



№ 2 (69)
2021 р.
12 000 примірників*
Передплатний індекс 37634

Онкологія

Гематологія

Хіміотерапія



Доктор медичних наук,
професор
Олексій Ковальов

**Рак у молодих пацієнтів:
проблеми профілактики,
скринінгу, лікування
та реабілітації**

Читайте на сторінці **6**



Доктор медичних наук,
професор
Марина Щербиніна

**Рак стравоходу:
сучасний погляд
на проблему**

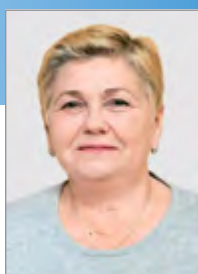
Читайте на сторінці **26**



Кандидат медичних наук
Ярослав Шпарик

**Найважливіше на зимових
симпозіумах ASCO**

Читайте на сторінці **10**



Кандидат медичних наук
Катерина Вільчевська

**Гемофілія в Україні:
проблеми, досягнення
та перспективи**

Читайте на сторінці **18**

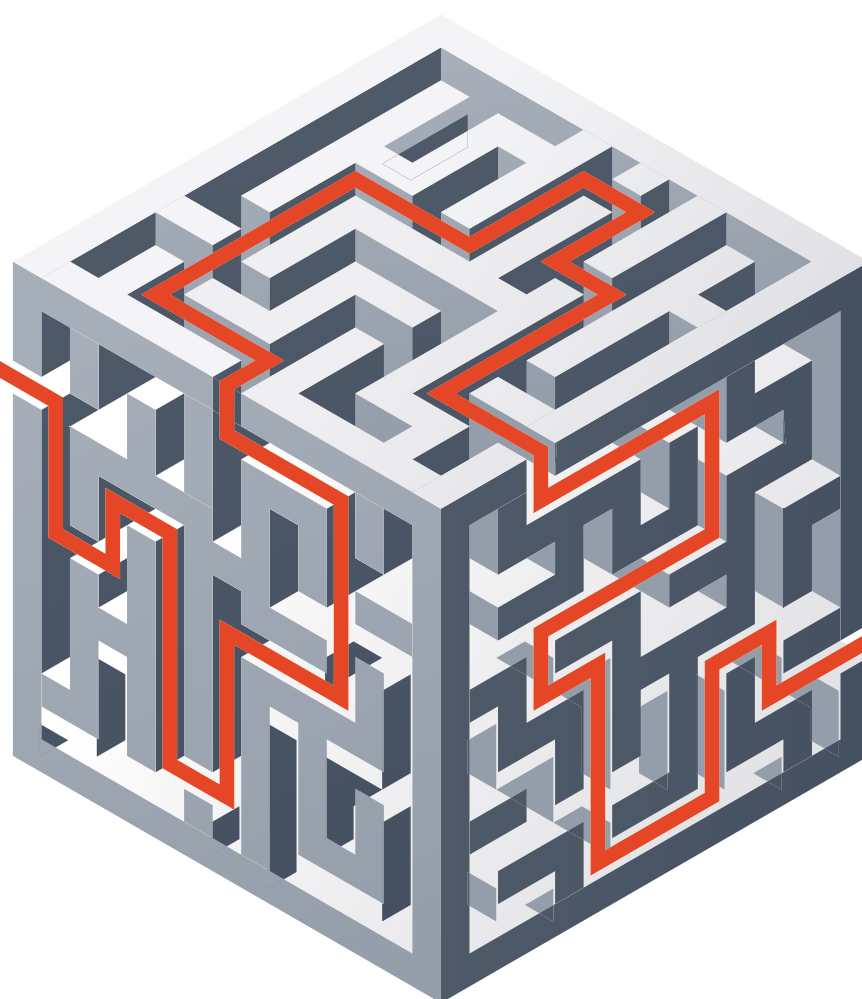


**Сучасна модель
державного забезпечення
хворих на гемофілію
лікарськими засобами
та програмою медичних
гарантій**

Читайте на сторінці **17**



FOUNDATIONONE[®] CDx



КОЖНА ПУХЛИНА УНІКАЛЬНА

FoundationOne CDx надає можливість вибору
індивідуальної схеми лікування відповідно
до молекулярного "портрету" пухлини¹⁻³

1. FoundationOne[®]CDx FDA Approval, 2017. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf17/P170019a.pdf (Accessed November 2018);
2. FoundationOne[®]CDx FDA Approval Press Release, 2017. Available at: <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm587273.htm> (Accessed November 2018);
3. FoundationOne[®]CDx Technical Specifications 2018. Available at: www.rochefoundationmedicine.com/flcdxtech (Accessed November 2018).

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.
Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних закладів та спеціалістів у сфері охорони здоров'я.
Запит медичної інформації про продукти ТОВ "Рош Україна" Ви можете надіслати за електронною адресою: ukraine.medinfo@roche.com.
ТОВ "Рош Україна", 04070, м. Київ, вул. П. Сагайдачного 33, тел. +380 44 354 30 40, факс +380 44 354 30 41, ukraine.medinfo@roche.com, www.roche.ua.



FOUNDATION
MEDICINE[®]



UA/OTHE/1911/0016

КІТРУДА®

(пембролізумаб, МСД) 100 мг

БІЛЬШЕ ТЕРАПЕВТИЧНИХ МОЖЛИВОСТЕЙ

У комбінації з хіміотерапією пемтрекседом і препаратом платини показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним неплоскоклітинним недрібноклітинним раком легень (НДРЛ) при відсутності мутацій в гені епідермального фактору росту (EGFR) або кінази анапластичної лімфоми (ALK).



У комбінації з карбоплатином та паклітакселом або наб-паклітакселом показаний як препарат першої лінії для пацієнтів із метастатичним плоскоклітинним НДРЛ.

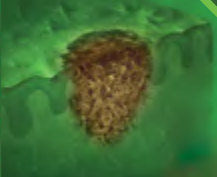
Монотерапія для лікування пацієнтів із метастатичним НДРЛ у разі, коли пухлини експресують PD-L1 (TPS $\geq$ 1%), що підтверджено валідованим тестом, у разі прогресування захворювання під час або після платиновмісної хіміотерапії. Для пацієнтів з EGFR або ALK геномними абераціями, Кітруда® може призначатися після прогресії на таргетній терапії у відповідності зі стандартами терапії зазначених аберацій.

Як монотерапія першої лінії для пацієнтів з NSCLC, коли пухлини експресують PD-L1 ($\geq$ 1%), що підтверджено валідованим тестом при відсутності мутацій в гені EGFR або ALK та у разі:

- III стадії, якщо пацієнтам не показана хірургічна резекція або остаточно хіміопроменева терапія, або
- метастатичного захворювання.

Лікування пацієнтів з метастатичним дрібноклітинним раком легень з прогресуванням захворювання під час або після хіміотерапії на основі платини і принаймні ще однієї попередньої лінії терапії.

Для лікування пацієнтів з нерезектабельною або метастатичною меланою.



Препарат Кітруда® показаний для ад'ювантної терапії пацієнтів з меланою з ураженням лімфатичного(-их) вузла(-ів) після повної резекції.

Лікування дорослих і дітей із рецидивуючою місцево поширеною або метастатичною карциномою клітин Меркеля (Merkel Cell Carcinoma, MCC).

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



Для лікування пацієнтів з рецидивуючою місцево прогресуючою або метастатичною аденокарциномою шлунка або гастроєзофагеального з'єднання, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS $\geq$ 1), що підтверджено валідованим тестом, а захворювання прогресує під час або після проведення двох або більше курсів хіміотерапії, що включають фторпіримідин або платину, і терапії, спрямованої на білок HER2/neu.



Для пацієнтів з рецидивуючим місцево прогресуючим або метастатичним плоскоклітинним езофагеальним раком, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS $\geq$ 10), що підтверджено валідованим тестом, з прогресуванням захворювання після однієї або декількох попередніх ліній системної терапії.

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



Лікування дорослих і дітей з нерезектабельним або метастатичним раком при високій мікросателітній нестабільності (MSI-H) або дефіциті механізмів репарації:

- солідні пухлини, що прогресували при попередньому лікуванні, а також за відсутності вибору альтернативного лікування, або
- колоректальний рак, що прогресував після лікування фторпіримідином, оксаліплатином та іринотеканом.



Для лікування пацієнтів з рецидивуючим чи метастатичним плоскоклітинним раком голови та шиї, що прогресує при проведенні чи після проведення платиновмісної хіміотерапії.



Кітруда® у комбінації з платиною та фторурацилом як терапія першої лінії для пацієнтів з метастатичним або нерезектабельним, рецидивуючим плоскоклітинним раком голови та шиї.

В якості монотерапії як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним або нерезектабельним, рецидивуючим плоскоклітинним раком голови та шиї, коли пухлини експресують PD-L1 ($\geq$ 1), що підтверджено валідованим тестом.

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



Показаний для лікування пацієнтів з місцево прогресуючою або метастатичною уротеліальною карциномою, яким не показана цисплатиновмісна хіміотерапія та коли пухлини експресують PD-L1 (Combine Positive Score (CPS) $\geq$ 10), що підтверджено валідованим тестом, або пацієнтів, яким не підходить будь-яка платиновмісна хіміотерапія, незалежно від статусу експресії білка PD-L1.



Для пацієнтів з місцево прогресуючою або метастатичною уротеліальною карциномою, у яких захворювання прогресувало при проведенні чи після завершення платиновмісної хіміотерапії, або протягом 12 місяців неоад'ювантної чи ад'ювантної платиновмісної хіміотерапії.

Для пацієнтів з раком сечового міхура високого ризику без проростання у м'язову стінку при неефективності терапії БЦЖ (бацилою Кальметта-Герена), з карциномою in situ з папілярними пухлинами або без них, які не підлягають (або не згодні на) проведення цистектомії.

Для пацієнтів із рецидивним або метастатичним раком шийки матки у разі прогресування цього захворювання під час або після хіміотерапії, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS $\geq$ 1), що підтверджено валідованим тестом.



Показаний для лікування дорослих та дітей із рефрактерною первинною медіастинальною В-крупноклітинною лімфомою (PMBCL) або при її рецидиві після проведення 2 або більше ліній попередньої терапії.





НАДАЙТЕ ВАШИМ ПАЦІЄНТАМ КЛЮЧ ДО ВИЩОГО РІВНЯ ВИЖИВАННЯ*

* На основі даних досліджень, наведених у зносках 1–10, щодо зареєстрованих показань.

Посилання: **1.** Hamid O., Robert C., Daud A. et al. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *Annals of Oncology* 0: 1–7, 2019. **2.** Eggermont A.M.M. et al. Adjuvant Pembrolizumab Versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med.* 2018; 378 (19): 1789–1801. **3.** Roy S., Herbst, Paul Baas, Dong-Wan Kim et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016; 387 (10027): 1540–1550. **4.** Martin Reck, M.D., Ph.D., Delvys Rodriguez-Abreu, M.D., Andrew G. Robinson, M.D., et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1823–1833. **5.** Leena Gandhi, M.D., Ph.D., Delvys Rodriguez-Abreu, M.D., Shirish Gadgil, M.B., B.S., et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378: 2078–2092. **6.** Chung H.C., Pihl-Paul S.A., Lopez-Martin J. et al. Pembrolizumab After Two or More Lines of Previous Therapy in Patients With Recurrent or Metastatic SCLC: Results From the KEYNOTE-028 and KEYNOTE-158 Studies. *J Thorac Oncol.* 2020; 15 (4): 618–627. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31870883>. **7.** Bellmunt J., de Wit R., Vaughn D.J. et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2017 Mar 16; 376 (11): 1015–1026. **8.** Vuky J. et al. Long-Term Outcomes in KEYNOTE-052: Ph II First-Line Pembrolizumab in Cis-Ineligible Pat with Loc Adv or Met UC. *J Clin Oncol* 38: 2658–2666. Available at: <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.19.01213>. Last accessed 24 March 2021. **9.** Seiwert T.Y., Burtress B., Mehra R. et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. *Lancet Oncol.* 2016 Jul; 17 (7): 956–965. **10.** Chen R., Zinzani P.L., Fanale M.A. et al. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. *Clinical Oncology* 35, no. 19, 2017 2125–2132. **11.** Armand P.S. et al. Pembrolizumab in Patients with Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma (PMBCL): Data from the Keynote-013 and Keynote-170 Studies. *Blood* 2018. 132: 228; doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-110220>. Accessed: 29.03.21. **12.** Andre T. et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability–High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2020; 383: 2207–2218. **13.** Fuchs C.S., Doi T., Jang R.W. et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. *JAMA Oncol.* 2018 May 10; 4 (5): e180013. **14.** Takashi Kojima et al. Randomized Phase III KEYNOTE-181 Study of Pembrolizumab vs Chemo in Advanced Esophageal Cancer. *J Clin Oncol* 38: 4138–4148. ASCO 2020. **15.** Chung H.C. Pembrolizumab treatment of advanced cervical cancer: Updated results from the phase 2 KEYNOTE-158 study. *Journal of Clinical Oncology* 36, no. 15, suppl (May 20 2018) 5522–5522. **16.** Andrew X. Zhu et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 940–952. **17.** Nghiem P. et al. Durable Tumor Regression and Overall Survival in Patients With Advanced Merkel Cell Carcinoma Receiving Pembrolizumab as First-Line Therapy. *J Clin Oncol* 37: 693–702. ASCO 2019. **18.** Rini B.I., Plimack E.R., Stus V. et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019; 380 (12): 1116–1127. **19.** Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Кітруда®. Реєстраційне посвідчення № UA/116209/01/01, наказ МОЗ № 2759 від 30.11.2020 року. Термін дії реєстраційного посвідчення: з 01.08.2017 по 01.08.2022 року.

