або про скаргу на якість препарату, Ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за телефоном (044) 390 0909. ТОВ «Такеда Україна»: 03110, м. Київ, вул. Солом'янська, 11, тел.: (044) 390 0909; www.takeda.ua

T-клітинні лімфоми шкіри: особливості патоморфологічної діагностики, лікування основних клінічних форм і вибір тактики ведення пацієнтів

22-23 квітня відбулась онлайн-конференція «Київські дерматологічні дні», яка роками об'єднує лікарів дерматоонкологічного, алергологічного та суміжних профілів і дає змогу отримати найактуальнішу науково-медичну інформацію, обмінятися інноваційними ідеями і досвідом. У рамках заходу, зокрема, було висвітлено сучасні можливості діагностики T-клітинних лімфом шкіри (ТКЛШ) та ведення пацієнтів із ними.



Лікар-дерматопатолог Медичної лабораторії CSD (м. Київ) Антоніна В'ячеславівна Калмикова звернула увагу слухачів на особливості патоморфологічної діагностики лімфом шкіри та представила клінічні випадки з власної практики.

— Периферичні T-клітинні лімфоми (ТКЛ) — це гетерогенна група злоякісних пухлин, які становлять близько 10% випадків усіх неходжкінських лімфом. За класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я (2016) розрізняють 29 варіантів периферичних ТКЛ, які мають різні молекулярні та генетичні особливості (K. Saleh et al., 2021). Варто зауважити, що незалежно від локалізації майже всі периферичні ТКЛ можуть уражати шкіру. При цьому найпоширенішими їх формами є грибоподібний мікоз (ГМ), синдром Сезарі (СС) і CD30+ лімфопроліферативні захворювання. За клінічним перебігом ТКЛ умовно поділяють на індолентні (ГМ і анапластична великоклітинна лімфома) й агресивні (СС). Особливістю агресивних форм лімфом є частий розвиток рефрактерності до хіміотерапії першої лінії та рецидивів після хорошої початкової відповіді на лікування. Враховуючи постійний розвиток молекулярної та імуногістохімічної діагностики, часто доводиться рекласифікувати лімфоми, зокрема ті, які раніше належали до групи периферичних ТКЛ, неспецифікованим іншим типом. Так, сьогодні виділяють окремий спектр ТКЛ із клітин фолікулярних хелперів, перебіг яких може трансформуватися з індолентного в агресивний, а клітини можуть імітувати В-клітинні неоплазії.

Доповідка наголосила на важливості вибору правильного місця взяття матеріалу для дослідження та клініко-патоморфологічної кореляції у встановленні діагнозу.

Клінічний випадок 1

Пацієнт, 1966 р.н. Звернувся у клініку зі скаргами на одне новоутворення на стегні.

Було встановлено клінічний діагноз рак шкіри правого стегна. З анамнезу відомо, що при першій біопсії взяття матеріалу здійснювали із поверхневих ділянок пухлини, а результати гістологічного дослідження були інтерпретовані як плоскоклітинна карцинома. Згодом захворювання прогресувало з утворенням множинних вузлів по всій поверхні шкіри. Було запідозрено панікулітоподібний процес і проведено повторну біопсію. Згідно з отриманим висновком повторного патоморфологічного дослідження, морфологічна картина й імунофенотип клітин пухлини найбільш відповідали T-гамма-дельтаклітинній лімфомі шкіри. Через швидке прогресування та рефрактерність до лікування прогноз при цьому типі пухлин несприятливий. Тому вкрай необхідним є швидкий початок поліхіміотерапії.

Що стосується первинних шкірних CD30+ лімфопроліферативних захворювань, то до цієї групи належать первинна шкірна анапластична великоклітинна лімфома, лімфоматозний папульоз і пограничні стани. Диференційна діагностика CD30+ лімфопроліферативних захворювань передбачає виключення системних ТКЛ, доброякісних пухлин і непухлинної патології, які можуть експресувати CD30. Слід пам'ятати про можливість розвитку T-клітинних псевдолімфом унаслідок прийому окремих лікарських засобів (амлодипін, карбамазепін, цефуроксим і валсартан). Важливим є виключення ГМ, оскільки первинна шкірна анапластична лімфома може бути морфологічно ідентичною великоклітинній трансформації ГМ. Прогноз при первинних шкірних CD30+ лімфопроліферативних захворюваннях загалом сприятливий, а 10-річна загальна виживаність становить 85%. Натомість виживаність пацієнтів

із великоклітинною трансформацією ГМ є нижчою, а перебіг агресивнішим.

Клінічний випадок 2

Пацієнт, 1961 р.н. Звернувся у клініку зі скаргами на виразку на руці.

Патоморфологічний висновок: морфологічна картина та імунофенотип клітин пухлини дозволяють віднести захворювання до групи CD30+ лімфопроліферативних і найбільш відповідають CD30+ великоклітинній анапластичній лімфомі (ALK-негативній). Після виключення вторинного ураження шкіри системною ALK-негативною CD30+ анапластичною великоклітинною лімфомою було встановлено діагноз CD30+ лімфопроліферативне захворювання; CD30+ великоклітинна анапластична лімфома шкіри, первинна, шкірна.

Важливе значення у терапії прогресуючих CD30+ ТКЛШ має таргетна терапія, представником якої є брентуксимабу ведотин (**Адцетрис**[®]). Брентуксимабу ведотин — кон'югат антитіла з лікарським засобом, який доставляє антинеопластичний агент до CD30+ пухлинних клітин, що призводить до розриву мікротубулярної сітки всередині клітини, індукує зупинку клітинного циклу та спричинює апоптоз CD30+ пухлинних клітин.



Про персоналізоване ведення основних клінічних форм ТКЛШ розповів директор Клініки персоналізованої медицини EuroDerm (м. Київ), співзасновник Medical Knowledge Hub, лікар-дерматовенеролог, онкохірург **Богдан Вікторович Литвиненко**.

— ТКЛШ — це група рідкісних неходжкінських лімфом, які характеризуються початковою локалізацією злоякісних T-лімфоцитів у шкірі. Однією із форм первинної епідермотропної ТКЛШ є ГМ, якому властива проліферація дрібних і середніх T-лімфоцитів та який супроводжується поетапним розвитком клінічних проявів у вигляді плям, бляшок і вузлів.

ГМ становить 1% всіх неходжкінських лімфом, 50% всіх лімфом шкіри та 65% ТКЛШ. Захворюваність на ГМ у світі дорівнює 6-8 на 1 млн населення та регулярно зростає.

Хоча причина патології до кінця не з'ясована, сучасні гіпотези свідчать на користь генетичних та епігенетичних розладів. Зокрема, аналіз секвенування цілого екзому на зразках із ГМ і СС показав, що порівняно з контролем найчастіше мутованими генами-супресорами пухлин є *MLL3* та *TP53*. Окрім цього, часто виявляють точкові мутації та збільшення копії *TNFRSF1B*, що кодує рецептор фактора некрозу пухлини 2 (*TNFR2*), який експресується у зрілих T-клітинах і регулює сигнальні шляхи, пов'язані з виживанням і проліферацією T-клітин.

Згідно із класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я та Європейської організації з вивчення та лікування онкологічних захворювань (EORTC, 2008), виділяють дві великі групи лімфом — T- та В-клітинні лімфоми шкіри.

Що стосується клінічних проявів, то типовим для ГМ є прогресування висипу від плям до бляшок і пухлиноподібних утворень. Середній час від появи перших ознак захворювання до його діагностики становить 4-6 років, але може варіювати від декількох місяців до 50 років. При цьому до встановлення діагнозу пацієнти зазвичай мають в анамнезі неспецифічну екзему або псоріатиформний дерматит із неспецифічними гістологічними характеристиками.

У разі звернення пацієнта із підозрою на ТКЛШ насамперед необхідно провести повне медичне обстеження із визначенням типу ураження шкіри, пальпацією лімфатичних

вузлів та ідентифікацією будь-якої органомегалії. Золотим стандартом діагностики ТКЛШ залишається біопсія шкіри із подальшим імунофенотипуванням. При цьому важливе значення має вибір місця взяття матеріалу. Так, за умови виконання лише однієї біопсії необхідно попередньо визначити найбільш уражену ділянку. Останнім часом набуває поширення метод оцінки клональності перебудови гена *TCR*, який, втім, залишається дорогим, що обмежує його застосування. Окрім цього, алгоритм діагностики ТКЛШ передбачає проведення клінічного та біохімічного дослідження крові, аналіз кількості аномальних лімфоцитів із визначенням абсолютної кількості клітин СС та/або точної цитометрії, рентгенографічного дослідження органів грудної клітки, черевної порожнини та малого таза. Екскізіяна біопсія лімфатичних вузлів рекомендована пацієнтам із вузлом >1,5 см у діаметрі та/або у разі твердої, неоднорідної, кластерної чи фіксованої консистенції.

На ранніх стадіях захворювання (ІА-ІІА) перша лінія лікування полягає у призначенні топічних кортикостероїдів, вузькоспектрової фототерапії ультрафіолетовими променями типу В, PUVA-терапії, топічного мехлоретаміну та локальної променевої терапії. В окремих випадках при мінімальній кількості елементів висипу, відсутності скарг та прогресування може розглядатись вибіркова тактика. На другому етапі терапії рекомендовано застосовувати комбіноване лікування із включенням ретиноїдів, інтерферону-α та загальну променеву терапію електронним пучком. Перша лінія терапії при пізніх стадіях включає системні імуномодулятори й індуктори апоптозу, однокомпонентну хіміотерапію гемцитабіном, пегільованим доксорубіцином тощо, поліхіміо- та таргетну терапію, а за необхідності — трансплантацію кісткового мозку.

Брентуксимабу ведотин (**Адцетрис**[®]) — кон'югат моноклонального антитіла проти CD30+ клітин та монометилу ауритатину Е (ММАЕ). Брентуксимабу ведотин доставляє потужний антипухлинний агент ММАЕ у CD30+ клітини через молекулу, прикріплену до моноклонального антитіла проти CD30+. Препарат вводять шляхом 30-хвилинної внутрішньовенної інфузії 1 раз на 3 тижні.

Ефективність і безпека препарату **Адцетрис**[®] підтверджені у відкритому міжнародному рандомізованому клінічному дослідженні ІІІ фази ALCANZA, яке проводилося у 52 дослідницьких центрах 13 країн і включало 131 пацієнта з рецидивуючим або рефрактерним перебігом CD30+ ГМ та первинними CD30+ лімфомами шкіри. Пацієнти отримували брентуксимабу ведотин внутрішньовенно у дозі 1,8 мг/кг маси тіла 1 раз на 3 тижні (до 16 циклів) або препарат за вибором лікаря — метотрексат чи бексаротен перорально. Лікування тривало до прогресування захворювання або виникнення неприйнятної токсичності. При медіані спостереження 22,9 міс частота об'єктивної відповіді, що тривала принаймні 4 міс (ЧОВ4), значно відрізнялася на користь групи брентуксимабу ведотину порівняно з групою препарату за вибором лікаря (56,3 проти 12,5%), а середня тривалість лікування склала 12 циклів (приблизно 9 міс; Н.М. Prince et al., 2017). Застосування **Адцетрис**[®] сприяло збільшенню виживаності без прогресування на 13,2 міс. Так, медіана виживаності без прогресування склала 16,7 міс у групі брентуксимабу ведотину проти 3,5 міс у групі препарату за вибором лікаря.

Б.В. Литвиненко поділився власним клінічним досвідом застосування препарату **Адцетрис**[®].

Клінічний випадок 3

Пацієнтка, 1985 р.н.

Діагноз: T-клітинна лімфома шкіри з великоклітинною трансформацією у CD30+ ТКЛ. Рефрактерний перебіг.

В анамнезі — застосування множинних курсів PUVA, системних кортикостероїдів і цитостатиків. Після морфологічної верифікації та імуногістохімічного профілювання була обрана стратегія з використанням системної терапії препаратом **Адцетрис**[®]. Після повного курсу лікування було отримано відносно швидкий і тривалий клінічний ефект і досягнуто повної ремісії.

Підготувала **Ольга Гуйванюк**

C-APROM-UA/ADCE/0058



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

Найкраще з ASCO-2022

3-7 червня



Після дворічного віртуального формату традиційна конференція Американського товариства клінічної онкології (American Society of Clinical Oncology, ASCO), яка вважається найважливішою щорічною подією в галузі онкології, відбулася врешті у змішаному форматі. Понад 30 тисяч учасників зібралися у залах величезного конгресового центру в Чикаго, а ще 11,5 тисячі зареєструвалися для віртуальної участі (зазначимо, що участь офлайн «стимулювали» меншим

внеском). Президенти ASCO переобираються щороку. Актуальний президент товариства Everett Vokes у своєму зверненні закликав онкологів усього світу підтримати колег із України та їхніх пацієнтів, проілюструвавши свої слова фотографіями з Національного інституту раку під час атак агресора на Київ.

Для конференцій ASCO, які проводяться з 1964 р., визначилася своєрідна ієрархія доповідей, яку надають авторитетні експерти. Найвизначніші, за їх оцінкою, досягнення презентуються на Президентському симпозиумі (цього року таких доповідей було 4). Про суттєві кроки повідомляють у формі усних презентацій на пленарних засіданнях за основними типами злоякісних пухлин та їх лікуванням, причому чим менший номер презентацій, тим суттєвіші результати. Умовою є повідомлення лише нових даних, які не повинні бути оприлюднені до конференції. У цій статті зупинимось головним чином на тих доповідях, де аналізувалися вже зареєстровані в Україні препарати. Крім того, деякі фундаментальні і дуже перспективні вже у найближчому майбутньому речі проілюстровані дослідженнями препаратів, які сьогодні ще не зареєстровані в Україні.

Метастатичний колоректальний рак

Лікування неоперабельного метастатичного колоректального раку (мКРР) — це комплексна стратегія, що включає кілька ліній терапії, підтримувальну, рятувальну операцію та періоди без лікування.

Президентський симпозиум відкривався доповіддю про результати рандомізованого дослідження PARADIGM, в якому при мКРР із диким типом генів *RAS* (WT *RAS*) порівнювали хіміотерапію (ХТ) режимом mFOLFOX6 у комбінації з різними типами таргетної терапії — анти-EGFR (панітумумаб) порівняно з анти-VEGF (бевацизумаб). Раніше з'ясовано, що додавання анти-EGFR або анти-VEGF-антитіл до ХТ 1-ї лінії подовжує загальну виживаність (ЗВ) пацієнтів із мКРР. У двох дослідженнях ретроспективний аналіз при мКРР без мутацій генів *RAS* показав непереконаливі результати порівняння ефективності антитіл проти EGFR (зокрема цетуксимабу) і VEGF: в американському дослідженні CALGB/SWOG 80405 ЗВ була схожа у цетуксимабу і бевацизумабу, тоді як в європейському FIRE-3 ЗВ при застосуванні цетуксимабу була кращою, ніж у бевацизумабу. Крім того, раніше встановили, що користь від додавання до ХТ антитіла проти EGFR більша у пацієнтів із WT *RAS* та первинною пухлиною, що виникає з лівої частини товстої (у тому числі прямої) кишки. PARADIGM — це перше дослідження фази III, де порівнювали панітумумаб із бевацизумабом + ХТ у 1-й лінії в пацієнтів із WT *RAS* та лівобічним мКРР.

Випробування досягло своєї основної кінцевої точки — доведено, що додавання панітумумабу проти бевацизумабу до mFOLFOX6 у 1-й лінії терапії мКРР продемонструвало кращу ЗВ — 37,9 проти 34,3 міс (відношення ризиків — ВР — 0,82). Відзначимо цікавий феномен у цьому дослідженні — виживаність без прогресування (ВБП) була однаковою в групах панітумумабу та бевацизумабу (+ mFOLFOX6) — 13,7 проти 13,2 міс. Це пояснюють тим, що панітумумаб (як цетуксимаб у дослідженні FIRE-3) дає більшу глибину регресії пухлинного процесу — медіана 59,4 проти 43,6%. Як наслідок, пухлинні процеси з більшою регресією тривають довше до критичного обсягу (тобто до смерті пацієнта). Дослідники дійшли висновку, що для пацієнтів із WT *RAS* та лівобічним мКРР анти-EGFR (панітумумаб) + mFOLFOX6 є оптимальним варіантом 1-ї лінії (Takayuki Yoshino та ін. Abstr. LBA1).