Кітруда® (KEYTRUDA®)

Склад: діюча речовина: pembrolizumab; 1 мл концентрату містить 25 мг пембролізумабу; 1 флакон (4 мл) концентрату містить 100 мг пембролізумабу. **Допоміжні речовини:** L-гістидин, L-гістидин моногідроклорид моногідрат, полісорбат 80, сахароза, вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Концентрат для розчину для інфузій. **Основні фізико-хімічні властивості.** Від прозорого до легка опалесцюючого, від безбарвного до світло-жовтого кольору розчин. Рідина, практично вільна від видимих часток, pH 5,2–5,8. **Фармакотерапевтична група.** Протипухлинні засоби, моноклональні антитіла. Код АТХ L01XC18. **Показання.** Меланома. Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з нерезектабельною або метастатичною меланомою. Препарат Кітруда® показаний для ад'ювантної терапії пацієнтів з меланомою з ураженням лімфатичного(-их) вузла(-ів) після повної резекції. **Недрібноклітинний рак легень.** Препарат Кітруда® у комбінації з хіміотерапією пеметрекседом і препаратом платини показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним неллоосклітинним недрібноклітинним раком легень (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) при відсутності мутації в гені епідермального фактора росту (EGFR) або кінази анапластичної ліфмоми (ALK). Препарат Кітруда® у комбінації з карбоплатином та паклітакселом або паклітакселом, зв'язаним з білком, показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним плоскоклітинним NSCLC. Препарат Кітруда® як монотерапія показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з NSCLC, коли пухлини експресують PD-L1 (Tumor Proportion Score (TPS) ≥ 1%), що підтверджено валідованим тестом, у разі прогресування захворювання під час або після платиномісної хіміотерапії. Для пацієнтів з EGFR або ALK геномними абераціями, Кітруда® може призначатися після прогресії на таргетній терапії у відповідності зі стандартами терапії зазначених аберацій. **Дрібноклітинний рак легень.** Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з метастатичним дрібноклітинним раком легень (Small Cell Lung Cancer, SCLC) з прогресуванням захворювання під час або після хіміотерапії на основі платини і принаймні ще однієї попередньої лінії терапії. **Плоосклітинний рак голови та шиї.** Препарат Кітруда® у комбінації з платиною та фторурацилом (ФУ) показаний як терапія першої лінії для пацієнтів з метастатичним або нерезектабельним, рецидивуючим плоскоклітинним раком голови та шиї (Head and Neck Squamous Cell Cancer, HNSCC). Препарат Кітруда® як монотерапія показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним або нерезектабельним, рецидивуючим HNSCC, коли пухлини експресують PD-L1 (Combined Positive Score (CPS) ≥ 1), що підтверджено валідованим тестом. Препарат Кітруда® показаний як монотерапія для лікування пацієнтів з рецидивуючим чи метастатичним HNSCC, що прогресує при проведенні чи після проведення хіміотерапії з препаратами платини. **Класична ліфмома Ходжкіна.** Препарат Кітруда® показаний для лікування дорослих і дітей зі стійкою до лікування класичною ліфмомою Ходжкіна (Classical Hodgkin Lymphoma, cHL) або при виникненні рецидиву після 3 або більше ліній попередньої терапії. **Первинна медіастинальна В-крупноклітинна ліфмома.** Препарат Кітруда® показаний для лікування дорослих та дітей із рефракторною первинною медіастинальною В-крупноклітинною ліфмомою (Primary Medastinal Large B-Cell Lymphoma, PMBL) або при її рецидиві після проведення 2 або більше ліній попередньої терапії. **Обмеження застосування:** препарат Кітруда® не рекомендується для лікування пацієнтів з РМБСЛ, які потребують термінової циторедуктивної терапії. **Уротеліальна карцинома.** Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з місцевим прогресуючим або метастатичною уротеліальною карциномою, яким не показана цисплатиновісна хіміотерапія та коли пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 10), що підтверджено валідованим тестом, або пацієнтів, яким не підходить будь-яка платиномісна хіміотерапія, незалежно від статусу експресії білка PD-L1. Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з місцевим прогресуючим або метастатичною уротеліальною карциномою, у яких захворювання прогресувало при проведенні чи після завершення платиномісної хіміотерапії, або протягом 12 місяців неважкої/важкої чи ад'ювантної платиномісної хіміотерапії. Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів із раком сечового міхура високого ризику без простатання у язурів ступінь при неадекватності терапії GUX (баширова Кальманга–Герена), з карциномою *in situ* з рапидними пухлинними або без них, які не підлягають або не згодні на проведення цистектомії. **Рак з високою мікросателітною нестабільністю.** Препарат Кітруда® показаний для лікування дорослих і дітей з нерезектабельним або метастатичним раком з високою мікросателітною нестабільністю (Microsatellite Instability-High Cancer, MSI-H) або рефрактним муковіцинозним реналіт (mucinous renal cell carcinoma (mRCC)) солідні пухлини, що прогресували при попередньому лікуванні, а також при відсутності вибору альтернативного лікування, або колоректальний рак, що прогресував після лікування фторопіримідином, оксаліплатином та іринотеканом. **Обмеження застосування:** безпеку та ефективність застосування препарату Кітруда® дітям з раком центральної нервової системи MSI-H не встановлено. **Рак шийки.** Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з рецидивуючою місцевим прогресуючою або метастатичною adenocarcinoma шийки або gastroesophageal cancer шийки, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1), що підтверджено валідованим тестом, а захворювання прогресує під час або після проведення двох або більше курсів хіміотерапії, що включають фторопіримідиної або платини, і терапії, спрямованої на білок HER2/neu. **Ескаричний рак.** Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з рецидивуючим місцевим прогресуючим або метастатичним плоскоклітинним ескаричним раком, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 10), що підтверджено валідованим тестом, з прогресуванням захворювання після однієї або декількох попередніх ліній системної терапії. **Рак шийки матки.** Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з рецидивним або метастатичним раком шийки матки у разі прогресування цього захворювання під час або після хіміотерапії, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1), що підтверджено валідованим тестом. **Гепатоцелюлярна карцинома.** Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів із гепатоцелюлярною карциномою (Hepatocellular Carcinoma, HCC), яким раніше проводили лікування сорafenібом. **Карцинома клітин Меркеля.** Препарат Кітруда® показаний для лікування дорослих і дітей із рецидивуючою місцевим поширеною або метастатичною карциномою клітин Меркеля (Merkel Cell Carcinoma, MCC). **Нирково-клітинний рак.** Препарат Кітруда® у комбінації з аксиктибом показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з прогресуючим нирково-клітинним раком (Renal Cell Carcinoma, RCC). **Протипоказання.** Також гіперчутливість до діючої речовини (пембролізумабу) або будь-якої допоміжної речовини препарату. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Офіційні дослідження фармакокінетичної взаємодії інших лікарських засобів із пембролізумабом не проводилися. Оскільки пембролізумаб виводиться з системи кровообігу за допомогою катаболізму, метаболічні взаємодії з іншими препаратами не очікуються. **Пацієнти літнього віку.** З 3991 пацієнтів з меланомою, NSCLC, HNSCC, cHL або уротеліальною карциномою, які отримували препарат Кітруда® в клінічних дослідженнях, 46% були віком 65 років і старші, і 16% були віком 75 років і старші. Загалом не спостерігалося відмінностей в безпеці або ефективності між пацієнтами літнього віку та молодшими пацієнтами. **Передозування.** Немає інформації про передозування препарату Кітруда®. **Особливості застосування.** Імунотоксичні побічні реакції, включаючи серйозні та летальні випадки, спостерігалися у пацієнтів, які отримували препарат Кітруда®, включаючи гіпотиреоз ступеня тяжкості 2 (6,2%) і 3 (0,1%). Гіпотиреоз призвів до відміни препарату Кітруда® у 1 (< 0,1%) пацієнта. Гіпотиреоз викликував у 48 (20%) із 237 пацієнтів. **Цукровий діабет 1 типу.** Препарат Кітруда® може бути причиною розвитку цукрового діабету 1 типу, включаючи діабетичний кетозидоз, про що повідомлялося у 6 (0,2%) із 2799 пацієнтів, які отримували цей лікарський засіб. **Імунотоксичний нефрит і порушення функції нирок.** Нефрит спостерігався у 9 (0,3%) із 2799 пацієнтів, які отримували препарат Кітруда®, включаючи нефрит ступеня тяжкості 2 (0,1%), 3 (0,1%) і 4 (< 0,1%). Нефрит призвів до відміни препарату Кітруда® у 3 (0,1%) пацієнтів. Нефрит викликував у 5 (56%) із 9 пацієнтів. **Тяжкі шкірні реакції.** Можуть виникати імунотоксичні висипи, включаючи випадки синдрому Стивенса–Джонсона (SJS), токсичного епідермального некролізу (TEN) (у тому числі з летальним наслідком), експлозійний дерматит і бульбозний пемфігоїд. **Побічні реакції, пов'язані з проведенням інфузії.** Препарат Кітруда® може бути причиною розвитку тяжких або загрозливих для життя побічних реакцій, пов'язаних з проведенням інфузії, включаючи гіперчутливість і анафілаксію, про що повідомлялося у 6 (0,2%) із 2799 пацієнтів, які отримували цей лікарський засіб. Слід спостерігати за станом пацієнтів стосовно появи ознак та симптомів побічних реакцій, пов'язаних з проведенням інфузії, включаючи ригор, озноб, свистяче дихання, свербіж, гіперемію, висип, гіпотензію, гіпоксемію і ліхоманку. **Термін придатності.** Невідкритий флакон – 2 роки. Після приготування розчину для інфузії – з мікробіологічної точки зору, розведений препарат слід використовувати негайно та одноразово. Розведений розчин не можна заморожувати. Якщо розчин не використаний негайно, хімічна та фізична стабільність при використанні препарату Кітруда® була продемонстрована протягом 24 годин при температурі від 2 до 8 °C. Таке 24-годинне утримання може включати до 6 годин зберігання при кімнатній температурі (не вище 25 °C). При зберіганні у холодильнику перед застосуванням флакон і/або мішки для внутрішньовенних інфузій слід витримати до досягнення препаратом кімнатної температури. Не використовувати препарат після дати, вказаної на упаковці. **Умови зберігання.** Зберігати в холодильнику при температурі від 2 до 8 °C. Не заморожувати. Зберігати в оригінальній упаковці, в захищеному від світла та недоступному для дітей місці. **Виробник.** Шерінг-Плау Лабо Н.В., Бельгія/Schering-Plough Labo NV, Belgium. **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** Індустріепарк 30, Хейст-оп-ден-Берг, 2220, Бельгія/Industriepark 30, Heist-op-den-Berg, 2220, Belgium. **Реєстраційне посвідчення.** № UA/116209/01/01, наказ МОЗ № 2759 від 30.11.2020 року, термін дії реєстраційного посвідчення: з 01.08.2017 по 01.08.2022 року. **Дата останнього перегляду:** 30.11.2020 р.



ПЕРЕКОНЛИВА НАУКА
ІМУНООНКОЛОГІЯ:
ІДЕЇ, ЩО СТАЛИ РІШЕННЯМИ

MSD Oncology

**безперервний рух
в наукових досягненнях**

Матеріал призначений виключно для фахівців охорони здоров'я. Для розповсюдження/демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів.

Для розміщення в спеціалізованих медичних виданнях.

Матеріал виготовлений: червень 2020. Матеріал придатний до: червень 2021.

ТОВ «МСД Україна», адреса: 03038, м. Київ, БЦ «Горизонт Парк», вул. М. Амосова, 12, 3 поверх. Тел.: +38 (044) 393-74-80; факс: +38 (044) 393-74-81.

Якщо у вас виникли питання з медичної інформації про продукти компанії МСД, напишіть нам: 4medouacis@merck.com.

UA-KEY-00070

Авторські права © [2020] ТОВ «МСД Україна». Всі права захищені.



Безпека комбінованого застосування пеметрекседу, пембролізумабу та препарату платини при метастатичному неплазмоклітинному недрібноклітинному раку легені: апостеріорний аналіз результатів дослідження KEYNOTE-189

Схвалення інноваційних препаратів із класу інгібіторів контрольних точок імунної відповіді значно удосконалило стандарти лікування пацієнтів з метастатичним недрібноклітинним раком легені (НДРЛ) – як при проведенні терапії першої лінії, так і при призначенні лікування після неефективного застосування хіміотерапії на основі препаратів платини. Здатність інгібіторів контрольних точок відновлювати пухлинспецифічні Т-клітинні реакції сприяла значному покращенню виживаності пацієнтів (P. Khanna et al., 2017; D.M. Pardoll, 2012). Результати доклінічних і клінічних досліджень свідчать, що поєднане застосування інгібіторів контрольних точок та хіміотерапевтичних препаратів покращує протипухлинні ефекти імунотерапії (L. Apetoh et al., 2015).

Після того, як у дослідженні II фази KEYNOTE-021 (H. Borghaei et al., 2019; C.J. Lan-ger et al., 2016) було продемонстровано досто-вірне збільшення частоти загальної відповіді на застосування комбінації антифолатного протипухлинного препарату пеметрекседу з блокатом рецептора прогормональної клітинної смерті 1 (PD-1) пембролізумабом і карбоплатином порівняно з лікуванням пе-метрекседом та карбоплатином, у 2017 р. ця комбінація була схвалена Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лі-карських препаратів (FDA) США як терапія першої лінії при метастатичному неплазмоклітинному НДРЛ. Вища ефективність ком-бінації пеметрексед/пембролізумаб/карбо-платин у пацієнтів з метастатичним не-плазмоклітинним НДРЛ згодом була підтвер-джена у подвійному сліпому дослідженні III фази KEYNOTE-189 (S. Gadgeel et al., 2020; L. Gandhi et al., 2018). У період подальшого спостереження (медіана тривалості 10,5 міс) терапія із застосуванням вказаної потрійної комбінації сприяла збільшенню загальної ви-живаності (відношення ризиків 0,49; $p < 0,001$) та виживаності без прогресування (відноше-ння ризиків 0,52; $p < 0,001$) незалежно від ек-спресії ліганду рецептора PD-1 (PD-L1) порів-няно із застосуванням комбінації пеметрек-седу з препаратом платини (ПП) та плацебо (L. Gandhi et al., 2018).

Комбінація пеметрексед/пембролізумаб/ПП також продемонструвала загалом при-йнятний профіль переносимості та безпеки (S. Gadgeel et al., 2020; L. Gandhi et al., 2018; D. Rodriguez-Abreu et al., 2020). Кількість па-цієнтів, у яких виникли небажані явища (НЯ) ≥ 3 ступеня тяжкості, була зівставною у групах лікування комбінаціями пеметрексед/пем-бролізумаб/ПП і пеметрексед/ПП/плацебо (71,9 порівняно з 66,8%; S. Gadgeel et al., 2020). Найчастішими імунотоксичними НЯ будь-якого ступеня та НЯ ≥ 3 ступеня тяжкості у пацієнтів, котрі отримували ком-бінацію пеметрексед/пембролізумаб/ПП, були відповідно гіпотиреоз (7,9%) і пневмоніт (3,0%; S. Gadgeel et al., 2020). Гостре ушко-дження нирок частіше відзначали у пацієн-тів, що отримували комбінацію пеметрексед/пембролізумаб/ПП, порівняно з хворими, яким була призначена комбінація пеметрек-сед/плацебо/ПП (6,2 порівняно з 0,5%; S. Gadgeel et al., 2020).

Глибоку оцінку профілю безпеки (включа-ючи ниркову токсичність) комбінації пем-бролізумаб/пеметрексед у всіх пролікованих пацієнтів та хворих, які отримували ці препа-рати протягом ≥ 5 циклів лікування, надав апостеріорний аналіз результатів дослідження KEYNOTE-189. Нещодавно він був представ-лений E.B. Garon та співавт. на сторінках про-фільного наукового журналу Lung Cancer. У кожній групі пацієнтів, які брали участь у дослідженні KEYNOTE-189, оцінили частоту виникнення всіх НЯ (будь-якого ступеня тяжкості) та окремо – частоту НЯ ≥ 3 ступеня тяжкості, а також час до появи того чи іншого НЯ та час до його зникнення.