На цьогорічній конференції ASCO було ще кілька доповідей, присвячених лікуванню мКРР із WT *RAS*. У дослідженні фази II IMPROVE ставили питання доцільності «канікул» при анти-EGFR-терапії вже під час 1-ї лінії терапії. Виходили з того, що спричинена лікуванням токсичність і розвиток резистентності обмежують доцільність безперервного застосування анти-EGFR (зокрема панітумумабу). При застосуванні комбінації FOLFIRI + анти-EGFR препарату максимальна глибина

ефекту спостерігається через 4 міс, подальше лікування ефекту не додає, а лише підвищує токсичність. Разом з тим експериментально встановлено, що резистентні до анти-EGFR клони динамічно адаптуються до лікування, зростаючи під час анти-EGFR-терапії, а при її припиненні кількість резистентних клонів зменшується. Отримано багато даних про можливість повторного застосування (так званий rechallenge) анти-EGFR-препаратів у пізніх лініях лікування. У дослідженні IMPROVE порівнювали класичний режим — FOLFIRI + панітумумаб до прогресування хвороби і експериментальний — 8 інфузій FOLFIRI + панітумумаб, а потім перерва до прогресування (обстеження кожні 8 тижнів) і відновлення попереднього лікування — знову 8 інфузій (або до прогресування). Первинна кінцева точка дослідження була досягнута за допомогою переривчастої стратегії FOLFIRI + панітумумаб, що призвела до тривалішої ВБП (17,1 проти 13,2 міс при класичному безперервному режимі) зі зниженою шкірною токсичністю. Ці дані заслуговують на подальше вивчення у дослідженні фази II. Дані щодо ЗВ поки що незрілі. Автори вважають, що додаткова цінність такої переривчастої тактики під час пандемії COVID-19 у тому, що це зменшує частоту відвідування клініки (Antonio Avallone та ін. Abstr. 3503). В Україні ж це важливо з огляду на реалії російсько-української війни.

Інше питання задали у дослідженні FIRE-4. Чи має переваги перехід на підтримувальну терапію з цетуксимабу на бевацизумаб (знову 1-ша лінія лікування мКРР із WT *RAS*)? З'ясували, що перехід з FOLFIRI + цетуксимаб на підтримувальну терапію 5-FU + бевацизумаб не покращив показники ВБП (11,3 проти 10,7 міс), об'єктивну відповідь, ЗВ (31,1 проти 32,5 міс) порівняно з продовженням застосування цетуксимабу. Результати свідчать про те, що підтримка раннього переходу з цетуксимабу на бевацизумаб неефективна для відтермінування прогресування захворювання під час таргетної терапії. FIRE-4 підтверджує ефективність комбінації FOLFIRI + цетуксимаб як терапії 1-ї лінії у хворих на мКРР без мутацій *RAS* (Sebastian Stintzing та ін. Abstr. 3519).

При мКРР із *RAS* і *BRAF* дикого типу у 1-й лінії терапії типово застосовують дублети ХТ (FOLFOX, FOLFIRI) з анти-EGFR моноклональними антитілами (цетуксимаб, панітумумаб). Раніше в кількох дослідженнях оцінювали інтенсивнішу триплетну ХТ у режимі FOLFOXIRI + анти-EGFR. Повідомлялося про високі показники відповіді та перехід до резектабельності, але токсичність щодо шлунково-кишкового тракту була поширеною, що часто вимагало зміни доз FOLFOXIRI. У дослідженні TRIPLETE з'ясували, чи доцільно інтенсифікувати ХТ при мКРР без мутацій *RAS* та *BRAF*. Первинної кінцевої точки не досягнуто: інтенсифікація ХТ 1-ї лінії за допомогою режиму mFOLFOXIRI не покращувала ефективності порівняно з mFOLFOX6, коли обидва застосовувалися в комбінації з панітумумабом (рис. 1). Загальний ефект становив 73 проти 76% (p=0,526). Крім того, не було відмінностей між групами для раннього зменшення розмірів пухлини, глибини відповіді, частоти резекції R0 та ВБП. Дані ЗВ поки що незрілі. При застосуванні mFOLFOXIRI показники частоти виникнення будь-яких побічних явищ 3/4 ступеня були вищими, особливо діареї та нейтропенії. Загальний ефект у контрольній групі вищий, ніж очікувалося, виходячи з нульової гіпотези (76 проти 60%), можливо, через відбір пацієнтів відповідно до первинної локалізації пухлини та високої поширеності лівобічних пухлин (88%). Дослідники вважають, що mFOLFOXIRI + панітумумаб не слід рекомендувати як терапію 1-ї лінії при мКРР без мутацій *RAS* та *BRAF* (Chiara Cremolini та ін. Abstr. LBA3505).



Я.В. Шпарик

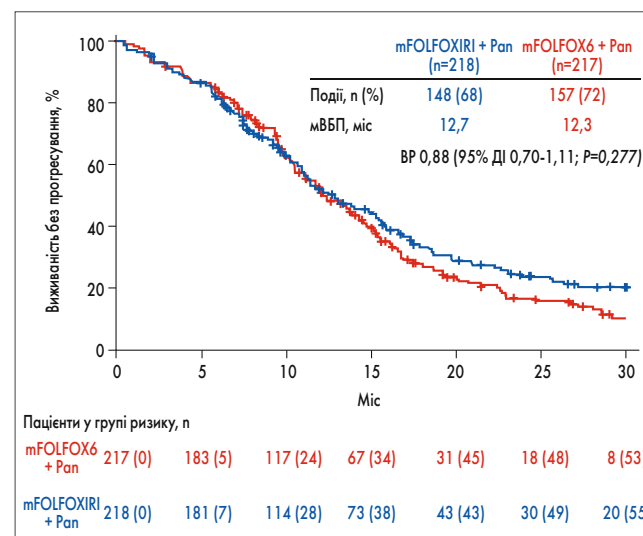


Рис. 1. TRIPLETE: виживаність без прогресування

У дослідженні STRATEGIC-1 визначали оптимальну послідовність режимів терапії при мКРР без мутацій *KRAS/NRAS/BRAF*. Зауважимо, що це перше рандомізоване дослідження фази III з такою метою. У групі А застосовували FOLFIRI + цетуксимаб, а потім mFOLFOX6 + бевацизумаб, у групі В — mFOLFOX7 (OPTIMOX) + бевацизумаб, потім FOLFIRI + бевацизумаб, а згодом анти-EGFR ± іринотекан. Метою було довести, що застосована у групі В стратегія є кращою щодо тривалості контролю над хворобою (DDC) порівняно зі стратегією групи А. Після медіанного спостереження тривалістю 51,2 міс медіана ВБП після терапії 1-ї лінії склала 11,7 проти 11,9 міс, після 2-ї лінії — 7,3 проти 6,2 міс, а медіана ЗВ — 37,8 проти 34,4 міс (ВР 1,26). Таким чином, стратегія лікування, починаючи з FOLFIRI + цетуксимаб, а потім з mFOLFOX6 + бевацизумаб, призвела до вищих показників відповіді та тенденції до кращої медіани ЗВ, що перевищує 3 роки. На думку дослідників, ці висновки можуть доповнити наше розуміння послідовності лікування при мКРР (Benoist Chibaudel та ін. Abstr. 3504).

Ранні стадії колоректального раку

Відомо, що стандартним хірургічним лікуванням раку прямої кишки (РПК) вище Т1 є тотальне мезоректальне висічення (ТМЕ), але воно пов'язане із хірургічними ускладненнями та порушенням якості життя. Крім того, при застосуванні ТМЕ при ранніх стадіях РПК (Т2, Т3, N0, M0) спостерігається відносно висока частота місцевих рецидивів. Початкові повідомлення про передопераційну хіміопроменеву терапію (ХПТ) разом із трансанальною ендоскопічною мікрохірургією (ТЕМ) показали зменшення частоти локальних рецидивів. У дослідженні TAU-ТЕМ застосування ХПТ, а потім ТЕМ дає високі показники повної патологічної відповіді (45,3%) із низькою кількістю ускладнень. Післяопераційні ускладнення та госпіталізація значно нижчі в групі ХПТ + ТЕМ. Чекаємо подальших онкологічних результатів (виживаність) цього рандомізованого дослідження (Xavier Serra-Aracil та ін. Abstr. 3501).

Подібна стратегія порівнювалася у дослідженні фази II STAR-TREC, яке проводилося в трьох країнах (Великобританія, Нідерланди і Данія). Рандомізовано 120 хворих із Т1-Т3bN0 РПК за 2 роки. Органозберігаюча операція проведена 60% пацієнтів експериментальної групи (у 47,5% не було потреби в операції, у 12,5% проведено локальне втручання). Стома у 12,5% при органозберігаючій тактиці і 27,5% після ТМЕ. Виживаність без ознак хвороби (DFS) через 24 міс — 75,1% при органозберігаючій

тактиці і 91,2% після ТМЕ. Автори роблять висновок, що доцільні рандомізовані дослідження (Simon Parkinson Bach та ін. Abstr. 3502).

Ад'ювантна ХТ є рекомендованим стандартним лікуванням після резекції при ІІ стадії та при ІІ стадії з факторами високого ризику, але рецидив захворювання залишається поширеним. Періопераційна ХТ виявилася ефективною при деяких пухлинах, але дотепер не при раку товстої кишки. У дослідженні OPTICAL (проводилося тільки в Китаї) вивчалася доцільність неоад'ювантної терапії при Т3-Т4 раку товстої кишки. У пацієнтів із місцево-поширеним раком товстої кишки періопераційна ХТ mFOLFOX6 або CAPOX збільшувала ймовірність зниження стадії Т (у тому числі pCR=7%), але не покращувала ЗВ без захворювання порівняно зі стандартним лікуванням. У жінок результати були кращими (Huabin Hu та ін. Abstr. 3500).

У дослідженні CAIRO5 з'ясовували, чи інтенсифікація передопераційної ХТ поліпшує резектабельність при метастазах колоректального раку у печінці. Це було перше проспективне дослідження, яке оцінювало режими системної індукції у пацієнтів із первинно неоперабельними (за оцінкою експертної групи) метастазами лише в печінці і правобічними та/або RAS/BRAFV600E-мутуваними первинними пухлинами. З'ясувалося, що триплетна ХТ + бевацизумаб пов'язана з покращенням ефективності порівняно з ХТ дублетом + бевацизумаб (у тому числі щодо ВБП, загального ефекту та частоти резекції R0/1 з або без абляції). Триплетна ХТ + бевацизумаб була пов'язана з підвищеною, але контролюваною токсичністю. Це дослідження продемонструвало доцільність використання експертної групи з оцінки операбельності печінкових метастазів, що збільшило кількість пацієнтів, які мають право на місцеве, потенційно курабельне лікування (Cornelis J.A. Punt та ін. Abstr. LBA3506).

У дослідженні SYNCHRONOUS з'ясовували, чи первинна резекція пухлини поліпшує виживаність при мКРР. Відомо, що системна ХТ покращує виживання пацієнтів із мКРР, які не є кандидатами на радикальну терапію. Однак залишається нез'ясованим, чи первинна резекція пухлини перед паліативною ХТ поліпшує виживаність цих пацієнтів. Резекція первинної пухлини перед ХТ у цьому дослідженні не подовжувала ЗВ у пацієнтів із вперше діагностованим мКРР та синхронними неоперабельними метастазами (Nuh N. Rahbari та ін. Abstr. LBA3507).

Одне з найголовніших, на думку експертів ASCO, повідомлень на цьогорічній конференції стосувалося застосування ІТ фактично в якості радикального лікування при РПК. Неоад'ювантна ХТ та опромінення з подальшою хірургічною резекцією прямої кишки є стандартним методом лікування місцево поширеного раку цього органа. Приблизно 5-10% РПК характеризуються мікросателітною нестабільністю (MSI). Ці пухлини погано реагують на стандартні схеми ХТ, включаючи неоад'ювантну ХТ при місцево поширеному РПК. Блокада імунних контрольних точок сама по собі є високоефективною у 1-й лінії терапії для хворих на мКРР із MSI з частотою об'єктивної відповіді 33-55%, клінічно значущою тривалістю відповіді і тривалою ЗВ. Виходячи з переваг, які спостерігаються в контексті метастатичного захворювання, припустили, що блокада PD-1 може бути корисною

при локально поширеному РПК із MSI. У дослідженні фази ІІ оцінювали ефект неоад'ювантного лікування до-старлімабом (моноклональне антитіло проти PD-1). Його призначали кожні 3 тижні протягом 6 міс пацієнтам із РПК ІІ або ІІІ стадії з MSI. Після цього у разі потреби проводилася стандартна ХПТ та хірургічне втручання. Пацієнти, в яких була клінічна повна відповідь після завершення лікування достарлімабом, обходилися без ХПТ та хірургічного втручання.

Загалом 14 пацієнтів завершили лікування достарлімабом і пройшли принаймні 6 міс спостереження. В усіх (!) випадках доведена повна клінічна відповідь, без ознак пухлини на МРТ, FDG-ПЕТ, при ендоскопічному обстеженні, пальцевому ректальному дослідженні або біопсії. На момент підбиття підсумків у жодного пацієнта не було потреби у ХПТ чи хірургічному втручанні. Не було випадків прогресування або рецидиву під час спостереження (діапазон від 6 до 25 міс). Передбачається, що ці результати можуть кардинально змінити підходи до лікування, уникнення складних наслідків опромінення і/або операції принаймні в невеликій частині хворих на РПК (Andrea Cercek та ін. Abstr. LBA5).

У дискусії, однак, вказувалося на недоліки цього дослідження. Воно проводилося в єдиній установі (хай навіть одному з найкращих онкологічних центрів світу — Memorial Sloan Kettering Cancer Center у Нью-Йорку), тоді як дослідження повинні бути багатоцентровими. Набрали лише 18 хворих за 29 (!) міс. У майбутніх рандомізованих дослідженнях очікують високого рівня відмов від стандартного лікування (і застосування ІТ off-protocol). Залишається багато невідомого: що робити при відновленні росту пухлини, якою повинна бути тривалість ІТ, чи є якісь додаткові (крім MSI) біомаркери, чи можна запобігти розвитку інших пухлин при синдромі Лінча, який часто супроводжується новоутвореннями з MSI і 20% таких хворих мають пухлини інших органів.

Шлунково-кишковий тракт

Комбінація FLOT (флуороурацил + лейковорин + оксалиплатин + доцетаксел — 4 інфузії до операції та 4 після) упродовж останніх років стала загальновизнаним стандартом періопераційного лікування резектабельної аденокарциноми шлунка або шлунково-стравохідного з'єднання. У рандомізованому дослідженні фази ІІb DANTE (295 пацієнтів із резектабельною аденокарциномою шлунка та шлунково-стравохідного з'єднання клінічних стадій $\geq T2$ та/або N+) оцінювали роль ІТ атезолізумабом у комбінації з FLOT. Передопераційні цикли FLOT були завершені у 93% пацієнтів і післяопераційні цикли — у 43% пацієнтів, без різниці між групами лікування. Додавання атезолізумабу до передопераційної ХТ призвело до підвищення частки хворих із повною патологічною відповіддю, тобто частки хворих із pT0 (23 проти 15%) та pN0 (68 проти 54%). Ймовірність значної регресії була тим вищою, чим вища експресія PD-L1, або при наявності MSI. Тепер чекаємо, чи перетвориться це на кращу безрецидивну виживаність, що і є головною метою цього дослідження (Salah-Eddin Al-Batran та ін. Abstr. 4003).

ХТ є стандартом лікування при неоперабельному місцево-поширеному раку підшлункової залози. У дослідженні CONKO-007 (525 хворих) вивчалася роль ХТ упродовж 3 міс і при відсутності прогресування (це зафіксовано у 336 хворих) проводилася рандомізація — продовження

ХТ або проведення ХПТ ще 3 міс. Потім виконувалося оперативне втручання (було можливим у 122 пацієнтів). З'ясувалося, що додавання до ХТ ще й променевої терапії дещо поліпшує хірургічні результати, зокрема, можливість проведення резекції R0, а це робить сприятливішим прогноз щодо ЗВ у таких пацієнтів. Однак в усій когорті цей вплив на резектабельність не призвів до статистично значущої користі щодо ВБП і ЗВ (Rainer Fietkau та ін. Abstr. 4008).

Пацієнти з поширеними нейроендокринними пухлинами (НЕП) підшлункової залози мають мало варіантів лікування, які дають об'єктивну відповідь пухлини. Ретроспективні та невеликі проспективні дослідження свідчать про те, що комбінація капецитабіну та темозоломіду пов'язана з високим рівнем відповіді та відносно довгою ВБП. У рандомізованому дослідженні фази ІІ E2211 порівнювали темозоломід (200 мг/м² перорально 1 р/добу 1-5 днів) із капецитабіном/темозоломідом (капецитабін 750 мг/м² перорально 2 р/добу у дні 1-14; темозоломід 200 мг/м² перорально 1 р/день у дні 10-14) у пацієнтів із поширеними НЕП підшлункової залози. Під час запланованого проміжного аналізу медіана ВБП становила 14,4 міс для темозоломіду проти 22,7 міс для капецитабіну/темозоломіду (ВР 0,58), а медіана ЗВ — 53,8 і 58,7 міс відповідно (ВР 0,82). Таким чином, E2211 є першим проспективним рандомізованим дослідженням капецитабіну/темозоломіду і показує найтривалішу дотепер зареєстровану ВБП та найвищий рівень відповіді при НЕП підшлункової залози. Дефіцит MGMT був пов'язаний із більшими шансами на об'єктивну відповідь (P.L. Kunz та ін. Abstr. 4004).

Прогноз для пацієнтів із прогресією на ХТ при низькодиференційованій позалегеневій нейроендокринній карциномі (PD-EP-NEC) несприятливий. Визнаним лікуванням 1-ї лінії для запущеного захворювання є ХТ на основі етопозиду/платини. Дотепер немає стандартного лікування 2-ї лінії. У дослідженні NET-02 комбінація ліпосомального іринотекану з флуороурацилом (nal-IRI/5-FU), але не доцетаксел, досяг первинної кінцевої точки (перевищує поріг ефективності) з контрольною токсичністю та вимагає оцінки у дослідженні фази ІІІ (Mairead Geraldine McNamara та ін. Abstr. 4005).

Недрібноклітинний рак легені

У кількох великих рандомізованих дослідженнях переконливо встановлено високу ефективність ІТ, зокрема пембролізумабом та атезолізумабом, у 1-й лінії при поширеному недрібноклітинному раку легені (НДРЛ) із високою експресією PD-L1 ($\geq 50\%$). Але не зрозуміло, чи додавання ХТ поліпшує ефективність у цій популяції пацієнтів. FDA (U.S. Food and Drug Administration) провело об'єднаний аналіз 12 рандомізованих контрольованих досліджень, які аналізували режими анти-PD-(L)1 $\pm$ ХТ. Загалом до цього аналізу було включено 3189 хворих на НДРЛ із PD-L1 $\geq 50\%$. Медіана ЗВ у групі ХТ-ІТ (N=455) і лише ІТ (N=1298) становила 25,0 проти 20,9 міс (ВР 0,80); медіана ВБП — 9,6 проти 7,1 міс відповідно (ВР 0,69). Таким чином, схвалені FDA режими ХТ-ІТ мають ефективність щодо ЗВ та ВБП, які порівнянні або кращі, ніж режими, що застосовують лише ІТ. Пацієнти віком ≥ 75 років, які отримують ХТ-ІТ, можуть не мати кращих результатів порівняно з ІТ. Таким чином, слід урівноважувати потенційні переваги та ризики від додавання ХТ до ІТ на основі факторів пацієнта, які можуть вплинути на переносимість лікування (Oladimeji Akinboro та ін. Abstr. 9000).

ІТ після ХПТ суттєво поліпшує результати лікування неоперабельного НДРЛ ІІІ стадії (за матеріалами дослідження PACIFIC з дурвалумабом медіана ЗВ склала 47,5 проти 29,1 міс у групі без ІТ). У дослідженні KEYNOTE-799 вивчалася одночасне застосування ІТ із променевою терапією та ХТ. Такий підхід дав можливість досягнути довготривалої відповіді при неоперабельному НДРЛ ІІІ стадії: 2-річна ВБП — 55-61%, 2-річна ЗВ — 64-71%. Відносною проблемою є пневмоніти 3-5 ступенів — вони траплялися у приблизно 6% хворих (Martin Reck та ін. Abstr. 8508).

Меланома

Пембролізумаб затверджений FDA для ад'ювантної терапії як при ІІІ, так і при ІІВ-ІІС стадіях. На ASCO-2022 за матеріалами дослідження KEYNOTE-716 повідомили, що триваліше спостереження (медіана 27,4 міс) підтвердило суттєве поліпшення виживаності без віддалених метастазів при застосуванні в ад'ювантному режимі пембролізумабу (упродовж 1 року) порівняно з плацебо при меланомі ІІВ-ІІС стадій — 24-місячна виживаність без віддалених метастазів склала 88,1 проти 82,2% (ВР 0,64; рис. 2).

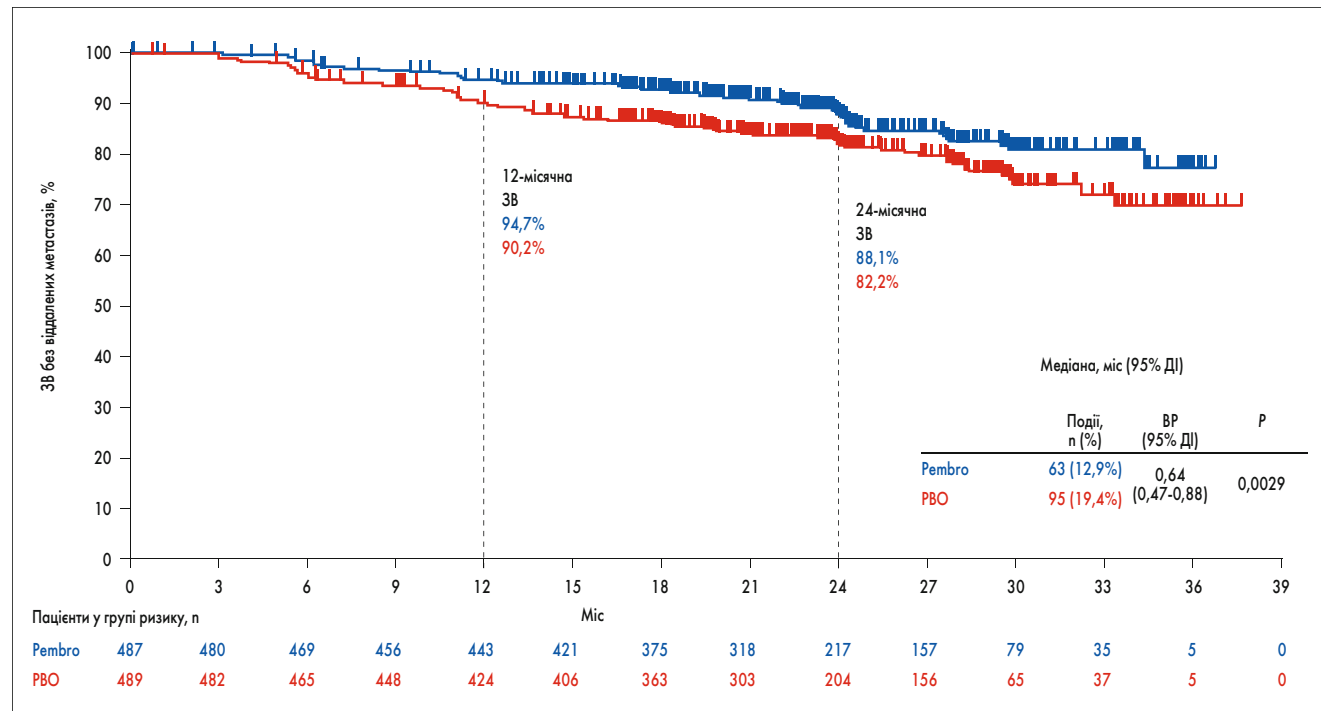


Рис. 2. KEYNOTE-716: виживаність без віддалених метастазів при ІІВ-ІІС стадіях меланоми

Продовження на стор. 24.

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

Найкраще з ASCO-2022

3-7 червня

Продовження. Початок на стор. 22.

Особливо відчутний вплив зареєстровано щодо метастазів у легені. Загальний відсоток рецидивів також знизився: виживаність без ознак рецидиву склала 81,2 проти 72,8% (Georgina V. Long та ін. Abstr. LBA9500).

ІТ підтвердила свою ефективність в ад'ювантному режимі при кількох типах пухлин (крім меланоми, це рак нирки, НДРЛ, стравохіду та шлунково-стравохідного з'єднання, а також уротеліальний рак). Разом з тим, останнім часом все ширшою стає дискусія щодо ролі ІТ в неоад'ювантному режимі. Є вагомі теоретичні передумови такого підходу. Справді, наявність відповідної маси пухлини під час неоад'ювантної терапії інгібіторами контрольних точок дозволяє запускати ширшу відповідь Т-клітин через більший репертуар впливу пухлинного антигену. Після оперативного втручання «навчені» імунні клітини продовжують ефективно розшукувати і знищувати клітини пухлини. Тоді як в ад'ювантному режимі імунним клітинам доводиться «шукати» поодинокі пухлинні клітини, які ймовірно залишилися після операції. На ASCO-2022 було кілька цікавих повідомлень щодо неоад'ювантної ІТ при меланомі.

Десмопластична меланома, яка складає близько 4% від шкірних меланом має певні особливості: чітко пов'язана з ультрафіолетовим опроміненням (виникає на відкритих ділянках шкіри), частіше хворіють особи старшого віку, зазвичай не має чітких меж, часто характеризується глибокою інфільтрацією і нейротропізмом, має високий мітотичний індекс (TMB), часто містить мутації гена *NF1*, рідко *BRAF*, вищий рівень локальних рецидивів (тому потребує широкого висічення і променевої терапії). У дослідженні SWOG 1512 проведення лише трьох циклів пембролізумабом призвело до повної регресії пухлини у 55% пацієнтів. Знову виникає питання про доцільність оперативного втручання (враховуючи локалізацію пухлин і вік пацієнтів) у таких випадках (Kari Lynn Kendra та ін. Abstr. 9502).

Раніше було доведено, що комбінована терапія проти PD(L)-1 (ІТ) та BRAF/MEK-таргетна терапія (ТТ) покращує ВБП при меланомі IV стадії порівняно з ТТ. При меланомі IV стадії останні дані свідчать про те, що з точки зору поліпшення ЗВ у 1-й лінії лікування слід віддати перевагу ІТ, а не BRAF-ТТ, бо індукційна ТТ на першому етапі лікування додає незначну користь щодо ЗВ. У дослідженні NeoTrio вивчали оптимальну комбінацію BRAF-ТТ та анти-PD-1 у пацієнтів із меланою III стадії (включено 60 пацієнтів із *BRAFV600*-позитивною меланою). Їх випадковим чином розділено 1:1 до 3 груп по 6 тижнів неоад'ювантної терапії з подальшим радикальним видаленням лімфатичних вузлів: а) лише пембролізумаб (2 стандартних цикли); б) послідовно — ТТ 1 тиждень, а потім 2 стандартних цикли пембролізумабу; в) одночасно ІТ і ТТ (دوزи як у групі послідовного застосування). Частота морфологічної відповіді і повна патологічна відповідь (pCR) були найвищими в групі послідовного лікування і подібними у двох інших групах. Але і токсичність була найвищою у групі одночасної терапії. Разом з тим, в усіх трьох групах лікування однорічна ЗВ без подій була практично однаковою (79-80%). Таким чином, короткий курс ТТ не покращив ефективності ІТ (Krishnansu Sujata Tewari та ін. Abstr. 5506).

Дискусії щодо раціонального застосування ТТ і ІТ (разом чи окремо, якщо окремо, то що застосувати у 1-й лінії) при метастатичній меланомі тривають. У дослідженні DREAMseq з'ясовано, що ефект ІТ триваліший у 1-й лінії, але вона менш ефективна у 2-й лінії. Кросовер при прогресуванні не завжди можливий через метастазування у ЦНС і погіршення загального стану. Якість життя перших 24 тижні гірша у групі ІТ, але потім стає кращою, ніж при ТТ (Roxanne E. Jensen та ін. Abstr. 9559).

У дослідженні фази 1/2 KEYNOTE-022 доведено, що при *BRAFV600*-позитивній меланомі комбінація пембролізумабу з ТТ (дабрафеніб + траметиніб) поліпшує ВБП (медіана 17,0 проти 9,9 міс; ВР 0,46), тривалість ефекту, загальну виживаність (медіана 46,3 проти 26,3 міс; ВР 0,60) порівняно з ТТ без ІТ. Хоча зрозуміло, що токсичність комбінації вища (Antoni Ribas та ін. Abstr. 9516).



Рак грудної залози

На думку експертів ASCO, дуже важливими з точки зору можливої зміни практичних підходів до лікування великої когорти пацієнтів були повідомлення, які стосувалися кон'югатів антитіл із цитостатиками (їх об'єднує так званий лінкер). Цей структурний принцип вперше застосовано у добре відомому препараті T-DM1 (Kadcyla), в якому до трастузумабу приєднаний цитостатик емтанзин. Цей препарат з 2011 р. застосовується при HER2+ раку грудної залози (РГЗ). Згодом було запропоновано інший препарат з цієї підгрупи — трастузумаб дерукстекан (T-DXd), який відрізняється від T-DM1 тим, що містить інший (потужніший) цитостатик, причому до кожного антитіла приєднана більша кількість молекул відповідного цитостатика (в середньому 8 проти 3,5 у T-DM1), а також застосовано інший лінкер, який сприяє так званому ефекту свідка (bystander effect). Останній полягає в тому, що після інтерналізації T-DXd у клітину пухлини (цього сприяє антиген HER2 на її поверхні, який розпізнається трастузумабом) цитостатик діє не лише в цій клітині, але й проникає через мембрану сусідніх клітин — своєрідних «свідків» (вони вже можуть не мати на поверхні антигенів HER2) — і діє там.

У рандомізованому дослідженні фази III DESTINY-Breast03 T-DXd продемонстрував вищу порівняно з T-DM1 ефективність у пізніх лініях лікування HER2+ РГЗ (12-місячна ВБП — 75,8 проти 34,1%), внаслідок чого препарат зареєстровано FDA для цього показання. На цьогорічній конференції ASCO повідомили оновлені

результати, зокрема безпеки (серед іншого не виявлено випадків пневмоніту вище 3 ступеня, але треба зважати на можливість розвитку цього ускладнення), які підтвердили клінічні переваги T-DXd над T-DM1 у пацієнтів із HER2+ РГЗ. Окремо слід зауважити, що низький рівень нейтропенії та діареї при застосуванні T-DXd свідчить про незначне проникнення звільненого цитостатика в кров (E.P. Hamilton та ін. Abstr. 1000).

На Президентському симпозиумі доповідали результати рандомізованого дослідження фази III DESTINY-Breast04, яке фактично відкриває нову еру в лікуванні великої когорти хворих на запущений РГЗ. Йдеться про хворих із групи HER2-low, у яку включають пацієнтів з імуногістохімічними показниками (IHC) поверхневих антигенів HER2 — IHC 1+ або IHC 2+ (але FISH-негативними). Виявляється, що такі пацієнти складають приблизно половину усієї когорти хворих на РГЗ. Теоретично при плануванні цього дослідження, враховуючи відносно низьку концентрацію антигенів HER2 на поверхні клітин пухлини, розраховували на вказаний нами раніше ефект свідка. За умовами дослідження пацієнти (зараховано 557, більшість з яких — 480 — були гормонопозитивними) повинні були отримати раніше 1-2 лінії ХТ для лікування поширеного захворювання, а більшість гормонопозитивних пацієнтів (70%) отримували ще й CDK4/6-інгібітори (тобто це група з дуже обмеженими дотепер можливостями отримати задовільні результати лікування). Пацієнтів рандомізували 2:1 у групи T-DXd і лікування за вибором лікаря (капецитабін, ерибулін, гемцитабін, паклітаксел або наб-паклітаксел). Медіана ВБП у групі гормонопозитивних пацієнтів (це було основною кінцевою точкою дослідження) при застосуванні T-DXd склала 10,1 проти 5,4 міс у контролі (ВР 0,51), а медіана ЗВ — 23,9 проти 17,5 міс (ВР 0,64). У групі гормононегативних відповідні показники склали: ВБП — 6,6 проти 2,9 міс, а ЗВ — 16,6 проти 10,3 міс. Результати в загальній групі показано на рисунку 3. Профіль безпеки T-DXd задовільний — нейтропенія, пов'язана з прийомом ліків, виникала набагато частіше під час ХТ, ніж у групі T-DXd, причому події принаймні 3 ступеня спостерігалися у 41 проти 14%. Разом з тим, було підкреслено, що «легенева токсичність є важливим побічним ефектом T-DXd і вимагає усвідомлення, пильності та раннього втручання». Інтерстиціальне захворювання легень або пневмоніт будь-якого ступеня виникли у 12,1% пацієнтів, які отримували T-DXd (Shanu Modi та ін. Abstr. LBA3).

Патрісія ЛоРуссо, яка взяла участь у дискусії, вважає, що стандарти лікування пацієнтів із РГЗ із низьким рівнем HER2 мають «абсолютно» змінитися з огляду на дані цього дослідження. На нашу думку, у найближчому майбутньому слід очікувати, що FDA затвердить це показання до застосування T-DXd (Enhertu). Крім того, препарат має великі перспективи у лікуванні РГЗ із HER2-low уже в 1-й лінії (такі дослідження проводяться), а також багатьох інших типів пухлин, які мають незначну експресію антигенів HER2.