У дослідженні KEYNOTE-189 пацієнти з гістологічно підтвердженим неплазмоклі-тинним НДРЛ отримували пембролізумаб (200 мг) або плацебо у поєднанні з пеметрек-седом (500 мг/м² площі поверхні тіла) вну-трішньовенно через кожні 3 тижні у комбіна-ції з 4 циклами цисплатину (75 мг/м²) або карбоплатину (площа під кривою концентра-ція – час – 5 мг/мл за 1 хв). Загалом 616 па-цієнтів були рандомізовані (2:1) в групи ліку-вання комбінацією пеметрексед/пембролізу-маб/ПП (n=410) або пеметрексед/плацебо/

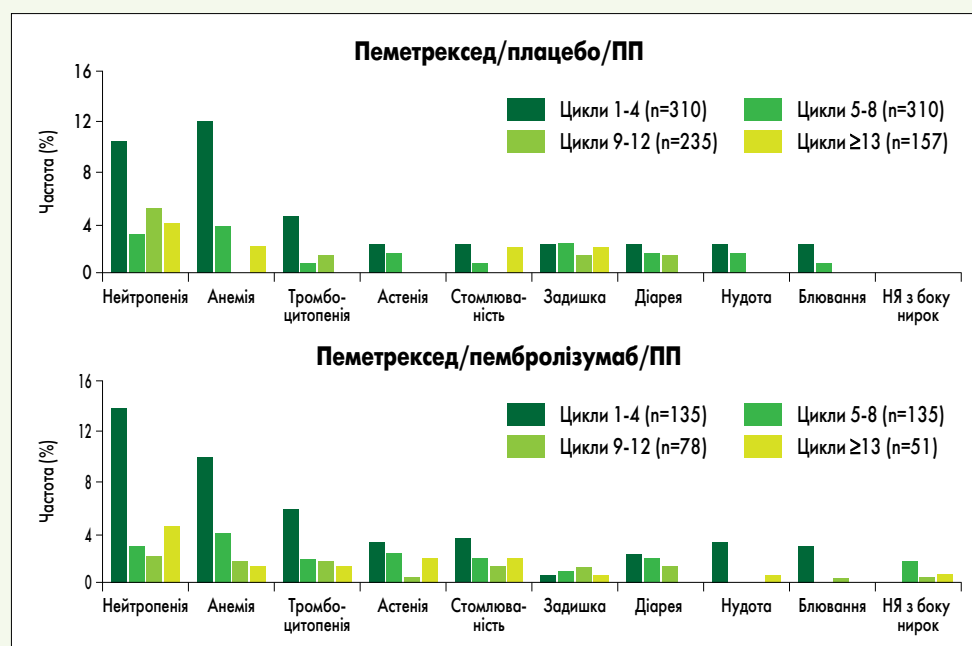


Рис. Частота НЯ ≥ 3 ступеня тяжкості у пацієнтів, які отримали ≥ 5 циклів лікування пеметрекседом, залежно від досліджуваної групи (частка пацієнтів, у яких виникло ≥ 1 НЯ, що мало ≥ 3 ступінь тяжкості)

ПП (n=206) [13]. До апостеріорного аналізу увійшли дані 405 (98,9%) пацієнтів з групи пеметрексед/пембролізумаб/ПП і 202 (98,1%) учасників з групи пеметрексед/плацебо/ПП, які отримали лікування за протоколом. В аналіз оцінювання безпеки підтримуючої терапії була включена підгрупа пацієнтів, які отримали ≥ 5 циклів лікування пеметрекседом. Вона охоплює 310 (76,5%) осіб з групи лікування комбінацією пеметрексед/пембролізу-маб/ПП та 135 (66,8%) пацієнтів з групи пе-метрексед/плацебо/ПП.

Як продемонстрували результати аналізу впливу досліджуваної терапії, у пацієнтів в групі застосування комбінації пеметрексед/пембролізумаб/ПП середня тривалість ліку-вання становила 7,4 міс (стандартне відхилен-ня – СВ – 4,7); 334 (82,5%) пацієнти отрима-ли 4 цикли лікування ПП, 320 (79,0%) – ≥ 5 циклів лікування пембролізумабом або пеметрекседом і лише 9 (2,2%) вступили у фазу підтримуючого лікування без пеме-трекседу. У групі застосування комбінації пе-метрексед/плацебо/ПП середня тривалість лікування становила 5,4 міс (СВ – 4,3); 150 (74,3%) пацієнтів отримали 4 цикли лікуван-ня ПП, 138 (68,3%) – ≥ 5 циклів лікування пеметрекседом або плацебо та лише 3 (1,5%) вступили у фазу підтримуючого лікування без пеметрекседу.

Про НЯ будь-якого ступеня вираженості, які виникли внаслідок будь-яких причин, було повідомлено у 404 (99,8%) осіб у групі застосування комбінації пеметрексед/пем-бролізумаб/ПП та 200 (99,0%) пацієнтів – пе-метрексед/плацебо/ПП. Про НЯ внаслідок будь-яких причин, що мали ≥ 3 ступінь тя-жкості, повідомлялося у 272 (67,2%) хворих у групі комбінації пеметрексед/пембролізу-маб/ПП та у 133 (65,8%) – пеметрексед/пла-цебо/ПП. Частота виникнення як гематоло-гічних, так і негематологічних НЯ ≥ 3 ступеня тяжкості в обох групах була аналогічною.

Медіана часу до появи негематологічних НЯ ≥ 3 ступеня тяжкості (гостре ушкодження нирок, нудота, блювання, діарея та астенія) перебувала в межах перших 4 циклів ліку-вання в обох досліджуваних групах. Єдиним негематологічним НЯ ≥ 3 ступеня тяжкості, для якого медіана часу до розвитку припада-ла на період після завершення перших 4 циклів у групі комбінації пеметрексед/

пембролізумаб/ПП, виявився пневмоніт (125 днів; 6 циклів), а у групі пеметрексед/плацебо/ПП – стоматит (91 день; 4,3 циклу). У групі пеметрексед/пембролізу-маб/ПП найменша медіана часу до появи була характерною для нудоти ≥ 3 ступеня тяжкості (6 днів), а найбільша – для пнев-моніту ≥ 3 ступеня тяжкості. Для таких НЯ ≥ 3 ступеня вираженості, як нудота, блюван-ня, діарея та астенія, медіана часу до зник-нення складала ≤ 2 тижнів від початку ліку-вання в обох досліджуваних групах. У групі комбінації пеметрексед/пембролізумаб/ПП медіана часу до усунення пневмоніту ≥ 3 ступеня тяжкості та гострого ушкодження ни-рок ≥ 3 ступеня тяжкості складала 25 днів (3,6 тижня) та 24 дні (3,4 тижня) відповідно. У групі комбінації пеметрексед/плацебо/ПП медіана часу до зникнення стоматитовості ≥ 3 ступеня тяжкості перебувала у межах 2 тижнів (11 днів), до усунення пневмоніту ≥ 3 ступеня тяжкості – 19 днів (2,7 тижня), до зникнення стоматитовості ≥ 3 ступеня тяжкості – 128 днів (18,3 тижня).

Медіана часу до розвитку гематологічних НЯ ≥ 3 ступеня тяжкості (фебрильна нейтро-пенія, тромбоцитопенія, нейтропенія й ане-мія) обмежувалася першими 4 циклами. Медіана часу до зникнення більшості гемато-логічних НЯ ≥ 3 ступеня тяжкості (фебрильна нейтропенія, тромбоцитопенія та нейтро-пенія) перебувала у межах 2 тижнів від почат-ку терапії. Медіана часу до усунення анемії ≥ 3 ступеня тяжкості складала 21 день (3 тиж-ні) та 11 днів (1,6 тижня) у групі комбінації пеметрексед/плацебо/ПП та пеметрексед/пембролізумаб/ПП відповідно.

У сукупності всіх досліджуваних циклів у групі комбінації пеметрексед/пембролізу-маб/ПП поява НЯ стала причиною припинен-ня застосування пеметрекседу або пембролі-зумабу у 112 (27,7%) хворих, із них 37 (33,0%) припинили лікування протягом перших 4 ци-клів. Частота припинення застосування пеме-трекседу та пембролізумабу була аналогічною в усіх циклах лікування і не перевищувала 3% у жодному досліджуваному циклі.

Оцінювання безпеки у популяції підтримуючої терапії

У групі комбінації пеметрексед/пембролі-зумаб/ПП медіана кількості отриманих

пацієнтами циклів лікування пеметрекседом дорівнювала 11 (діапазон 5-30), у групі пеме-трексед/плацебо/ПП – 9 (діапазон 5-24). Частота окремих НЯ ≥ 3 ступеня тяжкості за-лежно від групи лікування відображена на ри-сунку.

Частота розвитку НЯ ≥ 3 ступеня тяжкості помірно збільшувалася (приблизно на 6-8%) у пацієнтів групи комбінації пеметрексед/пембролізумаб/ПП порівняно з групою пеме-трексед/плацебо/ПП у циклах 9-12 та після 13-го. В обох групах гематологічні прояви токсичності (нейтропенія, тромбоцитопенія та анемія) ≥ 3 ступеня тяжкості частіше вини-кали у перших 4 циклах порівняно з 5-м та по-дальшими циклами (рис.). Пацієнти у групі пеметрексед/пембролізумаб/ПП мали вищу, ніж у групі пеметрексед/плацебо/ПП, частоту розвитку НЯ з боку нирок у всіх циклах (рис.).

Частота проявів ниркової токсичності будь-якого ступеня тяжкості у пацієнтів з гру-пи комбінації пеметрексед/пембролізумаб/ПП перебувала у діапазоні від мінімум 2,3% (у циклах 1-4) до максимум 4,8% (у циклах 5-8). У групі комбінації пеметрексед/плацебо/ПП не повідомлялося про виникнення НЯ з боку нирок, які мали ≥ 3 ступінь тяжкості. Частота НЯ з боку нирок будь-якого ступеня вираженості перебувала в діапазоні від міні-мум 0,7% (в циклах 1-4) до максимум 2,0% (в циклах ≥ 13 -го). Найчастішими НЯ будь-якого ступеня з боку нирок у групі ком-бінації пеметрексед/пембролізумаб/ПП були гостре ушкодження нирок і ниркова недостат-ність, у групі пеметрексед/плацебо/ПП – хро-нічна хвороба нирок і ниркова недостатність. У групі комбінації пеметрексед/пембролізу-маб/ПП у циклах 1-4 не було виявлено НЯ ≥ 3 ступеня тяжкості, у циклах 5-8 зареєстровано 5 таких випадків (1,6%), у циклах 9-12 та ≥ 13 – по 1 такому випадку (0,4%). Пацієнтам, які продовжують тривалу терапію пембролізума-бом/пеметрекседом, рекомендується прова-дити моніторинг функції нирок (D.W. Du-moulin et al., 2020).

Висновки

В учасників дослідження KEYNOTE-189 більшість НЯ ≥ 3 ступеня тяжкості вперше ви-никали протягом 3 міс від першого призна-чення досліджуваного лікування та були усу-нуті протягом 2 тижнів від моменту маніфес-тації. При цьому більшість випадків припи-нення лікування через НЯ були зареєстровані під час перших 4 циклів. Ці результати свід-чать, що токсичність не накопичувалася у на-ступних циклах лікування, і отже, питання про потенційне припинення застосування пеметрекседу має бути ретельно розглянуто з урахуванням переваги його комбінації з пембролізумабом. Загальна частота НЯ з боку нирок була низькою в обох групах лі-кування, проте дещо вищою у групі комбіна-ції на основі пембролізумабу. Важливо відзна-чити, що частота цих НЯ не зростала протя-гом усіх циклів лікування. Таким чином, ре-зультати цього аналізу надали корисну ін-формацію щодо безпеки комбінації пеме-трексед/пембролізумаб/ПП та детальні відомості щодо часу появи та тактики ведення найчастіших НЯ, які розвиваються на тлі та-кої комбінованої терапії.

За матеріалами E.B. Garon et al.
Safety of pemetrexed plus platinum in combination
with pembrolizumab for metastatic nonsquamous
non-small cell lung cancer:
A post hoc analysis of KEYNOTE-189.
Lung Cancer. 2021; 155: 53-60.

Підготувала Ірина Горобець



Рак у молодых пациентов: проблемы профилактики, скрининга, лечения и реабилитации

Несмотря на то что злокачественные опухоли развиваются преимущественно у пожилых людей, в мире примерно у 1 млн человек в возрасте до 50 лет ежегодно выявляют рак и более 350 тыс. умирают от его осложнений в молодом возрасте. Онкологические заболевания являются четвертой после несчастных случаев, травм и самоубийств причиной смерти подростков и молодых взрослых. Выживаемость после рака в этой возрастной группе за последние десятилетия не увеличилась и остается хуже, чем у детей младшего возраста и пожилых пациентов. В Украине частота рака молочной железы, лимфомы Ходжкина и неходжкинских лимфом, меланомы, саркомы мягких тканей и костей, рака шейки и тела матки, яичника, щитовидной железы, яичка, толстой кишки у молодых людей продолжает расти, что повышает нагрузку на систему здравоохранения нашей страны.



А.А. Ковалев

Программы профилактики, ранней диагностики, скрининга, терапии и реабилитации после завершения лечения рака в молодом возрасте имеют существенные особенности. Поздние осложнения могут включать повышение частоты развития второго злокачественного новообразования, кардиальные и легочные заболевания, проблемы со слухом и зрением, остеопороз, эндокринную недостаточность, нарушение фертильности.

Причины рака в молодом возрасте и его первичная профилактика

Как и у пожилых пациентов, у которых развитие злокачественных опухолей во многом обусловлено факторами риска, связанными с образом жизни (курение, избыточная масса тела, недостаточная физическая активность) или с неблагоприятными факторами окружающей среды (экологические и производственные канцерогены), некоторые внешние факторы также могут увеличить риск формирования онкологического заболевания в молодом возрасте. Так, чрезмерное воздействие ультрафиолетового солнечного или искусственного облучения (у многих молодых девушек даже имеется психологическая зависимость от загара в солярии) повышает риск развития меланомы и других видов рака кожи. Инфицирование онкогенными штаммами вируса папилломы человека (ВПЧ) на пике сексуальной активности может увеличить риск возникновения рака шейки матки и некоторых других вирусассоциированных видов опухолей вульвы, ануса, полости рта, легкого. Заражение вирусом иммунодефицита человека может повысить риск развития неходжкинской лимфомы и саркомы Капоши.

На риск развития второй опухоли, особенно лейкоза, в подростковом возрасте может повлиять ранее проведенная химиотерапия или лучевая терапия по поводу рака в детском возрасте.

Предотвратить возникновение всех злокачественных опухолей невозможно. Но хотя факторы риска, связанные с образом жизни, не играют большой роли в развитии рака у подростков и молодых людей, очень важно с раннего возраста поддерживать здоровую массу тела, вести активный образ жизни, развивать здоровые привычки, которые позволят снизить риск проблем со здоровьем в будущем. В целом снизить онкологический риск все-таки возможно.

Об эффективности государственных программ первичной профилактики свидетельствует снижение заболеваемости раком шейки матки среди подростков и молодых людей в тех странах, где используются вакцины против ВПЧ. Известно, что эти вакцины более эффективны, если их применяют в возрасте от 13 до 26 лет.