На ASCO 2022 повідомили про ще один підхід до застосування кон'югатів антитіла (цього разу проти HER3) із цитостатиком. Відомо, що надмірна експресія HER3 спостерігається у 30-50% пацієнтів із РГЗ і пов'язана з гіршим прогнозом. У дослідженні фази I/II вивчали ефективність патритумабу дерукстекану (HER3-DXd) у HER3+ пацієнтів, які отримували раніше по кілька курсів різної протиопухлинної терапії (медіана — 5 різних режимів). Більшість (62%) пацієнтів були гормонопозитивними. У них медіана ВБП склала 7,4 міс, а ЗВ — 14,6 міс. Багатообіцяюча ефективність виявлена і у групі HER2+, а також тричі негативних РГЗ (Ian E. Krop та ін. Abstr. 1002).

Палбоцикліб — перший інгібітор CDK4/6, схвалений FDA для лікування HR+/HER2- поширеного РГЗ у поєднанні з інгібітором ароматази (ІА) як початкова терапія для жінок у постменопаузі або з фулвестрантом після прогресування під час гормонотерапії. Раніше повідомлялося, що за результатами дослідження MONALEESA-2 інший інгібітор CDK4/6 — рибоцикліб — у комбінації з летрозолом суттєво поліпшив показники ЗВ порівняно з лише гормонотерапією (63,9 проти 51,4 міс). Комбінації обох вказаних інгібіторів CDK4/6 демонстрували суттєву перевагу показників ВБП порівняно з лише ІА 24,8 проти 14,5 міс у палбоциклібу, 25,3 проти 16,0 міс у рибоциклібу. Тому онкологи з нетерпінням очікували результатів дослідження PALOMA-2 (у ньому активну участь брали 10 українських клінік) щодо показників ЗВ. На ASCO-2022 повідомили ці результати після медіанного спостереження упродовж 90 міс.

Виявилося, що у 1-й лінії палбоцикліб при додаванні до летрозолу не покращує ЗВ порівняно з летрозолом: медіана ЗВ у групі палбоциклібу становила 53,9 проти 51,2 міс при застосуванні плацебо. Дослідники зауважують, що

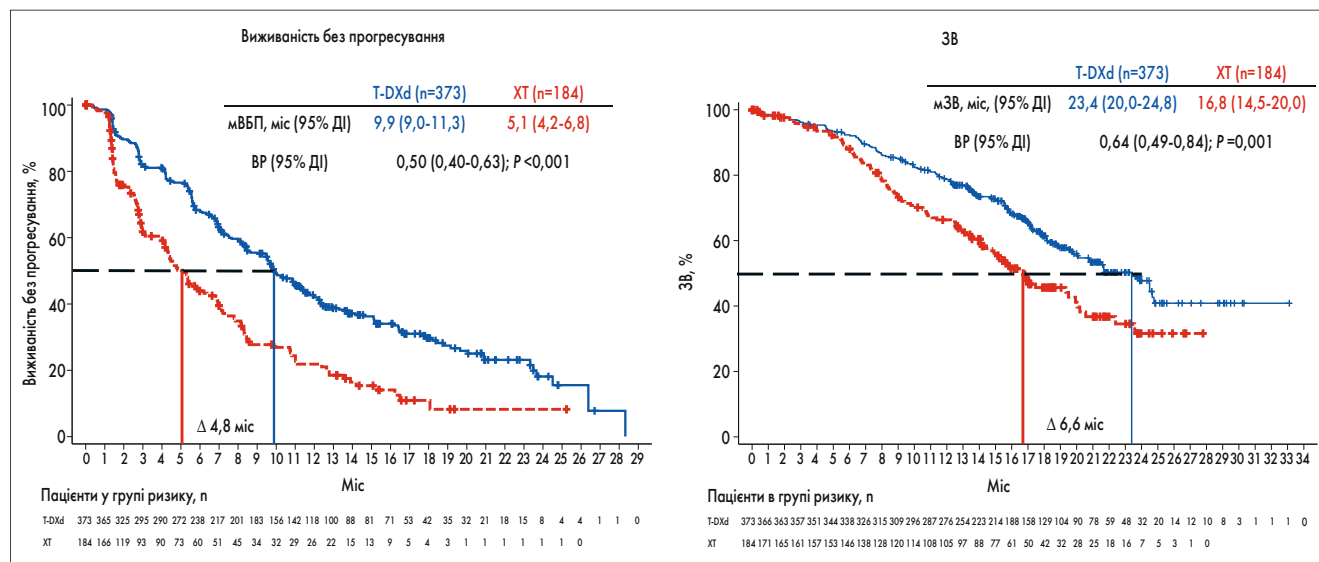


Рис. 3. DESTINY-Breast04: виживаність без прогресування та ЗВ

це може бути наслідком втрати даних про виживаність, бо 13% учасників групи палбоциклібу та 21% учасників групи плацебо не мали даних про виживаність внаслідок відкликання згоди або втрати для подальшого спостереження. Щоб усунути невідповідність, дослідники провели незапланований ретроспективний аналіз, який виключив пацієнтів із відсутніми даними. У цьому аналізі медіана ЗВ становила 51,6 міс для палбоциклібу і 44,6 міс для плацебо (однак і тут різниця не була значущою). Аналіз підгруп показав, що учасники з інтервалом без захворювання (DFI) понад 12 міс до рандомізації отримали більшу користь від палбоциклібу, ніж ті, у кого DFI був коротшим. Для подальшого дослідження об'єднали дані PALOMA-2 з даними із попереднього дослідження PALOMA-1 і виявили, що середня тривалість ЗВ становила 64,0 міс серед пацієнтів із DFI понад 12 міс, які отримували палбоцикліб, і значно коротший — 44,6 міс — серед пацієнтів цієї підгрупи, які отримували плацебо (BP 0,74; рис. 4; Richard Finn та ін. Abstr. LBA1003). Зауважимо, що в дослідженні PALOMA-2 22% пацієнтів мали DFI <12 міс, тоді як у дослідженні MONALEESA-2 таких був лише 1%, що і є, мабуть, найімовірнішою причиною різниці у результатах указаних досліджень.

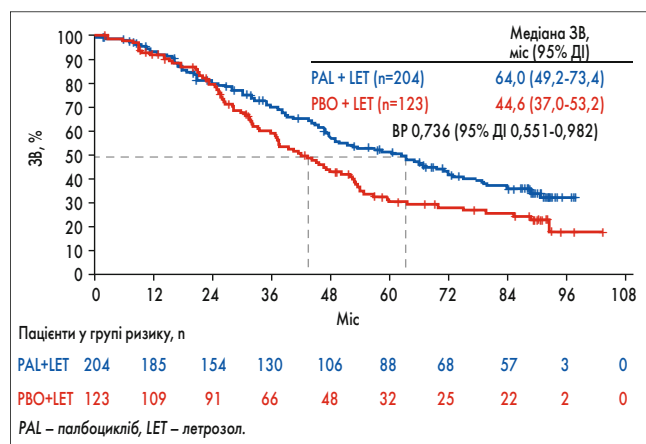


Рис. 4. Комбінований аналіз підгруп PALOMA-1 і PALOMA-2: ЗВ при DFI >12 міс

Стандартною дозою рибоциклібу є 600 мг щодня упродовж 21 дня у 4-тижневих циклах. У деяких випадках (найчастіше при розвитку побічних ефектів) є потреба у зниженні дози (до 400 або навіть 200 мг) чи у зменшенні її інтенсивності (тобто подовженні перерви між циклами). Чи впливає це на ефективність лікування? Щоб отримати відповідь на це питання, проаналізували дані ЗВ у дослідженні MONALEESA-2. З'ясовано, що медіана ЗВ серед тих, у кого було принаймні 1 зниження протягом 3 міс лікування, становила 63,1 порівняно з 65,7 міс серед тих, у кого не було зниження протягом цього періоду часу (BP 0,96). Крім того, результати оцінювали на основі відносної інтенсивності дози 2 (RDI2), яка була часом від першого зниження дози або призупинення застосування рибоциклібу до дати останньої дози. Пацієнти були стратифіковані за загальним значенням введеної дози у міліграмах: низька (< 64,27%), середня (64,27-95,86%) та висока (> 95,86%). Медіана ЗВ у цих групах становила 62,6, 63,9 і 65,3 міс. Якщо порівняти низький RDI2 із високим RDI2, то BP становив 0,99. Тобто різниці не було. Цікаво, що у групі зі зниженням дози лікування тривало довше — медіана тривалості експозиції рибоциклібу становила 19,1 міс серед пацієнтів, які потребували принаймні 1 модифікації, порівняно з 10,8 міс серед пацієнтів, які не потребували модифікації. Таким чином, зниження дози рибоциклібу не мало негативного впливу на показники ЗВ (Lowell Hart та ін. Abstr. 1017).

Що робити після прогресування на інгібіторах CDK4/6? Чи буде ефективною заміна гормонального препарату і продовження прийому інгібітора CDK4/6? Дані спостережень показують, що деякі пацієнти з метастатичним HR+/HER2- РГЗ зберігають клінічну користь від цієї групи таргетних засобів. У рандомізованому дослідженні фази II MAINTAIN після прогресування на інгібіторах CDK4/6 рибоцикліб і заміна гормонотерапії (IA на фулвестрант або навпаки) покращили ВБП порівняно з плацебо + заміна гормонального засобу. Медіана ВБП складала 5,29 проти 2,76 міс (BP 0,57), а ВБП через 12 міс — 24,6 проти 7,4% (рис. 5). Зазначено, що 42% хворих, які отримували фулвестрант, мали мутацію ESR1 на момент вступу в дослідження, а аналіз підгруп за статусом мутації ESR1 показав, що переваги рибоциклібу були обмежені пацієнтами, які мали дикий тип ESR1. Зокрема, медіана ВБП становила 8,3 міс у пацієнтів із диким типом ESR1, які отримували рибоцикліб плюс фулвестрант, проти 2,8 міс у пацієнтів, які отримували плацебо плюс фулвестрант (Kevin Kalinsky та ін. Abstr. BA1004).

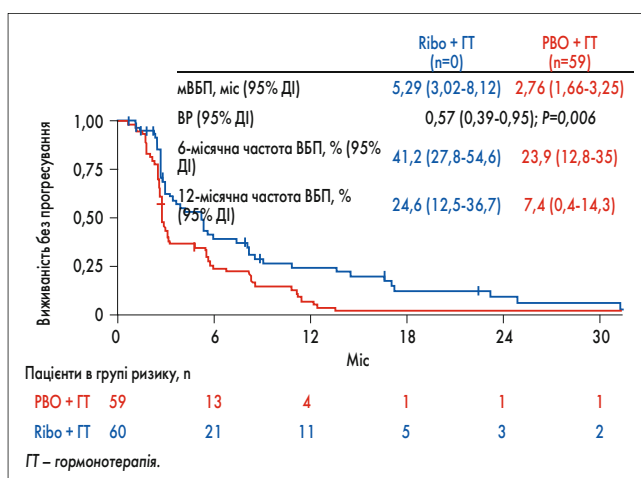


Рис. 5. MAINTAIN: виживаність без прогресування

Деякі проспективні та ретроспективні дослідження пацієнтів із олігометастатичним злоякісним захворюванням підтвердили, що його видалення чи радикальне опромінення на додаток до стандартної системної терапії може покращити ВБП і ЗВ. Однак рандомізованих досліджень для доказів щодо олігометастатичного РГЗ бракує. У рандомізованому дослідженні фази II/III NRG-BR002 із ≤4 екстракраніальними метастазами порівнювали стандартне лікування (ХТ, гормонотерапія, анти-HER2-терапія чи їх комбінація) і таке ж лікування разом з «радикальним» впливом на метастази. Медіана ВБП складала 23,0 проти 19,5 міс; 24- та 36-місячна ВБП становила 45,7 і 32,8% порівняно з 46,8 і 38,1% (BP 0,92), 36-місячна ЗВ — 71,8 проти 68,9%. Таким чином, при олігометастатичному РГЗ додаткове застосування спрямованої на метастази терапії не поліпшує ВБП чи ЗВ, через що, мабуть, недоцільне (Steven J. Chmura та ін. Abstr. 1007).

Кілька важливих повідомлень стосувалися ад'ювантної та неоад'ювантної терапії РГЗ. За результатами дослідження KEYNOTE-522, пембролізумаб у комбінації з ХТ (4 цикли карбоплатин + паклітаксел і ще 4 цикли доксорубіцин + циклофосфамід) затверджено як неоад'ювантна терапія при II-III стадіях тричі негативного РГЗ, бо суттєво підвищує можливість досягнення найсприятливішого показника pCR (residual cancer burden, RCB-0). На ASCO-2022 повідомили, що пембролізумаб у підгрупах RCB-0, RCB-1 та RCB-2 поліпшує показник EFS (виживаність без подій). Поліпшення найбільш виражене у підгрупі RCB-2. Це, на думку дослідників, обґрунтовує застосування ад'ювантної ІТ при відсутності pCR (Lajos Pusztai та ін. Abstr. 503).

У дослідженні NeoPACT аналізували можливість застосування коротшого (6 циклів) курсу ХТ без антрациклінів (фактично — деескаляція терапії) разом з ІТ пембролізумабом. Частота pCR складала 58% (порівняно з 53, 58, 65% у дослідженнях GeparNUEMO, Impassion031, KEYNOTE-522 відповідно). pCR частіша при PD-L1+. Дворічна EFS складала 89%, хоча лише 5% отримували пембролізумаб в ад'ювантному режимі. У групі pCR EFS становила 98%, що ставить під питання доцільність ад'ювантної ІТ у таких хворих (на відміну від тих, у кого не було pCR). Частота pCR у хворих із ER/PgR 1-10% така ж, як при ER/PgR, — менше 1% (Priyanka Sharma та ін. Abstr. 513).

Важливим для рутинної практики є питання щодо доцільності пригнічення функції яєчників на додачу до тамоксифену в молодих жінок із гормоночутливим РГЗ, які залишаються в пременопаузі або в яких відновлюються вагінальні кровотечі після ХТ. За результатами рандомізованого дослідження ASTRRA з Південної Кореї (1298 хворих, медіана спостереження 106,4 міс), показник DFS через 8 років становив 85,4% у групі тамоксифену з пригніченням функції яєчників на 2 роки проти 80,2% у групі, яка отримувала лише тамоксифен (BP 0,67). Разом з тим, достовірних відмінностей у ЗВ між двома групами не було: 8-річна ЗВ становила 96,5 та 95,3% відповідно (Soo Yeon Baek та ін. Abstr. 506).

Онкоурологія

Для ад'ювантної терапії світлоклітинного нирковоклітинного раку затверджено пембролізумаб, а також таргетна терапія сунітинібом (результати досліджень щодо останнього неоднозначні). У плацебо-контрольованому рандомізованому дослідженні фази III EVEREST (1545 пацієнтів) оцінювали ад'ювантне лікування інгібітором mTOR еверолімусом на безрецидивну виживаність (RFS) у хворих на неметастатичний радикально оперований рак нирки із проміжним високим (pT1 G3-4 N0 до pT3a G1-2 N0) або дуже високим ризиком (pT3a G3-4 до pT4 G — будь-який або N+). Лікування еверолімусом по 10 мг або

плацебо тривало 54 тижні. Середня тривалість спостереження становила 76 міс RFS була вищою в групі еверолімусу: 6-річна RFS складала 64% для еверолімусу проти 61% у групі плацебо. Поліпшення RFS спостерігалось в групі дуже високого ризику (BP 0,79), але не в групі проміжного високого ризику (BP 0,99). ЗВ була подібною в різних групах (BP 0,90). Менша кількість пацієнтів завершила всі 54 тижні досліджуваного лікування в групі еверолімусу (45 проти 69%). У групі еверолімусу 37% відмовилися від участі через побічні ефекти (проти 5% у групі плацебо), але це не завадило отримати поліпшення RFS. Дослідники вважають, що ад'ювантна терапія еверолімусом може бути актуальною у пацієнтів із захворюванням дуже високого ризику (Christopher W. Ryan та ін. Abstr. LBA4500).

У рандомізованому дослідженні ENZAMET (1125 пацієнтів) досліджували роль нового гормонального засобу ензалутаміду порівняно зі звичайним нестероїдним анти-андрогеном на додаток до андрогенної депривації при гормоночутливому раку передміхурової залози. Медіана терміну спостереження складала 68 міс. Рівень ризику смерті був на 30% нижчим у тих, хто приймав ензалутамід, порівняно з контролем (p<0,0001) — 5-річна ЗВ складала 67 проти 57% (рис. 6). Перевага спостерігалась в усіх підгрупах незалежно від ступеня метастатичної поширеності, а також попереднього застосування доцетакселу (Ian D. Davis та ін. Abstr. LBA5004).

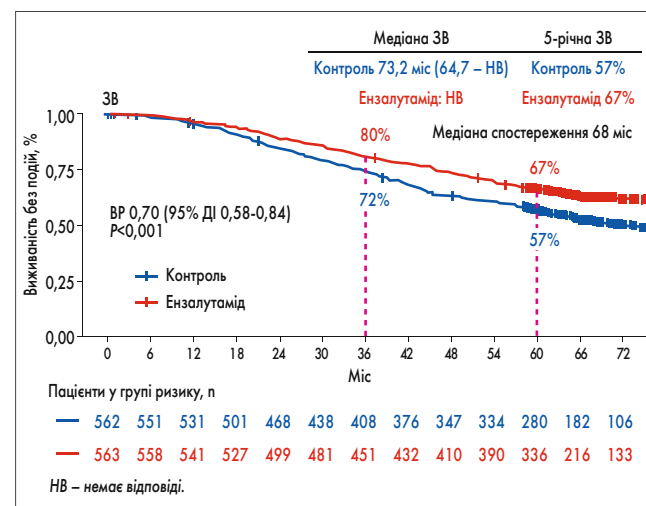


Рис. 6. ENZAMET: ЗВ

Україна зайняла вагоме місце у міжнародних дослідженнях з пошуку нових ефективних методів лікування злоякісних пухлин. Це певною мірою відобразилося на конференції ASCO. Принаймні у 12 презентаціях чи публікаціях серед співавторів є українські онкологи. Це звіти про дослідження різних фаз: KEYNOTE-426 комбінація пембролізумабу з акситинібом проти сунітинібом при нирковоклітинному раку (Віктор Стусь, Ігор Винниченко, Анна Крижанівська; Abstr. 4513), POSEIDON дурвалумаб ± тремеліумаб при НДРЛ (Дмитро Трухін, Григорій Урсол; Abstr. 9035), HIMALAYA дурвалумаб ± тремеліумаб при гепатоцелюлярному раку (Юрій Остапенко; Abstr. 4074), SK-301-101 косибелімаб (анти-PD-L1 антитіло) при плоскоклітинному раку шкіри (Андрій Курочкін; Abstr. 9537), HLX10-005-SCLC301 серплулімаб (анти-PD-1 антитіло) при дрібноклітинному раку легені (Максим Вігуро; Abstr. 8505), TACTI-002 ефтилагімод альфа (розчинний білок LAG-3) + пембролізумаб при НДРЛ (Ігор Бондаренко, Григорій Урсол; Abstr. 9003), TACTI-003: ефтилагімод альфа + пембролізумаб при раку голови і шиї (Валерій Чешук; Abstr. TPS6099), IT-MATTERS лейкоцитарний інтерлейкін при раку голови і шиї (Ігор Бондаренко; Abstr. 6032), WO42133 гіредестрант + палбоцикліб у неоад'ювантній терапії при РГЗ (Григорій Адамчук; Abstr. 589), ACE-CL-309 акалбрутиніб при хронічній лімфоцитарній лейкоемії (Ірина Крячок; Abstr. 7538), BAT1706 біосиміляр бевацизумабу (Дмитро Трухін, Олексій Колесник, Олександр Івашук, Ігор Бондаренко, Григорій Урсол, Олександр Костюк; Abstr. 9041), TX05 біосиміляр трастузумабу (Дмитро Осинський, Дмитро Трухін, Григорій Бардаков; Abstr. LBA511). Цей перелік підтверджує напрям розвитку сучасної клінічної онкології — це перш за все імунотерапія.

Таким чином, форум ASCO-2022 продемонстрував суттєві досягнення у лікуванні злоякісних пухлин. Поступ триває, незважаючи на труднощі, пов'язані з різними соціальними, політичними та економічними негараздами. Можна з упевненістю сказати, що презентовані на ASCO-2022 підходи до лікування дадуть можливість поліпшити тривалість і якість життя хворих зі злоякісними пухлинами.

Нові можливості ендокринної терапії раку молочної залози в поєднанні з остеомодифікуючими агентами

Рафаель Санти.
Портрет молодої жінки
(Форнаріна). 1518-1519.
La Fornarina, дерево, олія.
85 × 60 см.
Палаццо Барберіні, Рим.

ЛетроВіста

летрозол, таблетки 2,5 мг №30



Анастрозол-Віста

анастрозол, таблетки 1 мг №28



Екземестан-Віста

екземестан, таблетки 25 мг №30



Фулвестрант-Віста

фулвестрант, шприци 250 мг/5 мл №2



Еверолімус-Віста

еверолімус, таблетки 10 мг №30



Мегестрол-Віста

мегестролу ацетат, таблетки 160 мг №30



ЗолендроВіста

золедроновая кислота 4 мг/5 мл у флаконі



Бонабласт

ібандроновая кислота 6мг/6 мл у флаконі /
ібандроновая кислота,
таблетки 50 мг №28



ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Скорочена інформація про лікарський засіб ЛЕТРОВІСТА. Склад. 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить летрозолу 2,5 мг. Фарм. група. Засоби, що застосовуються для гормональної терапії. Антагоністи гормонів та аналогічні засоби. Інгібітори ароматази. Летрозол. Код АТХ L02B G04. Показання. Ад'ювантна терапія гормонопозитивного інвазивного раку молочної залози на ранніх стадіях у жінок у постменопаузальний період. Розширена ад'ювантна терапія інвазивного раку молочної залози на ранніх стадіях у жінок у постменопаузальний період, яким була проведена стандартна ад'ювантна терапія тамоксифеном протягом 5 років. Терапія першої лінії гормонозалежного поширеного раку молочної залози у жінок у постменопаузі (природної або стричинної штучної) після рецидиву або прогресування захворювання, які отримували попередню терапію антиестрогенами. Неoad'ювантна терапія у жінок у постменопаузі з гормонопозитивним, HER-2-негативним раком молочної залози, яким не підходить хіміотерапія і не показане невідкладне хірургічне втручання. Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якого іншого компонента препарату. Ендокринний статус, характерний для передменопаузального періоду та ін. Фармакологічні властивості. Летрозол – нестероїдний інгібітор ароматази (інгібітор біосинтезу естрогену), протипухлинний препарат. Побічні реакції. Біль у суглобах, приливи, остеопороз та ін. Повна інформація про характеристики, лікувальні властивості, можливу побічну дію лікарського засобу ЛЕТРОВІСТА міститься у інструкції для медичного застосування лікарського засобу ЛЕТРОВІСТА. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник: Сінтон Хіспанія, С.Л. Ці матеріали призначені тільки для медичних і фармацевтичних працівників та для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Перед призначенням препарату ЛЕТРОВІСТА необхідно ознайомитися з повною інструкцією по його застосуванню. Реєстраційне посвідчення МОЗ України UA/16706/01/01. **Скорочена інформація про лікарський засіб Анастрозол-Віста.** Склад. 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 1 мг анастрозолу. Фарм. група. Антагоністи гормонів та споріднені засоби. Інгібітори ароматази. Код АТХ L02B G03. Показання. Ад'ювантна лікування інвазивного раку молочної залози з позитивними показниками рецепторів гормонів на ранніх стадіях у жінок у постменопаузальному періоді. Ад'ювантна лікування інвазивного раку молочної залози з позитивними показниками рецепторів гормонів у жінок у постменопаузальному періоді. Протипоказання. Період вагітності та годування груддю. Відомо підвищена чутливість до анастрозолу або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Фармакологічні властивості. Анастрозол є потужним та високоактивним нестероїдним інгібітором ароматази. Побічні реакції. Біль у суглобах, приливи, остеопороз та ін. Повна інформація про характеристики, лікувальні властивості, можливу побічну дію лікарського засобу Анастрозол-Віста міститься у інструкції для медичного застосування лікарського засобу Анастрозол-Віста. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник: Сінтон Хіспанія, С.Л. Ці матеріали призначені тільки для медичних і фармацевтичних працівників та для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Перед призначенням препарату Анастрозол-Віста необхідно ознайомитися з повною інструкцією по його застосуванню. Реєстраційне посвідчення МОЗ України UA/16472/01/01. **Скорочена інформація про лікарський засіб Екземестан-Віста.** Склад. 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою містить екземестану 25 мг. Фарм. група. Антагоністи гормонів та аналогічні засоби. Інгібітори ароматази. Код АТХ L02B G06. Показання. Ад'ювантна терапія у жінок з інвазивним раком молочної залози на ранніх стадіях з позитивною роботою на естрогенові рецептори у період постменопаузи після 2-3 років початкової ад'ювантної терапії тамоксифеном. Лікування поширеного раку молочної залози у жінок з природними чи індукованими постменопаузальним статусом, у яких виявлено прогресування хвороби після терапії антиестрогенами. Протипоказання. ЕКЗЕМЕСТАН-ВІСТА протипоказаний пацієнтам з гіперчутливістю до екземестану або до будь-якого іншого компонента препарату. Препарат також протипоказаний жінкам у передменопаузальному періоді, жінкам у період вагітності або годування груддю. Фармакологічні властивості. Екземестан є необоротним стероїдним інгібітором ароматази, подібним за своєю структурою до природної речовини андростендіону. Побічні реакції. Біль у суглобах, приливи, втомированість, остеопороз та ін. Повна інформація про характеристики, лікувальні властивості, можливу побічну дію лікарського засобу ЕКЗЕМЕСТАН-ВІСТА міститься у інструкції для медичного застосування лікарського засобу ЕКЗЕМЕСТАН-ВІСТА. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник: Сінтон Хіспанія, С.Л. Ці матеріали призначені тільки для медичних і фармацевтичних працівників та для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Перед призначенням препарату ЕКЗЕМЕСТАН-ВІСТА необхідно ознайомитися з повною інструкцією по його застосуванню. Реєстраційне посвідчення МОЗ України UA/14554/01/01. **Скорочена інформація про лікарський засіб Фулвестрант-Віста.** Склад. 1 попередньо заповнений шприц (5 мл) містить фулвестранту 250 мг. Фарм. група. Антагоністи гормонів та аналогічні засоби. Інгібітори ароматази. Код АТХ L02B G03. Показання. Ад'ювантна терапія у жінок з інвазивним раком молочної залози на ранніх стадіях з позитивними показниками рецепторів гормонів на ранніх стадіях у жінок у постменопаузі. Фулвестрант є конкурентним антагоністом естрогенових рецепторів (ER), спорідненість до яких порівняна з естрадіолом. Фулвестрант блокує трофіну дію естрогенів, не проявляючи часткової агоністичної (естрогенподібної) активності. Побічні реакції. Головний біль, біль у суглобах, приливи, анорексія та ін. Повна інформація про характеристики, лікувальні властивості, можливу побічну дію лікарського засобу Фулвестрант-Віста міститься у інструкції для медичного застосування лікарського засобу Фулвестрант-Віста. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник: Фармація Фарма С.А. Іспанія. Ці матеріали призначені тільки для медичних і фармацевтичних працівників та для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Перед призначенням препарату Фулвестрант-Віста необхідно ознайомитися з повною інструкцією по його застосуванню. Реєстраційне посвідчення МОЗ України UA/18759/01/01. **Скорочена інформація про лікарський засіб Мегестрол-Віста.** Склад. 1 таблетка містить мегестролу ацетату 160 мг. Фарм. група. Протипухлинний засіб, прогестатин. Код АТХ L02A B01. Показання. Паліативна терапія рецидивуючої, метастатичного або неоперабельного раку молочної залози на пізній стадії, що прогресує після лікування інгібіторами ароматази, паліативна терапія рецидивуючої, висхідної метастатичної раку молочної залози з позитивними показниками рецепторів гормонів на ранніх стадіях у жінок у постменопаузі, у комбінації з паліаційним для лікування НК¹, HER2-негативного місцево поширеного або метастатичного раку молочної залози в жінок, які отримували попередню ендокринну терапію. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини, інших похідних раліаціну або до будь-якої допоміжної речовини препарату. Чутливість до сироліму, недостатність тромбоцитів та тромбоцитопенія. Фармакологічні властивості. Мегестрол є конкурентним антагоністом естрогенових рецепторів (ER), спорідненість до яких порівняна з естрадіолом. Фулвестрант блокує трофіну дію естрогенів, не проявляючи часткової агоністичної (естрогенподібної) активності. Побічні реакції. Головний біль, біль у суглобах, приливи, анорексія та ін. Повна інформація про характеристики, лікувальні властивості, можливу побічну дію лікарського засобу Мегестрол-Віста міститься у інструкції для медичного застосування лікарського засобу Мегестрол-Віста. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник: Фармація Фарма С.А. Іспанія. Ці матеріали призначені тільки для медичних і фармацевтичних працівників та для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Перед призначенням Мегестрол-Віста необхідно ознайомитися з повною інструкцією по його застосуванню. Реєстраційне посвідчення МОЗ України UA/17149/01/03. **Скорочена інформація про лікарський засіб Золендрівіста.** Склад. 5 мл концентрату містить 4 мг кислоти золедроновой безводної, що відповідає 4,264 мг кислоти золедроновой моногідрату. Фарм. група. Засоби, що впливають на структуру та мінералізацію кісток. Бісфосфонати. Код АТХ M05B A08. Показання. Профілактика кісткових пошкоджень у хворих на рак молочної залози з метастатичним ураженням кісткової тканини. Лікування гіперкальцемії при злоякісних новоутвореннях з метастазами або без метастазів. Протипоказання. Підвищена чутливість до ібандронової кислоти чи до будь-якого іншого компонента препарату. Гіпернатріємія. Фармакологічні властивості. Золедроновая кислота є одним із найпотужніших серед відомих на сьогодні інгібіторів остеокластичної кісткової резорбції. Побічні реакції. Біль у кістках, гарячка, слабкість, артеріальна та ін. Повна інформація про характеристики, лікувальні властивості, можливу побічну дію лікарського засобу Золендрівіста міститься у інструкції для медичного застосування лікарського засобу Золендрівіста. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник: Сінтон Хіспанія, С.Л. Ці матеріали призначені тільки для медичних і фармацевтичних працівників та для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Перед призначенням Золендрівіста необхідно ознайомитися з повною інструкцією по її застосуванню. Реєстраційне посвідчення МОЗ України UA/16475/01/01. **Скорочена інформація про лікарський засіб Бонабласт.** Концентрат для розчину для інфузії. Склад. 1 флакон містить натрію ібандрононату моногідрату 6,75 мг, що відповідає 6 мг ібандронової кислоти. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Склад. 1 таблетка містить 50 мг ібандронової кислоти у формі натрію ібандрононату моногідрату 56,25 мг. Фарм. група. Засоби, що впливають на структуру та мінералізацію кісток. Бісфосфонати. Код АТХ M05B A06. Показання. Профілактика кісткових пошкоджень у хворих на рак молочної залози з метастатичним ураженням кісткової тканини. Лікування гіперкальцемії при злоякісних новоутвореннях з метастазами або без метастазів. Протипоказання. Підвищена чутливість до ібандронової кислоти чи до будь-якого іншого компонента препарату. Гіпернатріємія. Фармакологічні властивості. Ібандроновая кислота – бісфосфонат, який специфічно діє на кісткову тканину. Пригнічує активність остеокластів. Побічні реакції. Анафілактична реакція/шок, атівної переломи стегна, остеонекроз щелепних кісток та ін. Повна інформація про характеристики, лікувальні властивості, можливу побічну дію лікарського засобу Бонабласт міститься у інструкції для медичного застосування лікарського засобу Бонабласт. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник: ФАРМАТЕН С.А. Греція. Ці матеріали призначені тільки для медичних і фармацевтичних працівників та для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Перед призначенням Бонабласта необхідно ознайомитися з повною інструкцією по його застосуванню. Реєстраційні посвідчення МОЗ України UA/19287/01/01; UA/19287/02/01, симпозиумах з медичної тематики. Перед призначенням Ібандронової кислоти-Віста необхідно ознайомитися з повною інструкцією по її застосуванню. Реєстраційні посвідчення МОЗ України UA/19287/01/01; UA/19287/02/01.

Віста
НОВІ МОЖЛИВОСТІ,
ЩО ВІДКРИВАЮТЬ ПЕРСПЕКТИВИ
vista.org.ua
vista-medclub.com

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

40 років історії інгібіторів ароматази

Цьогоріч виповнюється рівно 40 років відтоді, як британський фармаколог Анжела Броді з Медичної школи Університету Меріленду разом з онкологом Чарльзом Кумбесом продемонстрували ефективність нового протипухлинного препарату, що належить до класу інгібіторів ароматази. Результати невеликого дослідження, проведеного в Лондоні за участю 11 пацієнтів із раком грудної залози, виявилися настільки обнадійливими, що фармацевтична компанія Novartis відразу заявила: готова фінансувати подальші клінічні дослідження у цьому напрямі ендокринної терапії. Так у 1994 році на фармацевтичному ринку з'явився перший інгібітор ароматази форместан, про який незабаром заявили як про «одну з найважливіших подій у лікуванні раку». Форместан виявився ефективнішим за тамоксифен, який вже майже 20 років застосовувався у жінок у постменопаузі для лікування раку грудної залози з експресією естрогенових рецепторів. У статті використано фрагменти книги О.О. Ковальова «Цивілізація та рак: чи є шанс у багатоклітинних», яка нині перебуває у видавництві.