Профилактические мероприятия также обеспечили отчетливую тенденцию к снижению частоты рака легкого (эффективные кампании против курения) и меланомы кожи (применение косметических средств защиты от ультрафиолетовых лучей, отказ от использования соляриев), особенно у молодого населения стран с высоким уровнем развития системы здравоохранения.

Семейный и наследственный рак

На развитие злокачественных опухолей в молодом возрасте сильное влияние оказывают генетические аномалии, унаследованные от родителей.

Признаками наследственного рака являются формирование злокачественных опухолей в раннем возрасте (например, рака толстой кишки в 20-летнем возрасте), наличие более одного типа рака у одного и того же человека (например, рака молочной железы и яичника у одной женщины), рак, поражающий оба парных органа (оба глаза, обе почки, обе молочные железы), одна и та же опухоль у детей из одной семьи (саркома у брата и сестры), рак, возникающий у родственников нескольких поколений (например, рак у деда, отца и сына), множественные случаи одного и того же типа рака (особенно, если это необычный или редкий тип опухолей, например, ретинобластома), рак грудной железы у мужчины.

При наличии в анамнезе семейного рака молодые люди должны быть подвергнуты генетическому скринингу для выявления возможных наследственных раковых синдромов — BRCA, CHEK2, PALB, Линча, Ли — Фраумени, Пейтца — Егерса, Горлина — Гольца, синдрома пигментной ксеродермы, семейного полипоза кишечника и других. В случае обнаружения мутаций генов наследственного рака молодой человек может выбрать тактику активного наблюдения и скрининга или же подвергнуться профилактическому хирургическому удалению органов-мишеней.

Так, при высоком риске развития рака молочной железы, обусловленном мутацией гена-супрессора *BRCA*, большинство молодых женщин в экономически развитых странах предпочитают проведение билатеральной подмышечной мастэктомии с протезированием молочных желез. При синдроме Линча из-за крайне высокого риска формирования рака эндометрия после завершения репродуктивной функции женщинам выполняется профилактическая гистерэктомия. При семейном наследственном полипозе с пациентом следует настоятельно обсудить вопрос выполнения колонэктомии. При мутации гена *CDH1* и высоком риске развития рака желудка выполняется превентивная гастрэктомия; при мутации протоонкогена *RET* у детей рекомендована профилактическая тиреоидэктомия.

Особенности рака и противоопухолевого лечения в молодом возрасте

Как правило, злокачественные опухоли у молодых людей имеют клинические особенности и уникальную биологию. Так, рак ободочной кишки в этой возрастной группе обнаруживается на более поздних клинических стадиях, характеризуется слабой клеточной дифференциацией, выраженной лимфоваскулярной инвазией и перстневидноклеточной структурой.

У молодых женщин опухоли молочной железы имеют большие размеры, высокую степень злокачественности и часто тройной негативный фенотип. Прогноз у таких пациенток обычно худший, чем у женщин старшего возраста.

Кожная меланома в молодом возрасте также имеет клинические и биологические отличия. У подростков на момент постановки диагноза опухоль характеризуется высокой скоростью митоза, более высокой стадией и частым поражением лимфатических узлов.

Саркома у подростков и молодых людей часто протекает более агрессивно, чем у маленьких детей. При саркоме Юинга и рабдомиосаркоме выживаемость обратно пропорциональна возрасту и размерам опухоли.

Терапия рака у подростков имеет свои особенности, о которых знают не все онкологи. Обычно такие пациенты оказываются в «серой зоне» между врачами, которые специализируются на лечении детей, и врачами, которые в основном лечат пожилых.

Статистика свидетельствует, что у молодых людей с опухолями головного мозга, лейкозом, остеосаркомой и саркомой Юинга более эффективным является лечение по педиатрическим протоколам, а тем, у кого есть «взрослый» рак (меланома, карцинома молочной железы или рак легкого), лучше лечиться у «взрослого» онколога.

Большую проблему может представлять общение пациентов подросткового возраста с лечащим врачом, а также комплаенс к противоопухолевой терапии. Как правило, молодые люди, больные раком, чувствуют себя изолированными от общества и мало общаются со своими сверстниками. Некоторые нарушают протоколы лечения, поскольку неправильно понимают серьезность заболевания, испытывают страх или негодование и хотят уделять внимание в жизни другим вещам. У молодых людей, которые только начинают свою карьеру, существует проблема дополнительных финансовых затрат, связанных с лечением.

Принято считать, что для молодых пациентов следует использовать более агрессивные протоколы: высокодозную химиотерапию и лучевую терапию, расширенные и комбинированные хирургические вмешательства. Важно учитывать, что наряду с повышением эффективности это может привести к поздним или отдаленным последствиям противоопухолевого лечения.

Поздние и отдаленные последствия лечения рака у молодых людей

Долгосрочные последствия лечения у молодых людей могут наблюдаться много лет спустя после завершения терапии по поводу рака. На развитие поздних осложнений влияют тип опухоли, возраст пациента, характер и доза цитостатика. В подростковом и раннем взрослом возрасте некоторые органы и системы все еще могут расти, что делает ткани более чувствительными к цитотоксической терапии.

Поздние осложнения могут включать повышенный риск развития второго рака в старшем возрасте, сердечную и легочную недостаточность, нарушения слуха и зрения, проблемы с костями, эндокринопатии, нарушение фертильности как у женщин, так и у мужчин. Репродуктивные органы могут пострадать вследствие химиотерапии алкилирующими агентами, эндокринотерапии, а также после применения лучевой терапии на область живота,

таза, позвоночника или гипофиза, который контролирует функцию большинства эндокринных органов. Нарушение менструального цикла неизбежно после проведения высокодозной химиотерапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Количество заключенных браков у излечившихся молодых онкологических пациентов ниже, а процент разводов выше по сравнению с их сверстниками, чему способствуют мнимые опасения относительно сексуальной привлекательности и реальные проблемы, связанные с фертильностью.

Сохранение фертильности у молодых женщин и мужчин является важной составляющей противоопухолевого лечения. Варианты сохранения фертильности являются криоконсервация сперматозоидов, яйцеклеток, ткани яичников и эмбрионов, защита гонад, а также некоторые особенности хирургического вмешательства при раке органов малого таза — транспозиция яичников (оофоропексия) или радикальная трахелэктомия (радикальная цервэктомия) при ранних стадиях рака шейки матки.

Жизнь после рака — социальные проблемы

У всех людей рак приводит жизнь в беспорядок, однако молодые пациенты в состоянии хронического стресса сталкиваются с особенно серьезными психологическими проблемами. В 20-30 лет люди обычно заводят собственные семьи, в это время формируется социальная и эмоциональная идентичность, создается финансовая независимость. Поэтому у тех, кто вернулся в общество после завершения лечения, складывается впечатление, что их «оставили позади».

Многие эмоциональные проблемы остаются незамеченными для окружающих, однако они негативно влияют на качество жизни пациента. После интенсивного лечения молодые люди могут часто испытывать проблемы с памятью, мышлением и концентрацией внимания. Особо важное значение имеют алопеция, увеличение массы тела, шрамы после операции, сексуальные нарушения вплоть до импотенции, которые поддерживают обиду и беспокойство по поводу возможной дискриминации со стороны любимых, друзей и коллег. Некоторым выжившим впоследствии бывает трудно восстановиться и адаптироваться в обществе. Чрезмерная тревожность, депрессия или гнев могут отрицательно влиять на многие аспекты жизни молодого человека, мешать межличностным отношениям, учебе и работе.

При поддержке семьи, друзей и специалистов пациенты, пережившие рак, смогут двигаться по жизни дальше, несмотря на трудности, с которыми им пришлось столкнуться.

Вопросы злокачественных опухолей у подростков и молодых пациентов обсуждались в рамках мультидисциплинарного конгресса, который прошел в Украине 20-29 мая 2021 г. в онлайн-формате и включал лекции, презентации и дискуссии по наиболее актуальным медицинским, биологическим и социальным аспектам этой масштабной проблемы.

З М І С Т

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Сучасна модель державного забезпечення хворих на гемофілію лікарськими засобами та програмою медичних гарантій О.П. Сініцина, К.В. Вільчевська, Н.Ю. Астафорова-Яценко та ін.	17
Обізнаний – значить захищений: інформаційний проєкт «ОнкоПросвіта» в Україні О. Шержукова, А.П. Безносенко	54-55

ОНКОЛОГІЯ

Безпека комбінованого застосування пеметрекседу, пембролізумабу та препарату платини при метастатичному неплоскоклітинному недрібноклітинному раку легені: апостеріорний аналіз результатів дослідження KEYNOTE-189	5
Рак у молодих пацієнтів: проблеми профілактики, скринінга, лечения и реабилитации А.А. Ковалев.	6
Особливості молекулярного «портрету» раку легені у молодих пацієнтів	8-9
Найважливіше на зимових симпозиумах ASCO Я.В. Шпарик	10, 37-39
Тривалість терапії пацієнтів з ALK-позитивним недрібноклітинним раком легені, які отримували бригаініб за програмою раннього доступу	15-16
Рак стравоходу: сучасний погляд на проблему М.Б. Щербиніна, Н.Є. Соловйова, Г.С. Короленко	26-27
Рак підшлункової залози: стан проблеми та перспективні напрями терапії О.О. Ковальов	30-31
Сучасна колопроктологія через призму місяця боротьби з колоректальним раком А.П. Безносенко, С.П. Поліщук, О.В. Ганіч та ін.	32-33
Гормоночутливий рак грудної залози у молодих жінок – тактика лікування О.О. Ковальов	35-36
Предиктивні та прогностичні біомаркери персоналізованого лікування пухлин шлунково-кишкового тракту	42-43
Ефективність палбоциклібу у комбінації з летрозолом порівняно з монотерапією летрозолом як першої лінії лікування HR+/HER2- метастатичного раку молочної залози у клінічній практиці в США А. DeMichele, M. Cristofanilli, A. Brufsky та ін.	45-46
Онкодайджест	47

ОНКОГЕМАТОЛОГІЯ

Гемтузумаб озогаміцин у лікуванні гострого мієлоїдного лейкозу	13
Якість життя, пов'язана зі здоров'ям, у пацієнтів із рецидивуючою або рефрактерною множинною мієломою: лікування даратумумабом, леналідомідом і дексаметазоном у дослідженні III фази POLLUX	28-29

ГЕМАТОЛОГІЯ

Гемофілія в Україні: проблеми, досягнення та перспективи К.В. Вільчевська	18-19
Програма Guardian: мовою доказової медицини про туроктоког альфа.	51-52

ОНКОДЕРМАТОЛОГІЯ

Сучасні напрями терапії злоякісних пухлин шкіри О.О. Ковальов	21
Т-клітинні лімфоми шкіри: труднощі первинної диференційної діагностики і таргетна терапія Т.В. Скрипець, І.В. Свистунов	41
Роль імунотерапії у лікуванні меланоми шкіри Б.В. Литвиненко, В.В. Остафійчук, М.М. Кукушкіна	49-50

ОНКОГІНЕКОЛОГІЯ

Сучасні досягнення у лікуванні рецидивуючого раку яєчника С.В. Клименко, О.В. Пономарьова, Я.В. Шпарик та ін.	23-25
---	-------

ПЕРЕДПЛАТА НА 2021 РІК!

Здоров'я® України®

Шановні читачі!

Передплатити наше видання ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за Каталогом видань України на 2021 р. у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також у редакції за тел. (044) 364-40-28.

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



Передплатний індекс:
37634

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(29).

E-mail: podpiska@health-ua.com

АНОНС

VIII з'їзд Українського товариства радіаційних онкологів

23-25 червня, м. Херсон

За участю експертів з України, Білорусі, Латвії, Німеччини, Швейцарії, Швеції, США

Організатори:

- Національний інститут раку МОЗ України (м. Київ)
- Міністерство охорони здоров'я України
- Українське товариство радіаційних онкологів (м. Київ)
- ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України» (м. Харків)
- Комунальне некомерційне підприємство «Херсонський обласний онкологічний диспансер» Херсонської обласної ради
- Українське товариство фахівців з ядерної медицини



Особливості молекулярного «портрету» раку легені у молодих пацієнтів

В основі розвитку пухлинної клітини лежать різні мутації генів. Певний набір мутацій визначає унікальний характер онкологічного захворювання, тобто якщо патоморфологічний тип пухлини у двох пацієнтів і є однаковим, хвороба у них може мати різний перебіг. За останні роки уявлення про молекулярний «портрет» окремих пухлин змінилося, і сьогодні відома велика кількість клінічно значущих мутацій, які потенційно можуть бути таргетними для певних лікарських засобів. З цього погляду існує потреба у дослідженні сотні генів, які можуть бути пов'язані із розвитком онкологічного процесу. Це стало можливим із впровадженням комплексного геномного профілювання методом секвенування наступного покоління (next generation sequencing, NGS) із гібридним захопленням. На відміну від інших варіантів дослідження геному пухлини (наприклад, виявлення «гарячих точок» мутагенезу), NGS методом гібридного захоплення дозволяє визначати 4 класи геномних змін (заміни, дуплікації, інсерції та делеції, транслокації) на широкій ділянці ДНК та виявити не лише типові, а й непередбачувані, рідкісні, але клінічно важливі мутації. У результаті комплексного геномного профілювання лікар і пацієнт отримують унікальний молекулярний «портрет» пухлини, що дозволяє одразу призначити відповідну таргетну терапію, яка буде найбільш ефективною та безпечною.

Foundation Medicine® запроваджує персоналізовану медицину

Для підтримки світового тренду персоналізованої медицини Roche і Foundation Medicine® об'єднали зусилля з метою забезпечення доступу до послуги з комплексного геномного профілювання пацієнтів з онкологічними захворюваннями у всьому світі. Компанія Foundation Medicine® пропонує такі тести: FoundationOne® CDx та FoundationOne® Liquid CDx для дослідження всіх солідних пухлин та FoundationOne® Heme — для онкогематологічних захворювань і саркоми.

Комплексне геномне профілювання за одну процедуру-дослідження дозволяє виявити чотири основні класи геномних змін, що дає цінну інформацію для персоналізованого вибору терапії.

Крім того, результати аналітичного дослідження одночасно включають інформацію про мікросателітну нестабільність і мутаційне навантаження пухлини, які дозволяють визначити потенційних кандидатів на проведення імунотерапії. Мікросателітна нестабільність і мутаційне навантаження пухлини є важливими геномними біомаркерами, які разом з даними про ліганд 1 рецептора програмованої клітинної смерті (PD-L1) надають інформацію про те, чи буде ефективною імунотерапія у кожному конкретному випадку.

Завдяки комплексному геномному профілюванню змінилося розуміння молекулярної біології пухлин, що відкрило нові можливості лікування хворих, створення таргетних препаратів та їх прицільного застосування.

Уже протягом кількох десятиліть лідируючі позиції у структурі смертності внаслідок онкопатології займає рак легені. Соціальна значущість проблеми є потужним стимулом для розроблення послідовних та ефективних стратегій для своєчасного виявлення та лікування хворих.