Вік естрогенів

Історія створення першого селективного інгібітору ароматази, який блокує синтез естрогенів, почалася значно раніше і була нерозривно пов'язана з вивченням гормонів цієї групи. Вже у 1920-х роках робилися відчайдушні спроби синтезувати статеві гормони шляхом витяжки з тканин та органів тварин. У результаті цього було отримано перший природний естроген, для очищення якого знадобилася 1 тонна яєчників свиней. Сьогодні масштаби цих наукових «подвигів» неможливо уявити. У різних звітах стверджувалося, що в результаті погоні за естрогеном із 20 000 голів великої рогатої худоби було отримано 1000 кг яєчників, з яких виділено 900 г сирого концентрату та синтезовано 26 г біологічно активної речовини.

Вартість навіть кількох кристалів натурального естрогену виявилася непомірно високою, до того ж було встановлено, що пероральний естрадіол швидко розкладається у кишечнику та нейтралізується у печінці. Незабаром стало зрозуміло, що екстракти з яєчників тварин неможливо використовувати у клінічній практиці, а отримувати естроген для медичних потреб необхідно іншим способом.

«Естрогенова лихоманка» охопила два континенти, проте прогрес був повільним. Спроби синтезувати стероїдну сполуку з гормональною активністю незалежно один від одного робили різні наукові колективи під керівництвом американця Едварда Дойзі та німця Адольфа Бутенандта.

Наприкінці 1920-х років німецький гінеколог Бернхард Зондек встановив, що сеча вагітних містить велику кількість естрогенів. Із сотень літрів сечі, яку звозили в лабораторії у величезних мідних чанах, було отримано невелику



Едвард Адельберт Дойзі – американський біохімік, лауреат Нобелівської премії з фізіології та медицини 1943 року, який синтезував діетилstilbestрол



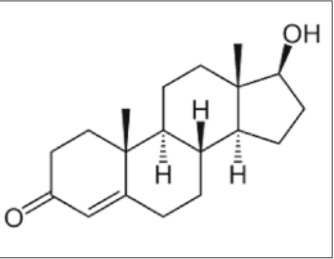
Адольф Бутенандт – німецький біохімік, лауреат Нобелівської премії 1939 року з хімії за «роботу про статеві гормони»

кількість кристалів естрогену, і відкриття представили на Міжнародному конгресі у Бостоні в 1929 році. «Сила цих кристалів настільки велика, що один грам може відновити статевий цикл у більш ніж дев'яти мільйонів шурів», – захоплювалися винаходом учасники конгресу.

Оскільки стаття німецького вченого вийшла на кілька місяців раніше, саме Адольф Бутенандт у 1939 році розділив разом із Леопольдом Ружичкою Нобелівську премію «за дослідження у галузі статевих гормонів». Едвард Дойзі пізніше отримав престижну нагороду, але вже за дослідження вітаміну К.

Конверсія андрогенів в естрогени

У 1930-х роках було встановлено, що два класи хімічних сполук, андрогени й естрогени, мають практично одну й ту саму формулу і можуть перетворюватися один на одного. Бернхард Зондек у зв'язку з цим писав, що «жіночий гормон, регулярно присутній у чоловічому організмі, є нормальним фізіологічним продуктом метаболізму, і перетворення чоловічого статевого гормону на жіночий є цілком можливим».



Молекула андрогену

Догмою того часу була стандартна теорія, згідно з якою стероїдні гормони виробляються лише ендокринними залозами, такими як яєчники, яєчка та надниркові залози.

Перші припущення, що естрогени можуть утворюватися в чоловічому організмі, з'явилися на початку минулого століття, коли знаменитий австрійський лікар і біохімік Євген Штейнах почав проводити свої експерименти у спробі стимулювати «друге статеве дозрівання» у літніх чоловіків і змінити сексуальну орієнтацію гомосексуалістів, пересаджуючи їм яєчка. Вчений зауважив, що сеча чоловіків, які перенесли такі операції або ін'єкції тестостерону, має високу естрогенову активність.

У 1950-х роках ці роботи у цьому напрямі продовжив американський акушер Кеннет Раян, який експериментував зі свіжою людською плацентою, що завжди була під рукою. Таким чином Раян відкрив стероїдну ароматазу, яку він називав естроген-синтазою. Виявилось, що цей білок був здатний «ароматизувати» кільце А в андрогенах з утворенням естрогену й естрадіолу.

Через багато років після робіт Штейнаха та Раяна біохіміки з Далласа Пол Макдональд і Пенті Сітері зробили відкриття, що як у чоловіків, так і у жінок у постменопаузі місцем синтезу естрогенів є не тільки залозисті органи, а й периферичні тканини.

Фермент, який контролює це перетворення, був названий ароматазою, а сам процес конверсії – ароматизацією. У дослідженнях 1980-х років виявлено, що ароматазна активність властива лише одному ферменту в організмі – цитохрому P450.

Сьогодні відомо, що в тканинах дорослого чоловіка ароматизація тестостерону в естрадіол відбувається у жировій тканині, яєчках (клітинах Сертолі та клітинах Лейдига), головному мозку, кістках, м'язах, печінці та кровоносних судинах. У жінок фермент ароматази міститься в яєчниках, плаценті та матці. Однак у жінок у постменопаузі основним джерелом естрадіолу є жирова тканина. У дослідженнях виявлено, що перетворення андростендіолу в естроген було вищим у осіб з ожирінням, це дозволило припустити, що саме жирова тканина є основним місцем ароматизації. Ці дані вперше підтвердили, що жирові клітини можуть експресувати ген ароматази. Це легко пояснювало, чому ожиріння здатне підвищувати ризик розвитку раку грудної залози й ендометрія.

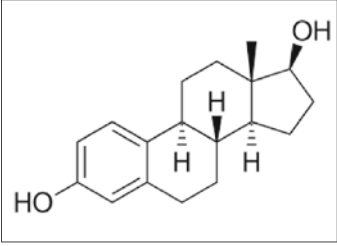
Було виявлено також, що різко виражену ароматазну активність мають тканини грудної залози. У дослідженнях прямо продемонстровано високий рівень локального синтезу естрогенів не тільки у здорових клітинах, а й у тканинах доброякісних та злоякісних пухлин грудної залози.

Встановлено, що джерелами продукції естрогенів у тканинах раку грудної залози людини є не лише стромальні й епітеліальні клітини, а й макрофаги, які часто інфільтрують злоякісну пухлину. Клітини квадранта грудної залози, в якому є пухлина, зазвичай мають найвищу ароматазну активність. Це вкотре доводить, що рак частіше розвивається в тих тканинах, де експресія ароматази є найвищою. Можливо, фактори, які продукують злоякісні клітини, локально стимулюють експресію ароматази у прилеглих мезенхімальних тканинах.

Гормональна адитивна терапія

Методи ендокринної терапії раку грудної залози беруть свій початок у 1896 році, коли сер Джордж Бітсон трьом жінкам із поширеною неоперабельною карциномою виконав двобічну овариєктомію із блискучим результатом. У першій половині XX століття цей підхід набув продовження у вигляді хірургічної адіналектомії та гіпофізектомії. Розвиток клінічної фармакології дав змогу відмовитися від цих травматичних операцій і зосередитись на альтернативних медикаментозних методах лікування раку. Завдяки Олафу Пірсону й іншим дослідникам було розроблено так звану гормональну адитивну терапію, яка включала застосування кортикостероїдів, андрогенів і навіть естрогенів.

Наприкінці 1950-х років багато фармацевтичних компаній активно вивчали нещодавно відкритий клас хімічних сполук – антиестрогени. Оскільки на той час вважалося, що комерційного ринку препаратів для лікування раку не існує, основною метою досліджень нових гормональних ліків була оцінка їх контрацептивних, а не протипухлинних властивостей.



Молекула естрогену

У 1962 році хімік Дора Річардсон у лабораторії компанії ICI Pharmaceuticals (сьогодні AstraZeneca) вперше синтезувала тамоксифен, який спочатку був заявлений як «ефективна жіноча таблетка на ранок». Однак в експерименті у шурів цей препарат не забезпечував протизаплідних властивостей, а навпаки більше стимулював овуляцію.

Приблизно в цей же час були відкриті рецептори естрогенів і доведено теорію Чарльза Хаггінса, згідно з якою саме через гормональні стероїдні рецептори ракові клітини отримують сигнали для проліферації. Відразу після цих відкриттів було розпочато дослідження раніше синтезованих ендокринних хімічних сполук етамокситрифетолу та кломіфену, які могли потенційно блокувати ендокринні рецептори. Дослідження виявилися невдалими та завершилися достроково через високу токсичність нових препаратів.

Керівництво компанії ICI Pharmaceuticals неохоче погодилося фінансувати вивчення протипухлинних властивостей тамоксифену. Перше клінічне дослідження препарату було проведено у Великій Британії у лікарні Крісті 1971 року. У статті про його результати дослідники писали, що «лабораторні тести, призначені для вибору пацієнтів, які можуть отримати користь від лікування, дали непереконливі результати, тому терапія проводилася методом проб і помилок». У ті роки для лікування раку грудної залози молодші пацієнтки протягом 5 років після менопаузи отримували андрогени, а пацієнтки похилого віку – естрогени (сумно відомий діетилstilbestрол).

Новим антиестрогеновим агентом IC146474 було проліковано 46 жінок, «у 10 з яких отримано хороші результати». З фінансових причин і через відсутність видимої перспективи цього онкологічного напрямку фармацевтична компанія відмовилася від подальшої розробки тамоксифену.

Пізніше Артур Волпол відіграв важливу роль у фінансуванні роботи англійсько-американського вченого й онколога Крейга Джордана, який у рамках своєї докторської дисертації продовжив дослідження препарату та довів його високу ефективність в ад'ювантному, паліативному режимі та для профілактики раку грудної залози. Обсяг першого продажу тамоксифену як у Великій Британії, так і в США набагато перевищив початкову оцінку ICI Pharmaceuticals.

Ароматаза як ціль терапії

Першим інгібітором ароматази став аміноглютетимід, протипухлинні властивості якого були відкриті випадково, оскільки спочатку препарат використовувався як протисудомний. Після того, як під час терапії у молодій дівчини розвинулися симптоми хвороби Аддісона (недостатності надниркових залоз), стало ясно, що аміноглютетимід інгібує стероїди й андрогени, у зв'язку з чим через побічні ефекти його вилучили з продажу. Однак оскільки в 1960-ті роки для лікування раку грудної залози все ще застосовувалася хірургічна адіналектомія, новий антагоніст стероїдів був запропонований як хімічна альтернатива цій операції.

Звіт про застосування аміноглютетиміду для лікування раку грудної залози було опубліковано у 1969 році. Цей препарат разом із тестолактоном став інгібітором ароматази першого покоління. Дещо пізніше, через низьку антиестрогенову активність, побічні ефекти та необхідність введення кортикостероїдів із замісною метою, аміноглютетимід не рекомендували до подальшого застосування. Такими чином, тамоксифен став єдиним на той час методом гормональної терапії 1-ї лінії у хворих на метастатичний рак грудної залози. Антиестрогени зберігали своє лідерство в онкології протягом 20 років.

Проте на початку 1970-х років співробітник Університету Меріленду Гаррі Броді усвідомив потенціал нових препаратів



О.О. Ковальов



Вірджил Крейг Джордан відкрив протипухлинні властивості тамоксифену та розробив наукові принципи ад'ювантної гормональної терапії. Нині він – професор молекулярної та клінічної онкології у центрі ім. М.Д. Андерсона Техаського університету у США

40 років історії інгібіторів ароматази

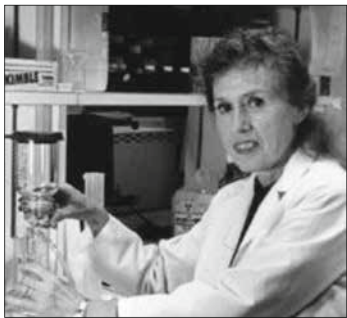
Продовження. Початок на стор. 27.

для ендокринної терапії та створив групу з розроблення селективних інгібіторів ароматази. До нього приєдналися відомі вчені, котрі вже працювали над проблемою гормон-індукованих пухлин, — Крейг Джордан і Майкл Харпер, які разом з Артуром Волполом кількома роками раніше створили перший в онкології антиестроген.

Підсумком спільної роботи став синтез першого селективного інгібітору ароматази 4-ОН-А, який був вивчений Анжеєю Броді за назвою форместан у 1982 році.

Форместан був затверджений Національною службою охорони здоров'я Сполученого Королівства і став єдиним на той час схваленим селективним інгібітором ароматази для лікування хворих на рак грудної залози. Однак під час подальших досліджень стало зрозуміло, що цей препарат не блокує ароматазу тією мірою, як його токсичний попередник аміноглютетимід.

Визнаючи високий потенціал нового напрямку, багато фармацевтичних компаній зробили істотний внесок у клінічне розроблення сучасних сильнодіючих стероїдних і нестероїдних селективних інгібіторів ароматази. Такими компаніями були Ciba-Geigy (тепер Novartis), Merrill-Dow, Imperial Chemical Industries (нині AstraZeneca), Lilly, Pharmitalia, Janssen та Yamaguchi Pharmaceuticals. Врешті-решт це сприяло розробленню двох нестероїдних зворотних інгібіторів ароматази анастрозолу та летрозолу й одного стероїдного інактиватора ароматази екземестану.



Британський фармаколог Анжея Броді з Медичної школи Університету Меріленду, яка синтезувала перший селективний інгібітор ароматази форместан

Клінічні дослідження інгібіторів ароматази

Тамоксифен розроблявся приблизно в той самий час, коли вивчалися інгібітори ароматази та прогестини, однак у 1980-х роках цей антиестроген уже міцно посів своє місце в 1-й лінії терапії метастатичного раку грудної залози, а також в ад'ювантному та неоад'ювантному режимах. Після появи одразу трьох новітніх препаратів виникла потреба у серйозному науковому аналізі двох принципово різних підходів до ендокринної терапії.

Ранні дослідження інгібіторів ароматази першого покоління проводилися за участю пацієнтів з раком грудної залози, у яких рецидив виникав після попередньої ендокринної терапії, такої як оварієктомія, прийом високих доз естрогенів або тамоксифену. У дослідженні інгібіторів ароматази третього покоління виявлено, що нові препарати мають у 10 000 разів вищу ефективність і нижчу токсичність, ніж уже відомі аміноглютетимід, форместан і фадрозол.

У проведених чотирьох клінічних рандомізованих дослідженнях, присвячених порівнянню антиестрогену тамоксифену та нових інгібіторів ароматази, відзначено вищу ефективність останніх. У кожному з цих досліджень, у яких брали участь до 10 000 жінок, було вперше встановлено перевагу одного методу ендокринної терапії над іншим. Відмінності були статистично значущими у всіх дослідженнях, крім одного, у якому рецепторний статус пухлини невідомий у 55% пацієнтів. У зв'язку з цим Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США в рекордно короткий термін (43 дні) після подання запиту на схвалення прискорено зареєструвало застосування анастрозолу як метод ендокринної терапії хворих на метастатичний естроген-рецепторпозитивний (ER+) рак грудної залози.

Якщо згідно з попередньою догмою кожна доступна ендокринна терапія забезпечує однакову швидкість відповіді і може відрізнитися тільки за вартістю та побічними ефектами, проведені дослідження вперше показали, що одна ендокринна терапія може бути кращою за іншу.

На сьогодні летрозол, анастрозол та екземестан схвалені як 1-ша лінія терапії при поширеному раку грудної залози у всьому світі.

Після доведення переваги інгібіторів ароматази третього покоління над тамоксифеном при поширеному раку грудної залози були проведені подібні дослідження у пацієнтів із ранніми стадіями захворювання із використанням цих препаратів в ад'ювантному режимі для запобігання рецидивам після мастектомії.

У великих дослідженнях ATAC і BIG-FEMTA порівняли вплив кожного з препаратів (анастрозол і тамоксифен окремо та в комбінації) на такі показники, як час до прогресування захворювання та загальна виживаність. Через 5 років результати цих досліджень продемонстрували абсолютну перевагу інгібітору ароматази щодо виживаності без прогресування, тоді як загальна виживаність за будь-якого виду лікування була однаковою. У дослідженні також показано, що одночасний прийом антиестрогенів та інгібіторів ароматази одним хворим недоцільний.

Застосування в ад'ювантному режимі тамоксифену зумовлювало збільшення кількості випадків раку ендометрія та епізодів венозних тромбозів. Прийом інгібіторів ароматази асоціювався із прискореною втратою кісткової маси, симптомами урогенітальної атрофії та артралгіями.

На підставі даних цих досліджень інгібітори ароматази були схвалені в усьому світі для використання в ад'ювантному режимі в пацієнтів груп високого ризику, зокрема, з T2, N1 і фенотипом пухлини ER/PG+, HER2+.

У дослідженні BIG-1-98 було проведено тестування чотирьох найбільш ефективних секвенсинг-стратегій ад'ювантної ендокринотерапії у пацієнтів з операбельним раком грудної залози: застосування тамоксифену протягом 5 років; летрозолу протягом 5 років; летрозолу протягом 2 років, потім — тамоксифену протягом 3 років; тамоксифену протягом 2 років, потім — летрозолу протягом 3 років. Виявлено, що 5-річний курс летрозолу ефективніший за 5-річний курс тамоксифену або 2-річний курс тамоксифену з подальшим застосуванням летрозолу.

Ендокринна терапія раку грудної залози летрозолом в неоад'ювантному режимі забезпечувала зменшення об'єму пухлини на 81%, анастрозолом — на 75%, а тамоксифеном — на 48%. Органозберігальна операція на грудній залозі була проведена 45% жінок після прийому летрозолу і 35% — тамоксифену. HER2+ пухлини краще реагували на використання інгібітору ароматази, ніж тамоксифену.

Застосування тамоксифену в деяких випадках супроводжувалося розвитком тромбозу глибоких вен і легеневої емболії, тоді як частота нудоти, припливів та шлунково-кишкових розладів була порівнянною в обох групах. Прийом інгібіторів ароматази частіше асоціювався з міалгією, артралгіями, остеопорозом, остеопенією, прискоренням швидкості втрати кісткової маси та збільшенням ризику переломів, яким можна було запобігти шляхом застосування бісфосфонатів.

Серйозних ускладнень з боку серцево-судинної системи описано не було, проте наявна тенденція все ж таки викликає занепокоєння. У пацієнтів із підвищеним ризиком серцево-судинних подій під час прийому інгібіторів ароматази може бути виправдане застосування статинів.

Прийом інгібіторів ароматази для лікування раку грудної залози у чоловіків має свої особливості. Результати ад'ювантного лікування одним інгібітором ароматази у цій популяції хворих були гіршими порівняно з прийомом тамоксифену, ймовірно, через неадекватну супресію естрадіолу. Тому у чоловіків монотерапія інгібіторами ароматази в ад'ювантному режимі не рекомендується.

При метастатичному раку грудної залози інгібітори ароматази також виявилися менш ефективними, можливо, через їх нездатність пригнічувати синтез естрогенів у яєчках. Для досягнення ефекту при використанні інгібіторів ароматази чоловіки мають одночасно приймати аналоги гонадотропін-релізінг-гормону.

Тамоксифен залишається основним методом терапії у чоловіків із метастатичним раком грудної залози, які не перебувають у стані вісцерального кризу.

Резистентність до інгібіторів ароматази та стратегії ескалації терапії

Використання інгібіторів ароматази викликає стан тривалого дефіциту естрадіолу в ракових клітинах, що призводить до їх адаптації та виживання за рахунок експресії альтернативних сигнальних рецепторів ERα, HER2, EGFR, IGF. Активнація шляхів MAPK, фосфатидилінозитол-3-кінази та мішені рапаміцину (mTOR) стимулює проліферацію, підвищує швидкість транскрипції ERα через ядерні геномні та епігенетичні механізми (зниження метилювання промотору гена ERα). У цих умовах клітини починають парадоксально реагувати проліферацією на низький рівень естрадіолу.

Подолати первинну чи набуту резистентність до інгібіторів ароматази можна за рахунок ескалації терапії — поєднання гормональних і таргетних препаратів.

У дослідженні TANDEM було показано поліпшення клінічної ефективності при поєднанні анастрозолу з трастузумабом, у дослідженні BOLERO — летрозолу з інгібітором mTOR еверолімусом, у дослідженнях PALOMA та MONALEESA — летрозолу з інгібіторами циклінів палбоциклібом і рибоциклібом. Ця нова стратегія рекомендована сьогодні як 1-ша лінія терапії метастатичного ER+ HER2- раку грудної залози.

Профілактика раку

Активність ароматази в організмі зростає з віком. З'ясовано, що її рівень підвищується залежно від збільшення маси тіла та кількості жирової тканини. Стрес і відсутність фізичних вправ також викликають підвищення рівня цього ферменту. Вкрай неприємним відкриттям стало виявлення зв'язку між рівнем ароматази та розвитком раку.

Сьогодні вже не викликає сумнівів, що підвищення у населення частоти збільшення маси тіла й ожиріння (а отже — збільшення загального рівня ароматази) призвело до зростання онкологічних захворювань у світі. Тому ефективною стратегією запобігання розвитку злоякісних пухлин, крім збалансованого харчування та фізичного навантаження, є природне зменшення надлишку ароматази в організмі.

Вплив естрогенів протягом життя корелює із захворюваністю на рак грудної залози у жінок групи ризику. Встановлено, що блокада рецепторів ER за допомогою тамоксифену та ралоксифену знижує ризик його виникнення.

Вивчення частоти розвитку нової пухлини контралатеральної грудної залози після ад'ювантної терапії виявило зниження рівня захворювання на понад 50% при застосуванні інгібіторів ароматази порівняно з прийомом тамоксифену. Ці спостереження стали основою вивчення інгібіторів ароматази не тільки з лікувальною, а й з профілактичною метою. Сьогодні тривають міжнародні клінічні дослідження IBIS 2 і MAP 3, щоб визначити, чи інгібітори ароматази є більш ефективною стратегією первинної хіміопрофілактики раку грудної залози, ніж антиестрогени тамоксифен і ралоксифен.

І все ж профілактичний прийом препаратів цієї групи обмежується фізіологічним впливом ароматази на органи та тканини. Цей фермент відіграє важливу роль у розвитку метаболічного синдрому, він дуже важливий для нормального функціонування головного мозку, підтримки кісткового метаболізму, витрати енергії, фізіології серцево-судинної системи та передміхурової залози, модуляції спермогенезу, регуляції секреції гонадотропіну у чоловіків. Продукція естрадіолу ароматазою в жировій тканині запобігає когнітивним та іншим порушенням у жінок у постменопаузі.

Доступні зараз лікарські інгібітори ароматази блокують продукцію естрогенів майже в усіх тканинах. Небажані побічні явища, такі як остеопороз, атрофія піхви, звужують використання препаратів цієї групи з профілактичною метою. Було б ідеально мати ліки, які могли б пригнічувати ароматазу саме в грудній залозі, не впливаючи при цьому на кістки, мозок і судини.

Виявилось, що інгібувати активність ферменту і зменшити його надлишок в організмі можна не тільки хімічним шляхом, застосовуючи синтетичні інгібітори, а й за допомогою природних речовин. Так, у деяких дослідженнях показано, що екстракти їстівних грибів здатні пригнічувати ароматазу, зокрема, білий гриб має антиароматазні властивості й антиестрогенну активність.

При вивченні харчових звичок 2000 жінок на південному сході Китаю було встановлено, що при споживанні понад 10 г свіжих або 4 г сушених грибів на день захворюваність на рак грудної залози порівняно з контролем знижується приблизно на 50%. У китайок, які щодня вживали гриби та зелений чай, захворюваність на рак грудної залози була нижчою на 90%. Хоча це дослідження було відносно невеликим та обмежувалося лише китайськими жінками, воно дозволило висунути гіпотезу про доцільність профілактики раку грудної залози за допомогою відповідної дієти.

Виявляється, природні інгібітори ароматази є настільки ефективними, що можуть запобігти розвитку раку. У науковій літературі описано сім харчових продуктів, що пригнічують синтез ароматази (табл.). Саме їх слід додавати до раціону всіх дорослих чоловіків і жінок. Зниження рівня ароматази в організмі корисне будь-якій людині.

Таблиця. Харчові продукти для пригнічення синтезу ароматази та запобігання розвитку раку	
Харчовий продукт	Механізм зниження рівня ароматази
Селера	Високий уміст лютеоліну в селері ефективно знижує активність ароматази в організмі
Червоне вино	Фітохімічні речовини, що містяться в червоному вині, здатні інгібувати вироблення ароматази дозозалежним чином
Оливкова олія	Містить сполуку олеуропен, яка має потужну функцію інгібування ароматази
Білий гриб	Екстракт цих грибів знижує активність ароматази дозозалежним чином
Устриці	Цинк, що міститься в молюсках, є одним із найпотужніших природних інгібіторів ароматази
Хрестоцвіті овочі	Броколи, цвітна капуста, мак, листові та брюссельська капуста містять велику кількість 3,3'-діндолілметану, що знижує активність ароматази
Петрушка	Апігенин є потужним інгібітором ароматази і збільшує вироблення тестостерону в клітинах Лейдига

Висновки

Інгібітори ароматази є особливим класом протипухлинних препаратів, які протягом чотирьох десятиліть жодного разу не дозволили засумніватися у своїй ефективності. Основним показанням до їх призначення є рак грудної залози у жінок у постменопаузі, рак грудної залози та гінекомастія у чоловіків, а також необхідність зниження конверсії естрогенів при екзогенному введенні андрогенів (так званий спалах тестостерону).

Тривають експериментальні дослідження щодо вивчення інгібіторів ароматази для стимуляції овуляції, а також для лікування підлітків із затримкою статевого дозрівання при первинному гіпогонадізмі.

Ескалація лікування та комбінація ендокринної терапії з інгібіторами mTOR або інгібіторами циклінів CDK4/6 є сучасною прогресивною терапевтичною стратегією. Проте основним компонентом цих схем все ж таки є інгібітори/інактиватори ароматази — летрозол, анастрозол і екземестан, які залишаються базовою терапією ER+ HER2- раку грудної залози.

Література

1. Santen R.J., Brodie H., Simpson E.R., Siiteri P.K. A. Brodie. History of Aromatase: Saga of an Important Biological Mediator and Therapeutic. Target Endocrine Reviews. 1 June 2009; 30 (issue 4): 343-375.

ВПЛ-негативний рак шийки матки: що відомо сьогодні

Вірус папіломи людини (ВПЛ) є основною причиною раку шийки матки (РШМ) вже понад 25 років. Приблизно в 5,5-11,0% усіх випадків РШМ є ВПЛ-негативним, що можна пояснити як відсутністю асоціації із ВПЛ-інфекцією, так і хибнонегативними результатами тестування. ВПЛ-негативний РШМ часто діагностується на занедбаній стадії й має поганий прогноз, тому ведення цих пацієнтів потребує від лікарів більшої уваги.

РШМ є четвертим за поширеністю злоякісним новоутворенням у світовій жіночій популяції, на нього припадає приблизно 7% усіх випадків раку у жінок (R.L. Siegel, 2020). Стьіка ВПЛ-інфекція, особливо викликана генотипами ВПЛ високого ризику, вважається основною причиною РШМ. ДНК ВПЛ реплікується з вільної ДНК у базальних клітинах шийки матки у початковий період ВПЛ-інфекції, а потім інтегрується у геном хазяїна в міру прогресування інфекції з подальшим посиленням експресії онкогенів *E6* і *E7* (C.B.J. Woodman, 2007). ВПЛ можна виявити майже при усіх плоскоклітинних карциномах шийки матки та передракових станах, включаючи плоскоклітинні інтраепітеліальні ураження високого ступеня (HSIL) або цервікальну інтраепітеліальну неоплазію шийки матки II-III ступенів (CIN II-III). Хоча чутливість тестування на ВПЛ значно покращилася в останні роки, невелика частка РШМ продовжує реєструватися як ВПЛ-негативний. Ця онкопатологія часто діагностується на занедбаній стадії й асоціюється з поганим прогнозом.

За оцінками, приблизно 5,5-11,0% випадків РШМ в усьому світі є ВПЛ-негативними (K.U. Petru, 2017). Однак лише деякі рідкісні типи цього захворювання дійсно не пов'язані з ВПЛ-інфекцією. Тому надзвичайно важливо розрізняти не асоційований із ВПЛ РШМ, неправильно класифікований рак та хибнонегативні випадки ВПЛ-асоційованого РШМ.

ВПЛ-незалежний РШМ

ВПЛ-незалежний РШМ, який вважається істинно ВПЛ-негативним, не пов'язаний з інфекцією ВПЛ. Плоскоклітинний РШМ рідко є ВПЛ-негативним. Натомість при аденокарциномі шийки матки частота негативного результату ВПЛ-тестування становить приблизно 15-38% (G.M. Clifford, 2003). Показник ВПЛ-позитивності при карциномі *in situ* змінюється залежно від різних гістологічних ознак (E.C. Pirog, 2017). Хоча точний механізм, що лежить в основі ВПЛ-незалежного РШМ, не зрозумілий, більшість дослідників вважає, що він спричинений мутаціями пухлиноасоційованих генів, таких як *TP53*, *PIK3CA* та *CDKN2A* (D. Jenkins, 2020).

Помилки у класифікації РШМ

РШМ може бути не лише первинним, а й вторинним при поширенні карциноми ендометрія або раку, що виникає внаслідок віддалених метастазів інших первинних ВПЛ-негативних пухлин. Дослідження показали, що майже у 68% випадків ВПЛ-негативний РШМ був помилково діагностований як первинний (K.U. Petru, 2017). Дослідження щодо ВПЛ-негативної аденокарциноми шийки матки показало, що більше 50% випадків неможливо відрізнити від карциноми ендометрія лише на основі гістологічних ознак (С. Норенгауп, 2014). Усе це вказує на необхідність проведення імуногістохімічного дослідження пухлини та стромы у випадку ВПЛ-негативних результатів для виявлення первинної локалізації пухлини й зниження частоти хибнонегативних результатів (E.C. Pirog, 2017).

Хибнонегативні результати ВПЛ-тестування при РШМ Прихована ВПЛ-інфекція

Природна ВПЛ-інфекція має латентний період, коли реплікація вірусу обмежена імунною системою, а експресія генів ВПЛ пригнічена (P.E. Gravitt, 2017). П'ятирічне дослідження із застосуванням чутливого аналізу до ДНК ВПЛ показало, що здебільшого

ВПЛ-інфекція зникає протягом двох років, за винятком тих випадків, у яких виникли передракові ураження або РШМ. Приховані інфекції часто мають низьку частоту пухлинного генезу та більшу ймовірність хибнонегативного результату, оскільки вірусне навантаження занадто низьке, щоб його можна було виявити за допомогою ВПЛ-тесту. Проте, за повідомленнями, майже 0,05% ВПЛ-негативних випадків прогресували до CIN III або РШМ протягом наступних 3-5 років (H.A. Katki, 2011).

Втрата фрагментів ВПЛ під час інтеграції вірусу

Фрагмент ВПЛ L1 є головною мішенню генотип-специфічних праймерів у багатьох тестах на виявлення ВПЛ. Однак інтеграція геному ВПЛ у геном хазяїна включає руйнування фрагментів E1, E2, L2 або L1 (K. Akagi, 2014). Тому ВПЛ-тестування, націлене на L1, може бути менш надійним, ніж націлене на онкогени *E6/E7*, оскільки експресія L1 може бути втрачена, натомість експресія *E6/E7* завжди наявна. Рівень позитивних результатів тестування на ВПЛ 16-го і 18-го типів, спрямованих на фрагмент ВПЛ L1, становив 91,7 і 72,1% відповідно. Це свідчило, що тестування на ВПЛ L1 пропустило 8,3% випадків інфекції ВПЛ 16-го і 27,9% ВПЛ 18-го типу порівняно з тестуванням на ВПЛ, спрямованим на *E6/E7* (W.A.A. Tjalma, 2013).

Дослідження, у яких вивчали механізми інфікування ВПЛ, показали, що за появи пухлини часто припиняється експресія онкогенів ВПЛ *E6/E7* (ВПЛ-негативний аналіз). Таким чином, хоча саме ВПЛ спровокував онкогенез, результат тесту мРНК *E6/E7* ВПЛ буде хибнонегативним (C.E. Banister, 2017).

РШМ, спричинений штамами ВПЛ низького ризику

У кількох дослідженнях повідомлялося про зв'язок між РШМ та інфекцією ВПЛ 6-го, 11, 42, 44 і 70-го типів низького ризику (E. González-Bosquet, 2006). Не відомо, чи спричиняє ВПЛ низького ризику РШМ, чи рак розвивається з інших причин. K.U. Petru та співавт. (2017) підраховали, що 1-2% первинних випадків РШМ були пов'язані з інфекцією ВПЛ невисокого ризику. Більшість сучасних тестів спрямована на підтипи ВПЛ високого ризику й не можуть виявити інфекцію, не пов'язану з високоонкогенними штамами, що призводить до часткових хибнонегативних результатів.