Рак легені є однією з найпоширеніших злоякісних пухлин у світі. Згідно з оцінками експертів GLOBOCAN — глобальної програми зі статистики раку, у 2020 р. було зафіксовано 2,2 млн нових випадків раку легені (11,4% від усіх нових випадків раку різної локалізації) та 1,8 млн смертей (18,0% від загальної кількості летальних випадків внаслідок раку) від раку цієї локалізації (Н. Sung et al., 2021). Незважаючи на те що серед пацієнтів з раком легені не так часто трапляються молоді люди та підлітки, на основі даних Статистики раку (2016) та Програми спостереження, епідеміології та кінцевих результатів (SEER) за 2009-2013 рр. лише

у США від раку цієї локалізації щороку помирає близько 13 тис. молодих осіб.

Отже, прогноз раку легені, клініко-патоморфологічні та геномні особливості пухлин у молодих осіб є надзвичайно перспективним напрямом досліджень.

Пропонуємо нашим читачам ознайомитися з особливостями молекулярного «портрету» раку легені у молодих осіб і підлітків (у підлітків рак легені визначають дуже рідко) з акцентом на недрібноклітинному раку легені (НДРЛ), визначеними на підставі огляду даних електронних баз MEDLINE, PubMed Central, Embase та Cochrane Library CENTRAL за останні 10 років. До систематичного огляду були включені публікації англійською мовою, у яких до групи молодих пацієнтів належали особи ≤50 років та у яких вивчали альтерації зародкових ліній або соматичні альтерації. Для огляду було відібрано 23 публікації (D. Vinal et al., 2021).

Вікові характеристики пацієнтів з раком легені

Зазвичай до групи молодих пацієнтів включають осіб, вік яких на момент встановлення первинного діагнозу становить від 15 до 39 років. Однак вікові межі серед хворих на рак легені є темою для дискусій у науковій спільноті, й у різних дослідженнях вони відрізняються. Велика частина дослідників використовувала вік 40 років як гранично допустимий для молодого пацієнта, інші включали до цієї групи хворих віком від 30 до 50 років. Це зумовлено тим, що вік не є стійкою характеристикою, і в кожному віковому діапазоні можуть спостерігатися різні фактори ризику, клініко-патологічні та генетичні особливості пухлини.

Демографічні та клініко-патологічні особливості пацієнтів з раком легені

Медіана віку хворих на рак легені становить 71 рік, однак майже третина пацієнтів помирає до 65 років. У молодих осіб рак легені є відносно рідкісним явищем, зокрема у віковій категорії до 35 років реєструється близько 15 тис. випадків за рік (F. Bray et al., 2018; <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>). Незважаючи на те що у структурі захворюваності на злоякісні новоутворення у молодих осіб рак легені посідає лише 18-те місце, у структурі смертності він займає 11-те місце. У багатьох публікаціях йдеться про те, що серед молодих хворих на рак легені переважають жінки. Результати досліджень, у яких порівнювали історію куріння у пацієнтів з раком легені старшого та молодого віку, показали значно менший вплив цієї шкідливої звички на розвиток хвороби у молодих осіб.

Когорті молодих пацієнтів з раком легені також притаманні певні відмінності, пов'язані з гістологічним типом пухлин. НДРЛ залишається найпоширенішим типом раку легені, у молодих осіб частіше виявляють

аденокарциному легені. У попередніх дослідженнях було показано, що симптоми раку легені у пацієнтів молодого віку проявляються пізніше, більше клінічних проявів виникають уже на запущеній стадії (A.T. Skarin et al., 2001). Це може бути пов'язано з меншою настороженістю молодих осіб щодо раку, кращим загальним станом здоров'я молоді, що може маскувати симптоми. Більшість даних свідчать про значно вищу частоту виявлення раку на стадії метастатичної хвороби в осіб молодого віку.

Геномне профілювання у молодих хворих на рак легені

Менший вплив куріння та більша частота аденокарциноми у молодих пацієнтів з раком легені, порівняно з пацієнтами старшого віку, є свідченням наявності певних особливостей у молекулярному «портреті» пухлини у цієї вікової категорії. В епоху персоналізованої медицини та таргетної терапії ця відмінність є особливо важливою.

Поступово накопичуються дані, які вказують на певну різницю між молекулярним профілем аденокарциноми у пацієнтів молодого і старшого віку. Сьогодні доступні ретроспективні дані геномного профілювання пухлин, які стосуються переважно азійської популяції (лише кілька повідомлень — інших популяцій), що ускладнює узагальнення результатів для всього населення.

Деякі автори наводять цікаві дані щодо частки онкогенних геномних альтерацій у молодих пацієнтів з аденокарциномою легені порівняно з хворими старшого віку. У 4 із 6 повідомлень йдеться про те, що у молодих пацієнтів з аденокарциномою легені частка онкогенних геномних альтерацій є значно вищою (S.G. Wu et al., 2018; H. Hou et al., 2018; L. Chen et al., 2019; A.G. Sacher et al., 2016). Зокрема, у дослідженні L. Chen та співавт. (2019) за участю великої когорти молодих пацієнтів з аденокарциномою легені (n=181) у 84% хворих віком до 40 років були виявлені таргетні геномні альтерації, порівняно з 66% у пацієнтів старшого віку. Нещодавно A.G. Sacher та співавт. (2016) опублікували результати дослідження Інституту з вивчення раку Дана-Фарбера. У нього було включено 2237 хворих на НДРЛ різних етнічних груп, яким проводили генотипування відповідно до стандартного протоколу (у тому числі за допомогою NGS). Серед пацієнтів, яких обстежували на наявність п'яти таргетних геномних альтерацій (*EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *HER2*, *BRAF*), у пацієнтів ≤50 років їх виявляли частіше, ніж у старших (68 та 52% відповідно; P<0,01). В інших дослідженнях частота таргетних альтерацій у хворих молодого віку коливалася в межах 52-91%. Що стосується мутації *EGFR* у молодих хворих з аденокарциномою легені, то дані у різних дослідженнях відрізняються. У дослідженні PIONEER не виявлено кореляції частоти виникнення вказаної мутації з віком, однак слід

враховувати обмеження цього дослідження (етнічна належність, ретроспективний характер дослідження; Y. Shi et al., 2014). У 7 з 14 досліджень, включених у систематичний огляд, була виявлена статистично значуща різниця у поширеності мутації *EGFR* у пацієнтів різних вікових груп, а у 4 – навпаки – мутацію *EGFR* частіше виявляли у старших хворих з аденокарциномою легені. Примітно, що специфічні мутації *EGFR* у молодих і літніх пацієнтів можуть варіювати. Зокрема, *EGFR* Del19 частіше зустрічається у молодих хворих, а *L858R* – у літніх осіб (L. Chen et al., 2019; K. Tanaka et al., 2017; W. Zhong et al., 2018). У двох дослідженнях S.G. Wu та співавт. (2017, 2018) було показано, що хоча загальні мутації у хворих молодого віку зустрічалися рідше, однак у них більш поширеними були рідкісні мутації. В інших дослідженнях було виявлено, що у молодих осіб вставки в 20 екзоні виявляють частіше, ніж у старшій віковій категорії (8 та 1% відповідно), однак мутацію *T790M de novo* фіксували здебільшого у старших хворих (L. Chen et al., 2019; K. Tanaka et al., 2017). На сьогодні наявність мутації *TP53* (яку частіше виявляють в осіб молодого віку) вважається поганим прогностичним маркером у пацієнтів з *EGFR*-позитивною аденокарциномою легені, які отримують анти-*EGFR* терапію інгібіторами тирозинкінази (H. Hou et al., 2018; K. Qin et al., 2020).

Злиття генів (наприклад, перебудова *ALK*, *ROS* та *RET*) належать до рідкісних явищ, але саме вони є найчастішими альтераціями, що ініціюють розвиток раку легені (R. Bruno et al., 2020). Було показано, що молоді пацієнти з раком легені частіше мають химерні гени, ніж пацієнти старшого віку (23,3 та 5,9% відповідно; P<0,01; S. Yang et al., 2019), зокрема здебільшого зустрічається перебудова *ALK*. У 9 з 11 досліджень, включених у систематичний огляд D. Vinal та співавт. (2021), у яких оцінювали поширеність перебудов *ALK* у різних вікових когортах хворих на НДРЛ, показано, що вони частіше зустрічаються у молодих пацієнтів. Найчастіше виявляють злиття генів *ALK* та *EML4* (у 80,8% випадків – у пацієнтів молодого віку; P. Tian et al., 2020). Також у молодих хворих фіксували такі рідкісні химерні гени: *CHRNA7-ALK*, *TACR1-ALK*, *HIP1-ALK*, *DYSF-ALK* та *ITGAV-ALK*.

У деяких роботах наводяться дані про вищу частоту виявлення перебудов *ROS1* у молодих пацієнтів з аденокарциномою легені порівняно із хворими старшого віку, однак вони зустрічаються рідше, ніж перебудова *ALK*. Поширеність альтерацій *RET* коливається в межах 1,4-9,3%. Цікаво, що у 3 з 4 досліджень, включених у огляд, не виявлено різниці у поширеності альтерацій *RET* у різних вікових групах. Однак H. Hou та співавт. (2020), які обстежили за допомогою NGS пацієнтів з аденокарциномою легені, виявили альтерації *RET* у 9,5% осіб віком до 45 років та в 1% пацієнтів старшого віку.

Альтерації *HER2* також є досить поширеними у молодих пацієнтів. У дослідженні H. Hou та співавт. (2018) поширеність перебудови *HER2* у пацієнтів молодшого та старшого віку становила 13,8 та 4,4% відповідно. Однак результати багатьох досліджень вказують на відсутність кореляції між віком і поширеністю альтерації *HER2*. Дані щодо поширеності альтерацій *MET* вкрай обмежені.

Що стосується мутацій *BRAF* та *KRAS*, то їх частіше виявляють у хворих старшого віку (F. Li et al., 2019; K. Tanaka et al., 2019; H. Hou et al., 2020). Зокрема, у дослідженні A.G. Sachet та співавт. (2016) була зафіксована значна кореляція між поширеністю мутації *KRAS* та віком хворих на рак. Так, у вікових категоріях ≤40, 40-49, 50-59, 60-69 та ≥70 років поширеність мутацій *KRAS* склала 9; 13; 26; 34 та 27% відповідно.

Впровадження комплексного геномного профілювання пухлин технологією NGS може відкрити нові потенційні мішені для таргетної терапії у молодих пацієнтів з аденокарциномою легені.

У дослідженні W. Luo та співавт. (2018) за участю 36 пацієнтів (не курців) віком ≤45 років з аденокарциномою легені середня частота соматичних мутацій склала 4,7 мутації на мегабазу. У хворих віком ≥40 років

із соматичною мутацією *TP53* частота соматичних мутацій вища, ніж у хворих молодших 40 років. B. Yang та співавт. (2019) повідомили, що у 20 пацієнтів (вік ≤36 років) з аденокарциномою легені кількість соматичних мутацій на пухлину була такою ж, як у старших хворих. З молодим віком хворих також асоційовані мутації *FRG1* та *KMT2C*.

Дуже важливі дані отримані у дослідженні H. Hou та співавт. (2018). У ньому були проаналізовані зразки пухлини після резекції аденокарциноми легені у хворих до 45 років, які порівнювали із зразками тканини в осіб старших 46 років. Методом NGS були виявлені значні відмінності у молекулярному «портреті» пухлин у пацієнтів молодого та літнього віку.

У 90,8% молодих пацієнтів були зафіксовані потенційно таргетні альтерації порівняно з 85,6% у пацієнтів старшого віку. Крім того, у 80,5% молодих хворих були виявлені генетичні альтерації, які відповідали затвердженням Національної онкологічної мережі США (NCCN) методам терапії, порівняно з 54,4% у літніх осіб.

На сьогодні все більше клінічних настанов віддають перевагу комплексному геномному профілюванню за допомогою методу NGS, а не кільком тестам на виявлення однієї конкретної мутації. NGS з великими генетичними панелями є найбільш поширеним і доступним методом визначення молекулярного «портрету» пухлини, що застосовується при різних формах раку. Зокрема, Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) у 2017 р. затвердило дослідження FoundationOne® CDx(F1CDx) та MSK-IMPACT.

Геномні альтерації зародкових ліній у молодих пацієнтів з раком легені

Пацієнти з раком легені не вважаються такими, що мають високу спадкову схильність до розвитку раку. Однак результати недавніх досліджень свідчать про наявність зв'язку між деякими альтераціями зародкових ліній (*EGFR T790M*, *TP53*, *BRCA*, *HER2*, *YAP1*, *CHECK2* та ін.) і деякими спадковими формами раку легені (V.T.L. de Alencar et al., 2020). Тому виникає логічне питання: чи слід проводити аналізи на визначення цих альтерацій, особливо у молодих хворих на рак легені? Клінічні настанови NCCN та Європейського товариства медичної онкології (ESMO) рекомендують проводити аналіз зародкових ліній на наявність *EGFR T790M* пацієнтам із соматичною мутацією *EGFR T790M de novo*.

У дослідженні B. Yang та співавт. (2019) у 5 з 20 обстежених пацієнтів виявлено мутації зародкових ліній; одна з них була потенційно патогенним варіантом (p.R141H) у *TP53*, що, як відомо, викликає синдром Лі – Фраумені. Нещодавно були опубліковані результати дослідження L. Mezquita та співавт. (2020), у якому провели геномне профілювання пухлини у 21 пацієнта з раком легені та синдромом Лі – Фраумені. Науковці виявили, що 90% хворих мали соматичні онкогенні драйверні мутації, включаючи мутації *EGFR* у 18 пацієнтів, з них 12 хворих мали делецію 19 екзона. Крім того, H. Hu та співавт. (2018) показали, що в 1% випадків НДРЛ (у 64 з 6220 пацієнтів) мала місце патогенна мутація *BRCA1/2*.

Збільшення доступності NGS у клінічній практиці може мати велику користь для виявлення пацієнтів з підозрілими соматичними мутаціями, особливо *EGFR T790MF*, *BRCA* та *TP53*, які з часом можуть призвести до альтерацій зародкових ліній.

Лікування та прогноз у молодих пацієнтів з раком легені

Результати одного з найбільших досліджень із використанням Національної бази даних раку (NCDB), у яке включили інформацію про 173 856 пацієнтів за 2003-2009 рр., продемонстрували значно вищу 5-річну виживаність молодих пацієнтів (P<0,001). Різниця була більш клінічно значущою на ранніх стадіях раку. Абсолютна різниця 5-річної загальної виживаності на I та II стадіях раку (відповідно до 7-ї версії

класифікації AJCC) між обома групами становила 25%, тоді як на IV стадії – лише 2%.

Результати комплексного геномного профілювання пухлини можуть значно вплинути на стратегію лікування молодих пацієнтів з раком.

В одноцентровому дослідженні L. Chen та співавт. (2019), у якому половині молодих пацієнтів з аденокарциномою легені виконували NGS, було встановлено, що результати тесту значно впливали на рішення щодо лікування, і завдяки цьому дослідженню більше пацієнтів отримали відповідну таргетну терапію.

Уже накопичені деякі дані про ефективність таргетних препаратів у пацієнтів молодого віку. У дослідженні P. Tian та співавт. (2020) було виявлено значно вищу ефективність кризотинібу у пацієнтів віком до 50 років порівняно з хворими старше 50 років (медіана виживаності без прогресування – ВБП – 17,5 та 9,0 міс відповідно). В інших дослідженнях не виявлено різниці між виживаністю пацієнтів різного віку, які отримували анти-*EGFR* або анти-*ALK* терапію інгібіторами тирозинкінази. Важливо зазначити, що молоді пацієнти з драйверними мутаціями можуть мати супутні геномні особливості, здатні впливати на відповідь на терапію та прогноз (зокрема це стосується мутації *TP53*). H. Hou та співавт. показали, що мутацію *TP53* частіше виявляли у молодих пацієнтів з *EGFR*+ аденокарциномою легені, це негативно впливало на прогноз хвороби (ВБП – 5,3 міс). Така сама тенденція виявлена в молодих хворих із *ALK*+ статусом і супутньою мутацією *TP53*.

Доцільність застосування імунотерапії у молодих пацієнтів з драйверними мутаціями є суперечливою. Більшість із цих пухлин пов'язані з низьким мутаційним навантаженням, відсутністю інфільтруючих лімфоцитів CD8 і частіше розвиваються у не курців, що пояснює незначну ефективність імунотерапії. Одночасне застосування таргетної та імунної терапії характеризується вищою токсичністю без помітної користі для пацієнта.

У цьому аспекті проведення комплексного геномного профілювання становить особливий інтерес саме у когорті пацієнтів молодого віку через високу ймовірність виявлення таргетних драйверних альтерацій. Таких підхід дозволяє не лише розпочати відповідну терапію, яка потенційно матиме вищу ефективність, а й знизити токсичність.

Таким чином, при вивченні молекулярного профілю раку легені у пацієнтів різного віку вдалося встановити певні відмінності, які підтверджують необхідність комплексного підходу до геномного профілювання для визначення потенційно таргетних мутацій. Незважаючи на те що молоді люди хворіють на рак легені рідше, у цій віковій категорії частіше мають місце інші, ніж у пацієнтів старшого віку, гістологічний тип (аденокарцинома) та особливості молекулярного «портрету» пухлини. Визначення однієї мутації не дає значної клінічної переваги, тому обстеження таких пацієнтів слід проводити за допомогою комплексного геномного профілювання на базі сучасної системи NGS із гібридним захопленням.

У клінічних настановах провідних міжнародних фахових спільнот рекомендовано проводити геномне тестування (зокрема, NGS методом гібридного захоплення) для вибору потенційно ефективної таргетної терапії та уникнення застосування лікарських засобів, які навряд чи будуть корисними для пацієнта. Такий підхід дозволить не лише досягти найкращого результату та мінімізувати побічні ефекти, а й не втрачати дорогоцінний час пацієнта.

За матеріалами D. Vinal, D. Martinez, O. Higuera, J. de Castro. Genomic profiling in non-small-cell lung cancer in young patients. A systematic review. ESMO Open. 2021 Feb; 6(1): 100045.

Підготувала Ілона Цюпа

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

Найважливіше на зимових симпозиумах ASCO

Щорічні конгреси Американського товариства клінічної онкології (ASCO), які вже кілька десятиріч проходять на початку червня, є загальноновизнаними за авторитетністю і науковою значимістю презентованих результатів останніх клінічних досліджень (про найголовніше з ASCO-2020 – див. № 3 (64), 2020, стор. 20-21). Але оскільки вивчення нових методів лікування в онкології відбувається з великою швидкістю, то є потреба в оновленні отриманих результатів частіше, ніж раз на рік. Тому ASCO проводить щорічні зимові симпозиуми: на початку грудня – присвячений проблемі раку грудної залози (до пандемії COVID-19 у Сан-Антоніо в Техасі), у середині січня – раку органів шлунково-кишкового тракту (ASCO GI), а в середині лютого – онкоурології (ASCO GU; обидва відбувалися в Сан-Франциско в Каліфорнії).



Я.В. Шпарик

Симпозиум з раку грудної залози в Сан-Антоніо (8-12 грудня 2020 р.)

Симпозиум у Сан-Антоніо (San Antonio Breast Cancer Symposium, SABCS) – один із найбільших і найавторитетніших серед вузькоспеціалізованих у галузі клінічної онкології. Він започаткований у 1978 р. У попередні роки захід збирав майже 9 тис. клініцистів зі 100 країн світу. Важливою подією SABCS є Меморіальна лекція ім. Вільяма Мак-Гуайра (William L. McGuire) – одного зі співзасновників цього симпозиуму, відомого запровадженням у клінічну практику визначення рецептора естрогенів на клітинах пухлини. На останньому SABCS честь виголосити таку лекцію випала відомій американській онкогенетиці Мері-Клер Кінг (Mary-Claire King), яка відкрила у 1990-х рр. взаємозв'язок мутацій генів *BRCA1/2* із розвитком раку грудної залози (РГЗ). Сьогодні цей факт загальноновизнаний, а тридцять років тому спадковість вважалася важливою при захворюваннях із простими генетичними зв'язками (хвороба Гентінгтона, муковісцидоз і серпоподібно-клітинна анемія). Але дослідники скептично ставилися до користі генетики при вивченні більш поширених і складних захворювань, що включають як множинні генетичні фактори, так і впливи навколишнього середовища. Відкриття «гена РГЗ» зробило революцію у вивченні багатьох інших захворювань і фенотипів. Модель і техніка, розроблені доктором Кінг для ідентифікації *BRCA1*, виявилися цінними при вивченні багатьох інших хвороб і станів. Доктор Кінг підкреслила, що близько половини жінок із *BRCA1/2* залежним РГЗ та раком яєчника не мають раку в сімейному анамнезі. Отже, якщо ставити амбіційну мету не допустити смерті жодної пацієнтки з мутацією *BRCA1* або *BRCA2* від раку грудної залози або яєчника,

потрібно запропонувати генетичне тестування всім жінкам у віці до 30 років.

Зупинимось на найважливіших повідомленнях SABCS. Застосування інгібіторів циклінозалежної кінрази (CDK)4/6 в комбінації з інгібіторами ароматази (насамперед летрозолом) є стандартом лікування занедбаного гормон-рецепторпозитивного (HR+) РГЗ без експресії рецепторів 2 типу людського епідермального фактора росту (HER2-). На конференції SABCS оприлюднили оновлені результати щодо загальної виживаності (ЗВ) у дослідженні MONALEESA-7. У ньому вивчали ефект додавання рибосиклібу до гормонотерапії (нестероїдний інгібітор ароматази або тамоксифен) у жінок у пре-/перименопаузі (для медикаментозної кастрації застосовували гозерелін) у першій лінії терапії. Відносно зниження ризику смерті при додаванні рибосиклібу до гормонотерапії (ГТ) складало 24% (рис. 1). Аналіз підгруп, що отримували різні гормональні засоби, відповідав загальній популяції: медіана ЗВ при застосуванні нестероїдних інгібіторів ароматази дорівнювала 58,7 міс у разі прийому рибосиклібу проти 47,7 міс – плацебо (відносний ризик – ВР – 0,80; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,62-1,04), а при використанні тамоксифену не досягнута у разі прийому рибосиклібу проти 49,3 міс – плацебо (ВР 0,71; 95% ДІ 0,45-1,10). Зазначимо також, що попередній аналіз, однак, вказав на недоцільність комбінації рибосиклібу з тамоксифеном через підвищення ризику серцевих ускладнень – подовження інтервалу QTc (Tripathy. SABCS, 2020. Abstr. PD2-04).

Досі єдиним маркером, який встановлював показання до застосування інгібіторів CDK4/6, була гормоночутливість (виявлення експресії естрогенових (ER+) і/або прогестеронових (PgR+) рецепторів при імуногістохімічному дослідженні).

На основі даних трьох рандомізованих досліджень MONALEESA проведено аналіз інших імовірних біомаркерів: виконано профілювання експресії генів зі зразків пухлин 1160 пацієнток, а також визначено підтипи на основі PAM50 (діагностичний тест молекулярного типування 50 генів). Люмінальний тип А підтверджено у 47% зразків, решта належать до інших підтипів (наприклад, 3% – до базального). При усіх підтипах, крім базального, спостерігався виражений позитивний ефект від додавання рибосиклібу до ГТ. Несприятливий прогноз (медіана виживаності без прогресування – ВБП – менше 4 міс незалежно від лікування) відзначено при базальному підтипі. У цьому найбільшому дотепер аналізі біомаркерів для будь-якого інгібітора CDK4/6 при запущеному РГЗ визначено потенційні біомаркери чутливості до рибосиклібу – FRS2, MDM2, PRKCA, ERBB2 (HER2), AKT1E17k, BRCA1/2, а також

біомаркери стійкості до рибосиклібу – CHD4, ATM, CDKN2A/2B/2C (Prat. SABCS, 2020. Abstr. GS1-04).

Упродовж минулого року було кілька повідомлень щодо застосування інгібіторів CDK4/6 в ад'ювантній терапії РГЗ. На SABCS уточнено дані двох із них. У дослідженні monarchE (включено 5637 пацієнтів) комбінація абемациклібу (застосовувався упродовж 2 років) з ГТ (тривалістю відповідно до стандартів) забезпечує збільшення виживаності без рецидивів інвазивного характеру (iDFS) порівняно лише з ГТ при HR+/HER2- РГЗ із високим ризиком рецидиву після оперативного втручання (± опромінення) і (нео)ад'ювантної хіміотерапії (рис. 2; ВР 0,75; 95% ДІ 0,60-0,93; P=0,01), у тому числі у хворих із високими (≥20%) показниками Ki-67 (Rastogi. SABCS, 2020. Abstr. GS1-01).

Продовження на стор. 37.

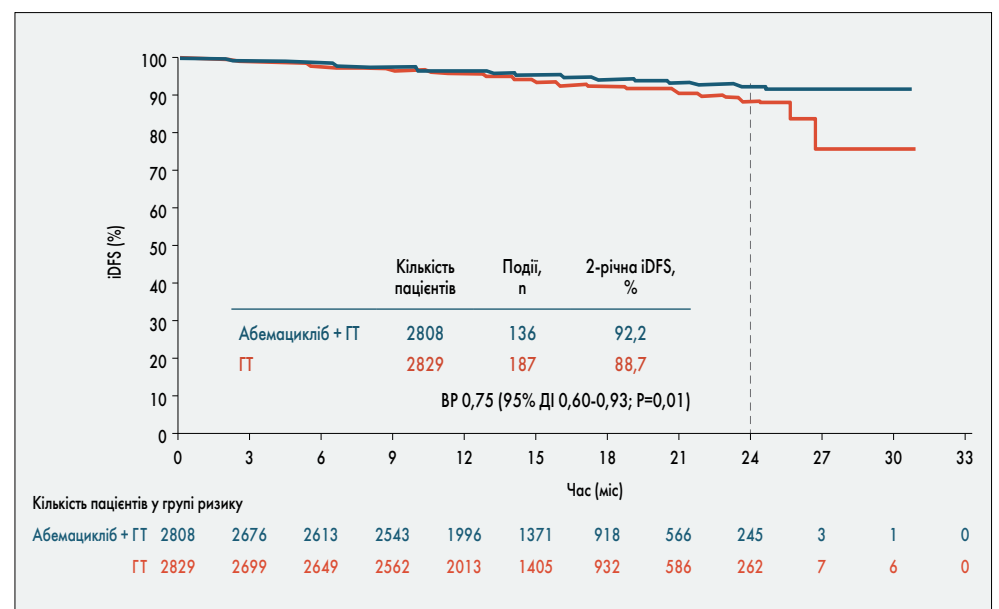


Рис. 2. Дослідження monarchE: iDFS

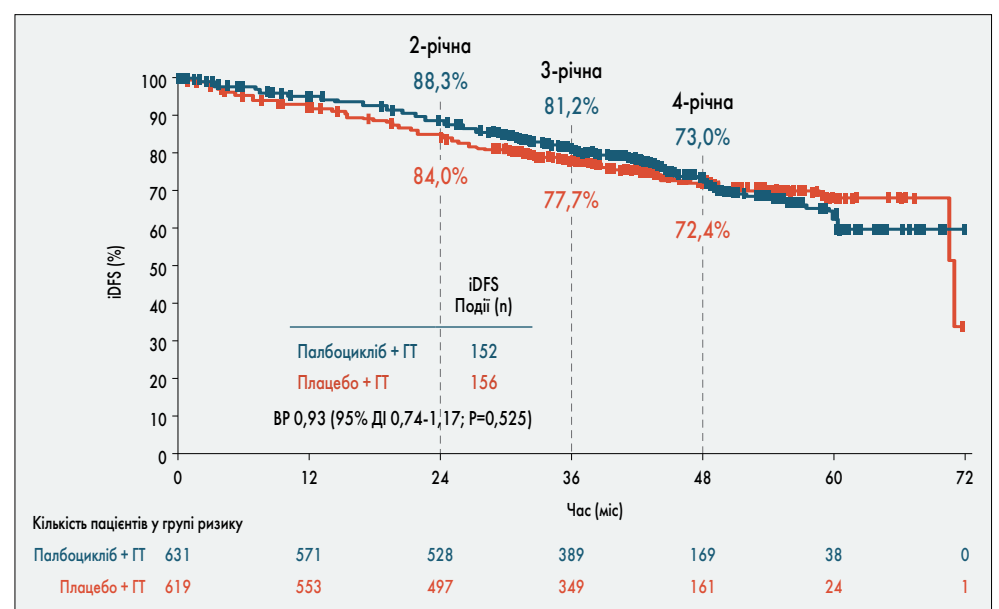


Рис. 3. Дослідження PENELOPE-B: iDFS

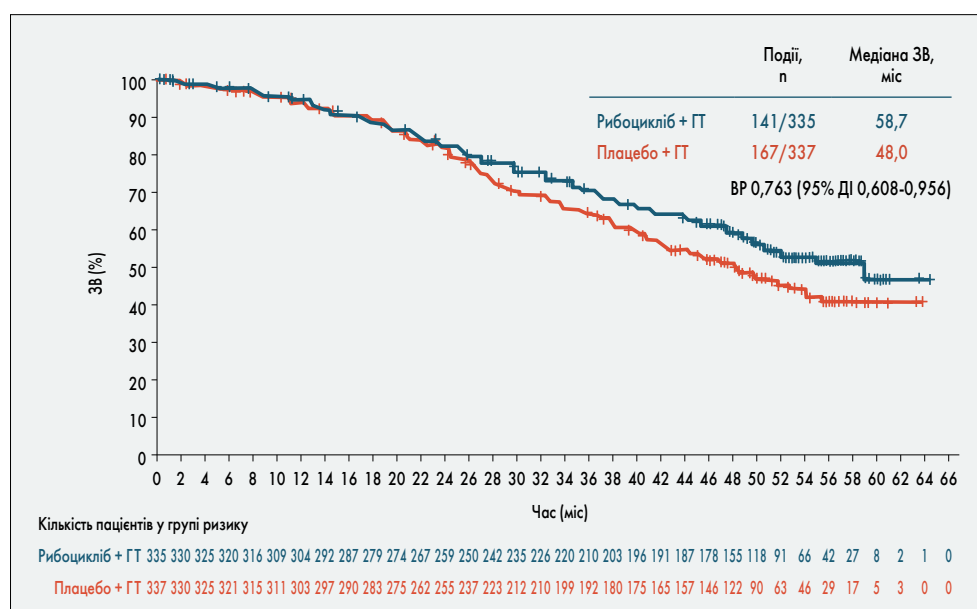


Рис. 1. MONALEESA-7: оновлені дані щодо ЗВ (популяція ITT)

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 імунітохімії 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. Пассєнікова, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
- В.В. Поворознюк, д. мед. н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу
- 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

Адреса для листів:

вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com

Контактні телефони:

Редакція (044) 364-40-12
Відділ маркетингу (044) 364-40-16
Відділ передплати та розповсюдження ... (044) 364-40-28

Газету віддруковано: ТОВ «СТУДІЯ 69»
вул. Петра Сагайдачного, буд. 11, м. Київ, 04070.