Помилки при проведенні ВПЛ-тестування

Окрім недосконалості використовуваного методу дослідження, хибнонегативні результати ВПЛ-тесту також пов'язані з помилками вибірки. Погана життєздатність клітин із ділянок некрозу та/або запалення часто призводить до хибнонегативних результатів аналізу на ВПЛ. Неправильні методи забору зразків, включаючи забір зразків, змішаних із кров'ю, а також порушення процедури фіксації можуть призвести до помилкових результатів тестування. Тому точність ВПЛ-тесту в опублікованих дослідженнях слід стримано поставити під сумнів.

Деякі випробування використовували ВПЛ-тестування для дослідження раніше збережених зразків РШМ, але не відомо, чи точно такі зразки відображали ВПЛ-інфекцію у пацієнтів. Ретроспективне дослідження продемонструвало, що зразки пацієнтів літнього віку або ті, які зберігалися протягом тривалого часу, мали нижчий рівень ВПЛ-позитивних результатів.

Інші фактори, які впливають на результати ВПЛ-тестування, включають час між забором матеріалу

та його фіксацією, а також тип фіксатора. У ретроспективному дослідженні використання небуферизованої формалінової фіксації було важливим фактором, що зумовлював більш часті негативні результати ВПЛ-тестування (E.C. Pirog, 2014).

Особливості ВПЛ-негативного РШМ

Глобальне дослідження 760 випадків аденокарциноми шийки матки показало, що старший вік пацієнтів на момент початкової діагностики був пов'язаний із нижчим рівнем позитивних тестів на ДНК ВПЛ (E.C. Pirog, 2014). Подібну тенденцію було виявлено при плоскоклітинному раку без будь-якої чіткої причини. Одним із можливих пояснень є те, що життєздатність вірусу поступово знижується під час прогресування пухлини, особливо у літніх пацієнтів. Інше пояснення полягає у тому, що у пацієнтів літнього віку рак розвивається через ВПЛ-незалежний механізм — як, наприклад, при карциномі вульви (D. Jenkins, 2020).

Патологічний тип раку впливає на результати виявлення ВПЛ, про що свідчать відмінності у частоті інфікування ВПЛ між плоскоклітинним РШМ та аденокарциномою. В усьому світі 12,7% випадків плоскоклітинного раку та 15-38% аденокарциноми шийки матки є ВПЛ-негативними (E.C. Pirog, 2017).

Прогноз при ВПЛ-негативному РШМ

Дослідження G. Riou (1990) 106 випадків інвазивного РШМ на ранній стадії за допомогою полімеразної ланцюгової реакції виявило, що ризик загального рецидиву не відрізнявся у ВПЛ-позитивних пацієнтів із різними генотипами ВПЛ, але був у 2,6 рази вищим у ВПЛ-негативних пацієнтів. Також у ВПЛ-негативних випадках відзначався у 4,5 рази вищий ризик віддалених метастазів, ніж у ВПЛ-позитивних пацієнтів. Крім того, 24-місячна виживаність без рецидивів у ВПЛ-позитивних пацієнтів була вищою, ніж у ВПЛ-негативних (77 проти 40%). Метааналіз P. Li (2017) 2838 випадків РШМ із 17 досліджень показав, що ВПЛ-позитивний РШМ корелює з кращим прогнозом. На сьогодні спеціалісти, що проводили й інші дослідження, дійшли такого ж висновку — ВПЛ-негативний РШМ асоціюється з поганим прогнозом (I. Nicolas, 2019).

Висновки

Попри те що ВПЛ-негативний РШМ має відмінні характеристики від ВПЛ-позитивного, більшість досліджень ігнорують ВПЛ-статус РШМ. Це обмежує належне уявлення про ВПЛ-негативний РШМ, а отже, й підходи до його діагностики та лікування. Клініцисти повинні обережно класифікувати та лікувати ВПЛ-негативні випадки РШМ, оскільки саме такий ВПЛ-статус найчастіше пов'язаний із занедбаними стадіями онкозахворювання та поганим прогнозом. З огляду на це дуже важливо забезпечити жінкам із негативним результатом ВПЛ-тесту більш ретельну діагностику та ефективне лікування.

Реферативний огляд за матеріалами:
B. Xing, J. Guo, Y. Sheng, G. Wu and Y. Zhao.
Human Papillomavirus-Negative Cervical Cancer: A Comprehensive Review. Front. Oncol., 17 February 2021.
<https://doi.org/10.3389/fonc.2020.606335>.

Підготувала **Анастасія Романова**

Медична газета «Здоров'я України»,
Тематичний номер «Акушерство. Гінекологія. Репродуктологія»,
№ 1-2 (47-48), 2022 р.

Скринінг раку шийки матки для раннього виявлення хвороби

Центр громадського здоров'я МОЗ України закликає жінок проходити скринінг на рак шийки матки (РШМ) згідно з рекомендаціями та не нехтувати можливістю відвідати лікаря-гінеколога для профілактичного огляду. Адже це найдієвіші способи запобігти хворобі та виявити РШМ на ранній стадії.

Майже всі випадки РШМ (приблизно 70%) пов'язані з інфікуванням вірусом папіломи людини (ВПЛ), який передається статевим шляхом. Здебільшого генотипи ВПЛ зникають спонтанно та не викликають симптомів. Якщо ж інфекція довготривало знаходиться в організмі жінки, вона може спричинити розвиток РШМ.

Інтервал у 10-20 років між виникненням передракового стану та розвитком РШМ дає великі можливості для своєчасного скринінгу, діагностики та лікування передракових захворювань, що дозволяє уникнути їх прогресування в рак.

Щеплення від ВПЛ є дієвим методом профілактики РШМ, воно значно зменшує ризик появи хвороби. Публікація в New England Journal of Medicine щодо дослідження понад 1,5 млн дівчат до 11 років і жінок у Швеції показує, що ризик розвитку РШМ до 30 років був на 63% нижчим у вакцинованих жінок порівняно з нещепленими.

Роль лікарів первинної та вторинної ланки у скринінгу на РШМ

Доведено, що загальнодержавні профілактичні та скринінгові програми мають вирішальний вплив на зниження смертності від РШМ.

Сімейні лікарі відіграють важливу роль у ранньому виявленні безсимптомного раку. Вони також мають сприяти виконанню всіх рекомендацій спеціалістів щодо протипухлинного лікування.

Лікарі первинної ланки мають надавати таку інформацію щодо профілактики РШМ:

- рекомендації щодо уникнення впливу факторів ризику розвитку РШМ, пов'язаних зі способом життя;
- рекомендації щодо вакцинації проти ВПЛ;
- про важливість для пацієнток віком від 18 років (або з початком статевого життя) до 60 років проходити обов'язковий профілактичний гінекологічний огляд не рідше 1 разу на рік та цитологічний скринінг на РШМ не рідше 1 разу на 3 роки;
- про своєчасну діагностику та лікування передракових станів шийки матки;
- про результати цитологічного обстеження;
- направляти пацієнток із патологічними мазками на подальше обстеження і лікування.

Вторинна профілактика РШМ передбачає своєчасне виявлення передпухлинних станів і захворювань, їх лікування та ретельний диспансерний нагляд за хворими. Одним із методів вторинної профілактики раку є активний скринінг раку та передракових станів.

Види скринінгу на РШМ

ПАП-тест

Цитологічний скринінг дозволяє знизити захворюваність на РШМ на 80%. **ПАП-тест**, відомий також як мазок за Папаніколау, — це дослідження нормальних і змінених хворобою клітин для виявлення, діагностики різних інфекцій, наслідків аномальної гормональної активності, а також передракових або ракових уражень клітин.

ПАП-тест — це процедура, під час якої видаляється невеликий шар клітин з поверхні шийки матки.

Як відбувається збір матеріалу для тестування?

Протягом усієї процедури пацієнтка зазвичай лежить на спині на оглядовому кріслі або столі. Ноги розведені, стопи опираються на опори, які називаються стременами.

Під час ПАП-тесту лікар використовує пластиковий або металевий інструмент, який називається дзеркалом. Він утримує стінки піхви розширеними і забезпечує доступ до шийки матки. Це допомагає лікарю оглянути піхву та шийку матки, а також зібрати тонкий шар клітин із поверхні шийки матки та цервікального каналу. Щоб узяти зразок, лікарі можуть використовувати різні інструменти: шпатель, щітку, цитощітку тощо. Зразок клітин з шийки матки буде збережено та відправлено до лабораторії для перевірки на наявність аномальних клітин.

Під час забору мазка за Папаніколау, а також після тесту пацієнтка може відчувати дискомфорт. Також можуть з'явитися незначні вагінальні кров'яністі виділення відразу після тесту та тягучий біль унизу живота.

Обов'язково повідомте свого лікаря, якщо дискомфорт або кровомазання тривають понад добу після дослідження.

Коли та кому необхідно проводити тестування?

Відповідно до міжнародних рекомендацій, починати робити ПАП-тест потрібно у 21 рік. Жінкам 21-29 років регулярний ПАП-тест рекомендовано робити кожні 3 роки.

Не рекомендовано проводити тестування жінкам молодше 21 року та старше 65 років. У першому випадку жінки переважно мають низьку розповсюдженість уражень, що переходять у РШМ, у другому скринінг може бути неефективним, якщо в минулому жінка старше 65 років мала негативний результат.

Результати ПАП-тесту

Після ПАП-тесту клітини перевіряють на наявність певних змін.

- Якщо змін у клітинах не виявлено, результат дослідження вважається нормальним. Наступне обстеження за допомогою ПАП-тесту рекомендовано робити через 3 роки.
- Якщо виявлені зміни в клітинах, це ще не означає діагноз РШМ. Відхилення від норми вказує на наявність патологічного процесу, який необхідно уточнити та лікувати, інакше він може невдовзі призвести до ракової трансформації клітин.

У випадку отримання результату ПАП-тесту з відхиленням від норми потрібно терміново звернутися до лікаря, щоб отримати подальшу консультацію, необхідне обстеження та лікування. Своєчасне виявлення та лікування передракових станів допомагає запобігти розвитку РШМ.

ПЛР-тест на наявність ВПЛ

Зараження ВПЛ високого онкогенного ризику (16-й та 18-й типи) може призвести до виникнення РШМ. Інфекція підступна і може жодним чином не проявлятися тривалий час, навіть під час огляду в гінеколога. Оскільки більшість жінок можуть не здогадуватися, що мають ВПЛ, важливо час від часу проходити тестування на наявність вірусу.

Тест проводиться, щоб перевірити, чи є ДНК вірусу в клітинах шийки матки. Первинний тест на наявність ВПЛ можуть робити окремо від ПАП-тесту. Процедура збору клітин для аналізу відбувається однаково як у випадку тесту на ВПЛ, так і для ПАП-тесту.

Коли робити тестування?

Жінкам віком 30-65 років можуть призначити один із таких видів тестування:

- тест на визначення ВПЛ кожні 5 років плюс ПАП-тест кожні 3 роки;



- сумісне тестування, коли ПАП-тест робиться разом із тестом на ВПЛ. Їх можуть перевіряти разом, з одного зразка матеріалів.

Жінки 21-29 років можуть робити тест на ВПЛ замість ПАП-тесту, проте перевага у скринінгу для цієї вікової категорії зазвичай надається мазкам за Папаніколау.

Сумісне тестування (ПАП-тест та тест на ВПЛ) не рекомендується жінкам 21-29 років. Чому? Адже ВПЛ досить поширений у цій віковій групі. Ця інфекція у більшості випадків зникає самостійно, протягом кількох років, і не спричинює тривалих змін у клітинах шийки матки. Використання спільного тесту у жінок молодше 30 років дозволяє виявити короткочасну інфекцію ВПЛ та призводить до надмірної витрати ресурсів.

Під час огляду лікар визначить, який варіант скринінгу підходить саме вам.

Результати тестування на ВПЛ

- Якщо результат тесту негативний, лікар може рекомендувати зробити наступний через 5 років.
- Позитивний результат означає, що виявлені онкогенні типи ВПЛ, але це не означає діагноз РШМ. Це свідчить про те, що ризик розвитку хвороби є високим.

Залежно від результату лікар зможе визначити подальші кроки: кольпоскопію, прицільну біопсію, видалення зони аномальних клітин шийки матки. У випадку, коли ВПЛ призводить до змін у клітинах слизової оболонки шийки матки, їх необхідно лікувати. Визначити ці зміни та метод лікування може лише лікар.

Результати сумісного тестування

Якщо при сумісному тестуванні обидва результати негативні, лікар може рекомендувати пацієнтці зробити наступне сумісне тестування через 5 років.

Усі види скринінгових тестів добре виявляють передракові стани. Незалежно від того, чи проходили ви раніше тест, регулярно робіть скринінгові обстеження.

Як підготуватися до ПАП-тесту та тесту на ВПЛ?

ПАП-тест та тест на визначення ВПЛ не роблять під час менструації. Якщо у найближчі 2 дні вам призначили тестування, не рекомендується:

- спринцюватися водою чи іншими розчинами;
- користуватися вагінальними тампонами;
- використовувати лікарські засоби або креми, призначені для внутрішньовагінального застосування, за кілька днів до процедури;
- рекомендовано за кілька годин до проходження тесту не мочитися;
- варто утриматися від статевих контактів за 2-3 дні до аналізу.

Результати тесту зазвичай готові через 3 тижні. Після їх отримання обов'язково проконсультуйтеся з лікарем.

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?
.....
.....

ПЕРЕДПЛАТА НА 2022 РІК!

Здоров'я України[®]
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

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

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

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

Для редакційної передплати на видання необхідно:

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

Наші реквізити:

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

Наша адреса: ТОВ «РЕКЛАМНА АГЕНЦІЯ «МЕДИЧНІ ВИДАННЯ»
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.

Телефон відділу передплати (044) 364-40-28.

E-mail: podpiska@health-ua.com



НОВИНИ МОЗ УКРАЇНИ



**Трансплантація стає доступнішою
завдяки партнерству медиків з різних регіонів**

Шістнадцять трансплантацій органів за 16 днів провели українські фахівці, рятуючи життя пацієнтів, для яких пересадка є єдиним шансом на повернення до повноцінного життя.

Під час виконання таких операцій працюють мультидисциплінарні команди українських медиків, часто – фахівці з різних регіонів країни.

За інформацією Українського центру транспланткоординації, у Волинській обласній лікарні наприкінці липня провели пересадку серця і двох нирок. Для забору органів і проведення трансплантацій у Луцьк приїхали бригади з інших медичних закладів. Команда Інституту серця МОЗ України (Київ) пересаджувала серце. Нирки трансплантували спеціалісти Інституту серця та Київської міської клінічної лікарні № 1 спільно з волинськими колегами. Таке об'єднання зусиль медиків із різних регіонів в одній операційній дало шанс на нове життя двом киянам і пацієнту з тимчасово окупованої Херсонщини.

Пересадка серця і нирки у Тернопільській обласній лікарні проводилася за участі спеціалістів Київської міської клінічної лікарні № 1, другу нирку від померлого донора пересадили у Київському міському центрі нефрології та діалізу.

Коли минулого місяця у Тернопільській обласній лікарні відбувалася перша пересадка серця, місцевим медикам допомагали колеги з Національного інституту серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова. Чоловік, якому тоді пересадили серце, вже вдома.

Під час проведення мультиорганної трансплантації в Національному інституті хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова вперше забір органів провели в Ірпінській міській лікарні (Київська обл.), відновленій після окупації. Нирки і печінку отримали пацієнти з Закарпаття та Миколаївщини.

Також у перші дні серпня 4 органи трансплантували у Першому медичному об'єднанні Львова. Серед пацієнтів – 12річний хлопець, у якого відмовили нирки після перенесеної ангін. Печінку трансплантували жінці з Закарпаття. Тоді львів'янам допомагали хірурги зі столичної клінічної лікарні «Феофанія».

Наразі трансплантацію органів в Україні проводять 32 заклади. Медики з більшим досвідом долучаються до пересадок в лікарнях інших регіонів, партнерство в операційній робить можливим проведення технологічно складних втручань у регіональних клініках. Підбір пар донор/реципієнт відбувається в автоматичному режимі Єдиною державною інформаційною системою трансплантації.

Загалом від початку року проведено 182 трансплантації органів, половина з них – від померлого донора. Найбільше трансплантацій здійснили у Першому медичному об'єднанні Львова і Національному інституті хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова. Висловлюємо співчуття і подяку родичам померлих донорів за прийняття складного, але важливого для збереження життя інших людей рішення.

<https://moz.gov.ua>

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

Ми у соцмережах:



[@MedicnaGazetaZdorovaUkraini](https://www.facebook.com/MedicnaGazetaZdorovaUkraini)



t.me/HealthUAcom



[@healthUAcom](https://twitter.com/healthUAcom)