Замовлення № 170052021.
Загальний наклад 12 000 прим.
Юридично підтверджений наклад.

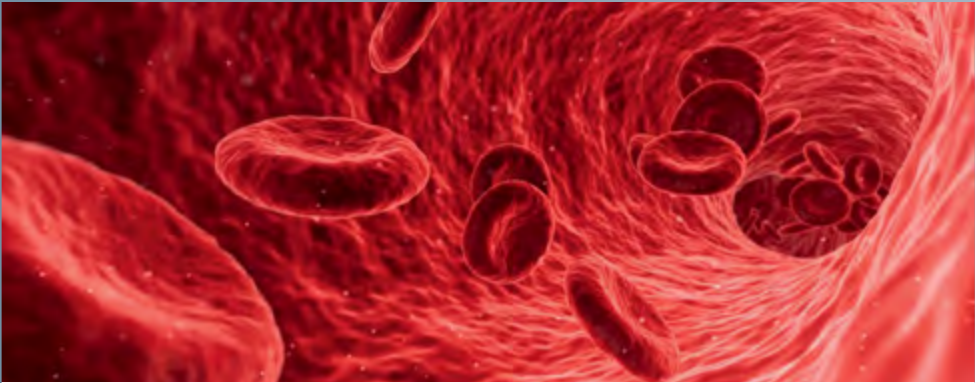
Свідоцтво KB №14880-3851P від 15.01.2009 р.
Передплатний індекс: 37634.

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.

АНОНС



Науковий симпозіум
з міжнародною участю
з тромбозу і гемостазу

24-26 червня, м. Одеса

Планується участь експертів з України, Франції, Німеччини, Молдови, Ізраїлю, Великобританії.

Організатори:

- Одеський національний медичний університет МОЗ України
- Асоціація анестезіологів Одеської області
- Одеське науково-практичне товариство гемостазіологів, анестезіологів та реаніматологів

Довідки за тел.: (048) 706-14-70, 716-56-36.

АНОНС

Науково-практична конференція
Подільські дні онкології.
Аспекти лікування злоякісних пухлин
шкіри, легень, грудної залози
в сучасному світі

3-4 вересня, м. Кам'янець-Подільський

ОНЛАЙН

Організатори:

- КНП «Хмельницький обласний протипухлинний центр» ХОР
- Українське науково-медичне товариство онкологів
- Національний інститут раку МОЗ України
- Департамент охорони здоров'я Хмельницької області

Довідки за тел.: (048) 70-61-470, 716-56-36.



МАЙЛОТАРГ

гемтузумаб озогаміцин

Інноваційний підхід до лікування пацієнтів з ГМЛ

Для дорослих *de novo* пацієнтів з CD-33 позитивним гострим мієлоїдним лейкозом^{3†}



Майлотарг
+ хіміотерапія

17,3 міс.

Безподійна виживаність (95% ДІ, 13,4–30,0)
при застосуванні Майлотарг та хіміотерапії (7+3)*
(CP=0.56; 95% ДІ, 0.42–0.76; P=0.0002)⁴

Хіміотерапія

9,5 міс.

(95% ДІ, 8.1–12.0)
При застосуванні тільки
хіміотерапії (7+3)

Майлотарг
+ хіміотерапія

28 міс.

Безрецидивна виживаність (95% ДІ, 16.3–НО)
при застосуванні Майлотарг та хіміотерапії (7+3)
(CP=0.53; 95% ДІ, 0.36–0.76; P=0.0006)⁴

Хіміотерапія

11,4 міс.

(95% ДІ, 10.0–14.4)
При застосуванні тільки
хіміотерапії (7+3)

Майлотарг продовжує Безрецидивну та Безподійну виживаність!

PP-MYL-UKR-0003

ДІ, довірчий інтервал; CP, співвідношення ризиків; NCCN, National Comprehensive Cancer Network; HO - не оцінюється; NICE, National Institute for Health and Care Excellence.

* 7+3 - 7-денне безперервне введення стандартних доз цитарабіну та трьох днів даунорубіцину

1. Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2021 – March 2, 2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/amll.pdf. Accessed April 2021. 2. Gemtuzumab ozogamicin for untreated acute myeloid leukaemia, November 2018 NICE Technology appraisal guidance [TA545]. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta545/chapter/1-Recommendations>. Accessed May 2020. 3. Майлотарг, інструкція для медичного застосування лікарського засобу. Наказ МОЗ №2017 України від 03.09.2021р ПП № UA/18298/01/01. 4. Lambert J, Pautas C, Terré C, et al. Gemtuzumab ozogamicin for de novo acute myeloid leukemia: final efficacy and safety updates from the open-label, phase III ALFA-0701 trial. Haematologica. 2019;104(1):113–119, with supplementary data available at: http://www.haematologica.org/content/haematol/suppl/2019/01/07/haematol.2018.188888.DC2/2018.188888.LAMBERT_SUPPL.pdf. Accessed May 2020. 5. Castaigne S, Pautas C, Terré C, et al. Acute Leukemia French Association. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet. 2012;379(9825):1508–1516.

Майлотарг (гемтузумаб) 1 флакон містить 4,5 мг гемтузумабу озогаміцину. Коротка інструкція для медичного застосування.

Покази до застосування. Лікування вперше діагностованого CD33-позитивного гострого мієлоїдного лейкозу в дорослих і дітей віком від 1 місяця. Лікування рецидивуючого або рефрактерного CD33-позитивного гострого мієлоїдного лейкозу в дорослих і дітей віком від 2 років. **Спосіб застосування та дози:** Премедикація та особливості застосування. Дорослі пацієнти потребують премедикації ацетамінофеном у дозі 650 мг перорально та дифенгідраміном у дозі 50 мг внутрішньовенно за 1 годину до застосування препарату Майлотарг, а також метилпреднізолоном у дозі 1 мг/кг або аналогічним кортикостероїдом в еквівалентній дозі за 30 хвилин до інфузії препарату Майлотарг. Педіатричні пацієнти віком від 1 місяця потребують премедикації ацетамінофеном у дозі 15 мг/кг (не більше 650 мг) і дифенгідраміном у дозі 1 мг/кг (не більше 50 мг) за 1 годину до застосування препарату Майлотарг і метилпреднізолоном у дозі 1 мг/кг перорально або внутрішньовенно за 30 хвилин до інфузії препарату Майлотарг, через кожні 4 години після початкової премедикації допускається застосування додаткових доз ацетамінофену та дифенгідраміну. **Рекомендоване дозування.** Вперше діагностований CD33-позитивний *de novo* ГМЛ (комбінована терапія). Дорослі Рекомендована доза препарату Майлотарг для дорослих становить 3 мг/м². Курс лікування препаратом Майлотарг у складі комбінованої терапії для дорослих з вперше діагностованим CD33-позитивним *de novo* ГМЛ включає 1 цикл індукційної терапії та 2 цикли консолідаційної терапії. У рамках циклу індукційної терапії рекомендована доза препарату Майлотарг становить 3 мг/м² (не більш ніж один флакон 4,5 мг) у дні 1, 4 та 7 у комбінації з даунорубіцином і цитарабіном. У разі потреби в другому циклі індукційної терапії ЗАБОРОНЯЄТЬСЯ застосовувати препарат Майлотарг протягом другого циклу індукційної терапії. У рамках циклів консолідаційної терапії рекомендована доза препарату Майлотарг становить 3 мг/м² (не більш ніж один флакон 4,5 мг) у день 1 у комбінації з даунорубіцином і цитарабіном. Діти віком від 1 місяця. Рекомендована доза препарату Майлотарг для дітей віком від 1 місяця становить: 3 мг/м² для пацієнтів із площею поверхні тіла (ППТ) 0,6 м² або більше; 0,1 мг/кг для пацієнтів із ППТ менше 0,6 м². Вперше діагностований CD33-позитивний ГМЛ (монотерапія). Курс лікування препаратом Майлотарг у формі монотерапії для дорослих з вперше діагностованим CD33-позитивним ГМЛ включає 1 цикл індукційної терапії та до 8 циклів подальшої терапії. У рамках циклу індукційної терапії рекомендована доза препарату Майлотарг становить 6 мг/м² (не обмежувачись одним флаконом 4,5 мг) у формі монотерапії у день 1 та 3 мг/м² (не обмежувачись одним флаконом 4,5 мг) у день 8. У рамках циклів подальшої терапії рекомендована доза препарату Майлотарг становить 2 мг/м² (не обмежувачись одним флаконом 4,5 мг) у формі монотерапії у день 1 кожні 4 тижні. Для більш детальної інформації дивись повну інструкцію. Рекомендована доза препарату Майлотарг у формі монотерапії для лікування рецидивуючого або рефрактерного CD33-позитивного ГМЛ у дорослих і дітей віком від 2 років становить 3 мг/м² (не більш ніж один флакон 4,5 мг) у дні 1, 4 та 7. Лікування рецидивуючого або рефрактерного захворювання включає один курс терапії препаратом Майлотарг у комбінації зі стандартною хіміотерапією була встановлена в дітей віком від 1 місяця з уперше діагностованим *de novo* ГМЛ. Безпечність та ефективність застосування препарату Майлотарг у формі монотерапії в пацієнтів дитячого віку з рецидивуючим або рефрактерним ГМЛ підтримують результати неопорівняльного дослідження. Для більш детальної інформації дивись повну інструкцію. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Вагітність. Майлотарг може спричинити шкідливий вплив на плід у разі застосування вагітним жінкам. На сьогоднішній день відсутні дані про застосування препарату Майлотарг у вагітних жінок, тому наразі неможливо оцінити пов'язаний з препаратом ризик. **Годування груддю.** На сьогоднішній день відсутні дані про присутність гемтузумабу озогаміцину або його метаболітів у грудному молоці жінок, вплив на немовлят, яких годують груддю, або вплив на вироблення молока. Через можливе виникнення серйозних побічних реакцій у немовлят, яких годують груддю, слід рекомендувати жінкам не годувати груддю протягом курсу лікування препаратом Майлотарг і щонайменше протягом 1 місяця після застосування останньої дози. Для більш детальної інформації дивись повну інструкцію. **Особливості застосування:** У пацієнтів, яким застосовували препарат Майлотарг як монотерапію або у складі комбінованої схеми з хіміотерапією, були зареєстровані випадки гепатотоксичності, включно з небезпечними для життя та іноді летальними випадками BOX. Плід час або протягом 24 годин після інфузії препарату Майлотарг можуть виникати небезпечні для життя або летальні інфузійні реакції. Ознаки або симптоми інфузійних реакцій можуть включати гарячку, озноб, гіпотензію, тахікардію, гіпоксію та дихальну недостатність. Майлотарг – мієлосупресивний препарат, який може спричинити летальну або небезпечну для життя кровотечу внаслідок тривалої тромбоцитопенії. У пацієнтів, які отримували лікування іншими препаратами, що містять каліхеаміцин, спостерігалось подовження інтервалу QT. Зважаючи на особливості механізму дії та результати досліджень на тваринах, препарат Майлотарг може спричинити шкідливий вплив на плід у разі застосування вагітним жінкам. Для більш детальної інформації дивись повну інструкцію. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами:** Клінічні дослідження взаємодії з іншими лікарськими засобами не проводилися. Дослідження *in vitro*. У клінічно значущих концентраціях гемтузумаб озогаміцин мав низький потенціал зазначених нижче взаємодій. Інгібування ферментів цитохрому CYP450: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 та CYP3A4/5. Індукція ферментів цитохрому CYP450: CYP1A2, CYP2B6 та CYP3A4. Інгібування ферментів уридиндифосфат-глюкуронілтрансферази (УДФ-ГТ): UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 та UGT2B7. Інгібування транспортерів лікарських засобів: Р- глікопротеї (P-gp), білок резистентності раку молочної залози (BCRP), транспортери органічних аніонів (OAT1) та (OAT)3, транспортер органічних катіонів (OCT)2, транспортні поліпептиди органічних аніонів (OATP)1B1 та OATP1B3. **Фармакологічні властивості:** Гемтузумаб озогаміцин являє собою кон'югат антитіла з лікарським засобом (antibody-drug conjugate, ADC), що складається з моноклонального антитіла до антигену CD33 (hP67.6; рекомбінантний гуманізований імуноглобулін [Ig] G4, каппа-антитіло, що виробляється культурою клітин ссавців у Наказ МОЗ України 03.09.2020 № 2017. Ресстраційне посвідчення № UA/18298/01/01. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначена для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах на медичну тематику. Перед застосуванням препарату необхідно ознайомитись з повною інструкцією. За додатковою інформацією звертайтеся в Представництво * Пфайзер Експорт Бі.Ві.» в Україні: 03680, м. Київ вул. Амосова, 12. Тел. (044) 391-60-50.

Pfizer

Гемтузумаб озогаміцин у лікуванні гострого мієлоїдного лейкозу

Гострий мієлоїдний лейкоз (ГМЛ) – гетерогенне захворювання, яке класифікують на основі морфологічних, цитогенетичних, молекулярних, імунофенотипових ознак, що разом з індивідуальними характеристиками пацієнта (вік, статус за ECOG) впливають на тактику лікування та її результати. **CD33** – це антиген, який синтезується бластними клітинами у більшості (85-90%) випадків ГМЛ і є ціллю для антигенної терапії (M.-S. De Propriis et al., 2011). Гемтузумаб озогаміцин є кон'югатом антитіла з лікарським засобом (antibody-drug conjugate, ADC). Він складається з моноклонального антитіла до антигену CD33 (hP67.6; рекомбінантний гуманізований імуноглобулін G4, каппа-антитіло, що виробляється культурою клітин ссавців у NS0), ковалентно зв'язаного із цитотоксичним засобом N-ацетил-гамма-каліхеаміцином. Результати досліджень демонструють істотне подовження безрецидивної виживаності та виживаності без подій у хворих на ГМЛ, у схему лікування яких включали гемтузумаб озогаміцин.

Механізм дії гемтузумабу озогаміцину

Протипухлинна активність гемтузумабу озогаміцину (МАЙЛОТАРГ™) зумовлена зв'язуванням ADC із пухлинними клітинами, що експресують антиген CD33, із подальшою інтерналізацією комплексу ADC-CD33, а також внутрішньоклітинним вивільненням N-ацетил-гамма-каліхеаміцину диметилгідрозиду через гідролітичне розщеплення лінкера, за допомогою якого цитотоксичний засіб ковалентно зв'язаний з антитілом. Активіація N-ацетил-гамма-каліхеаміцину диметилгідрозиду індукує дволанцюгові розриви ДНК з подальшою індукцією зупинки клітинного циклу та апоптотичної загибелі клітин. Показаннями до застосування гемтузумабу озогаміцину є вперше виявлений CD33-позитивний ГМЛ у дорослих і дітей віком від 1 місяця та рецидивуючий або рефрактерний CD33-позитивний ГМЛ у дорослих та дітей віком від 2 років.

Дозування

Підготовка до введення гемтузумабу озогаміцину. Дорослі пацієнти потребують премедикації ацетамінофеном у дозі 650 мг перорально та дифенгідраміном у дозі 50 мг внутрішньовенно за 1 год до застосування препарату МАЙЛОТАРГ™, а також метилпреднізолоном у дозі 1 мг/кг маси тіла чи аналогічним кортикостероїдом в еквівалентній дозі за 30 хв до інфузії препарату МАЙЛОТАРГ™. Крім того, з метою запобігання лізису пухлини необхідно застосовувати відповідні заходи. Пацієнтам із гіперлейкоцитозом (кількість лейкоцитів $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$) перед введенням препарату МАЙЛОТАРГ™ рекомендується виконати циторедукцію.

Комбінована терапія. Для дорослих з уперше діагнованим CD33-позитивним *de novo* ГМЛ у складі комбінованої терапії з хіміотерапією (даунорубіцин + цитарабін) гемтузумаб озогаміцин застосовують за правилом «3+3+3». Рекомендована доза препарату – 3 мг/м² площі поверхні тіла (не більше 1 флакона 4,5 мг), курс лікування включає 1 цикл індукційної терапії (3-разове введення у 1-й, 4 та 7-й день циклу) та 2 цикли консолідації (1-й день кожного циклу).

Монотерапія. Курс лікування препаратом МАЙЛОТАРГ™ у монотерапії для дорослих із вперше діагнованим CD33-позитивним ГМЛ включає 1 цикл індукційної терапії та до 8 циклів подальшої терапії. У рамках циклу індукційної терапії рекомендована доза препарату МАЙЛОТАРГ™ становить 6 мг/м² (без обмеження 1 флаконом 4,5 мг) у монотерапії у 1-й день циклу та 3 мг/м² (без обмеження 1 флаконом 4,5 мг) у 8-й день. У рамках циклів подальшої терапії рекомендована доза препарату становить 2 мг/м² (без обмеження 1 флаконом 4,5 мг) у режимі монотерапії у 1-й день через кожні 4 тижні. Лікування рецидивуючого або рефрактерного CD33-позитивного ГМЛ включає один курс терапії препаратом МАЙЛОТАРГ™ у дозі 3 мг/м² (не більш ніж 1 флакон 4,5 мг) у 1-й, 4 та 7-й день.

Дослідження III фази ALFA-0701

З метою вивчення ефективності та безпеки включення фракційованих доз гемтузумабу озогаміцину до стандартної схеми лікування пацієнтів з ГМЛ за допомогою хіміотерапії (ХТ) було проведено

рандомізоване відкрите дослідження III фази ALFA-0701. Воно охопило 26 гематологічних центрів Франції. Учасниками дослідження стали 280 пацієнтів (згодом 9 пацієнтів були виключені) віком 50-70 років із раніше не лікованим ГМЛ *de novo*. Учасники були рандомізовані у співвідношенні 1:1 на дві групи: контрольну (отримували стандартну схему ХТ: у фазу індукції «3+7» даунорубіцин + цитарабін, у фазу консолідації – даунорубіцин + цитарабін) та основну (отримували стандартну схему ХТ + гемтузумаб озогаміцин у дозі 3 мг/м² у 1-й, 4, 7-й день терапії індукції та 1-й день наступних двох фаз консолідації). Первинною кінцевою точкою дослідження була виживаність без подій (event-free survival), вторинними кінцевими точками – виживаність без рецидивів (relapse-free survival), загальна виживаність (ЗВ) та безпека. Дослідження зареєстроване EudraCT, номер 2007-002933-36 (S. Castaigne et al., 2012).

У 2019 р. були опубліковані остаточні результати дослідження.

Ефективність. Медіана ЗВ у групі гемтузумабу озогаміцину була вищою, ніж у контрольній, і становила 27,5 міс (95% довірчий інтервал – ДІ – 21,4-45,6) та 21,8 міс (95% ДІ 15,5-27,4) відповідно (відношення ризиків – ВР – 0,81; 95% ДІ 0,60-1,09; рис. 1).

Істотно відрізнялася первинна кінцева точка: медіана виживаності без подій складала 17,3 міс (95% ДІ 13,4-30,0) та 9,5 міс (95% ДІ 8,1-12,0) для основної та контрольної груп відповідно (ВР 0,56; 95% ДІ 0,42-0,76; рис. 2). Таким чином, застосування гемтузумабу озогаміцину знижувало відносний ризик виникнення подій на 44%.

Підгруповий аналіз показав, що найбільшу перевагу від застосування гемтузумабу озогаміцину, яке супроводжувалося значно довшою виживаністю без подій, мали пацієнти із сприятливим і проміжним цитогенетичним ризиком перед початком лікування (ВР 0,46; 95% ДІ 0,31-0,68; P<0,0001).

У групі ХТ + гемтузумаб озогаміцин виживаність без рецидивів також була довшою порівняно з такою у контрольній: медіана виживаності без рецидивів дорівнювала 28,0 міс (95% ДІ 16,3 – не оцінюється) та 11,4 міс (95% ДІ 10,0-14,4) відповідно. Таким чином, доповнення ХТ гемтузумабом озогаміцином сприяло зниженню ризику рецидиву на 47% порівняно з лише ХТ.

Безпека. В основній і контрольній групах найчастішими побічними явищами, пов'язаними з лікуванням, були тяжкі інфекції (≥ 3 ступеня): у 102 (77,9%) та 106 (77,4%) хворих відповідно. Найчастішими гематологічними побічними явищами були кровотечі різного ступеня тяжкості: 118 (90,1%) випадків в основній та 107 (78,1%) – у контрольній групі. Венооклюзивне захворювання було зафіксовано у 6 (4,6%) пацієнтів основної та у 2 (1,5%) хворих контрольної групи (J. Lambert et al., 2019).

Гемтузумаб озогаміцин у клінічних настановах

У березні 2021 р. вийшла нова редакція клінічних настанов Національної онкологічної мережі США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) – NCCN Guidelines® «Гострий мієлоїдний лейкоз», версія 3.2021. У розділі, який стосується лікування *de novo* ГМЛ у пацієнтів ≥ 18 років, хворим із сприятливим цитогенетичним

ризиком як терапія індукції рекомендують такі опції:

1) застосування стандартної ХТ (цитарабін 200 мг/м² протягом 7 днів + даунорубіцин 60 мг/м²) + **гемтузумаб озогаміцин 3 мг/м²** (у разі CD33-позитивного статусу слід віддати перевагу 3-разовому введенню препарату у 1-й, 4, 7-й день терапії індукції);

2) стандартна доза цитарабіну 100-200 мг/м² протягом 7 днів + ідарубіцин 12 мг/м² або даунорубіцин 60-90 мг/м² протягом 3 днів (категорія 1) та ін.

Що стосується пацієнтів із проміжним і несприятливим цитогенетичним ризиком, відповідно до настанов NCCN, в індукційній терапії застосовують:

1) цитарабін 100-200 мг/м² протягом 7 днів + ідарубіцин 12 мг/м² або даунорубіцин 60-90 мг/м² протягом 3 днів;

2) при ГМЛ із проміжним ризиком – цитарабін 200 мг/м² протягом 7 днів + даунорубіцин 60 мг/м²; у разі CD33-позитивного статусу застосовують **3 дози гемтузумабу озогаміцину** у 1-й, 4, 7-й день терапії індукції;

3) високі дози цитарабіну 2 г/м² через кожні 12 год протягом 6 днів або 3 г/м² через кожні 12 год протягом 4 днів + ідарубіцин 12 мг/м² 6 днів чи даунорубіцин 50 мг/м² 3 дні + етопозид 50 мг/м² у 1-й та 5-й день (1 цикл; категорія 1 для пацієнтів ≤ 45 років, категорія 2В – для інших вікових груп);

4) флударабін 30 мг/м² у 2-6-й день, високі дози цитарабіну 2 г/м² протягом 4 год, починаючи через 4 год після інфузії флударабіну у 4-6-й день, + ідарубіцин 8 мг/м² у 4-6-й день, G-CSF підшкірно щодня у 1-7-й дні (категорія 2В).

У пацієнтів із CD33-позитивним статусом підтримуюча терапія крім ХТ включає **гемтузумаб озогаміцин 3 мг/м²** у 1-й день двох циклів консолідаційної терапії.

Гемтузумаб озогаміцин разом зі стандартною схемою ХТ також рекомендовано у клінічних настановах Європейського товариства медичної онкології (ESMO) пацієнтам з *de novo* CD33-позитивним CBF-ГМЛ (*RUNX1/RUNX1T1* або *CBFB/MYH11*-позитивний ГМЛ) та є однією з терапевтичних опцій у молодих пацієнтів з CD33-позитивним не-CBF-ГМЛ із сприятливим або проміжним ризиком (ELN1, ELN2).

У клінічних настановах британського Національного інституту охорони здоров'я і удосконалення медичної допомоги (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) гемтузумаб озогаміцин у комбінації з даунорубіцином і цитарабіном рекомендується у пацієнтів з раніше не лікованим *de novo* CD33-позитивним ГМЛ.

Висновки

Гемтузумаб озогаміцин – новий ефективний інструмент у лікуванні хворих на CD33-позитивний ГМЛ, що істотно подовжує виживаність без подій і виживаність без рецидивів та має сприятливий профіль користь/ризик. Лікарський засіб рекомендований провідними міжнародними медичними спільнотами (NCCN, ESMO, NICE), що є вагомим аргументом для активного впровадження гемтузумабу озогаміцину в українську клінічну практику.

Підготувала Ілона Цюпа

Стаття підготовлена за підтримки компанії «Пфайзер Експорт Бі.Ві.» в Україні.

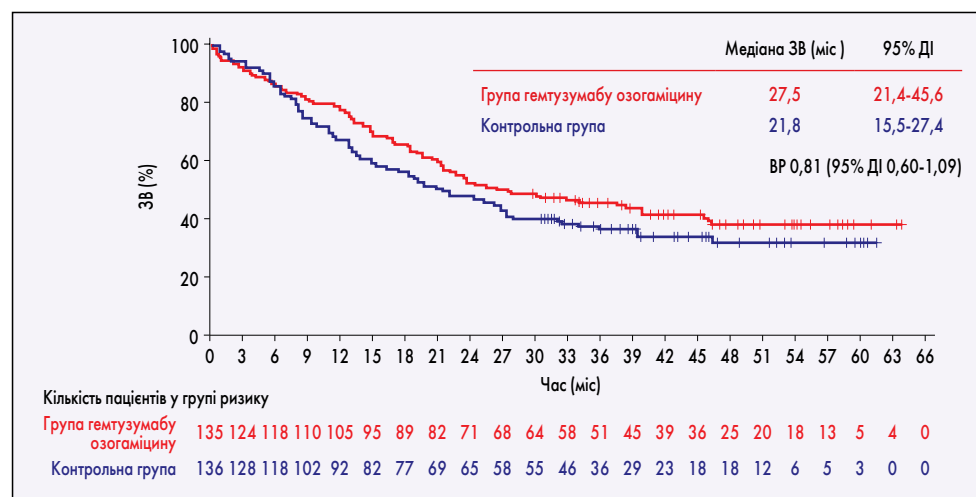


Рис. 1. ЗВ у дослідженні III фази ALFA-0701

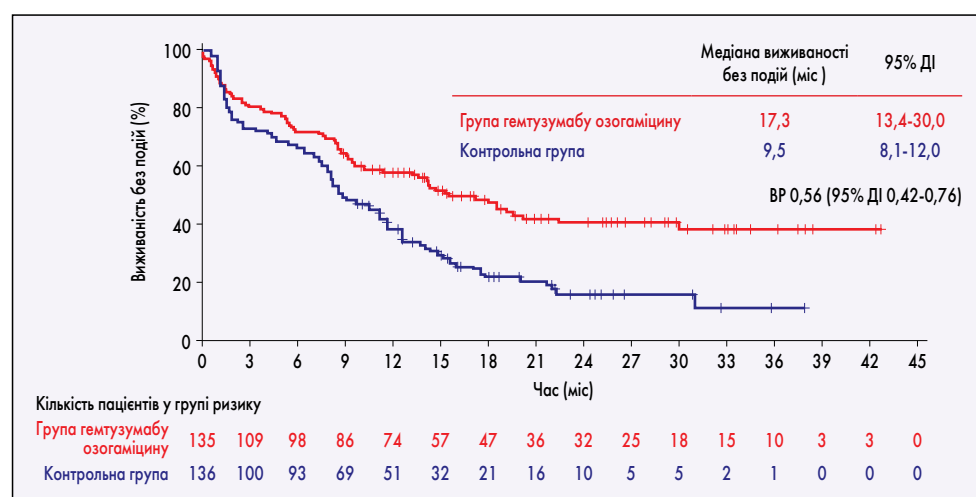


Рис. 2. Виживаність без подій у дослідженні III фази ALFA-0701



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

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

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

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

R&D НАПРЯМИ TAKEDA ГЛОБАЛЬНО:



ГАСТРО-
ЕНТЕРОЛОГІЯ



НЕВРОЛОГІЯ



ОНКОЛОГІЯ



РІДКІСНІ
ЗАХВОРЮВАННЯ



ТЕРАПІЯ
ДЕРИВАТАМИ
ПЛАЗМИ КРОВІ



ВАКЦИНИ

ПРІОРИТЕТНІ НАПРЯМИ TAKEDA В ОНКОЛОГІЇ:

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

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

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



C-ANPROM/UA/TAK/0003

Тривалість терапії пацієнтів з ALK-позитивним недрібноклітинним раком легені, які отримували бригати́ніб за програмою раннього доступу

Рак легені посідає четверте місце серед найпоширеніших онкологічних захворювань у світі. Щороку діагностується 2,1 млн нових випадків раку легені та помирають унаслідок нього 1,8 млн осіб. Недрібноклітинний рак легені (НДРЛ) складає 85% відсотків у структурі захворюваності на рак легені, при чому у більшості пацієнтів цю патологію виявляють не у ранній, а у поширеній стадії. Геномний аналіз показав, що перебудови у гені кінрази анапластичної лімфони (ALK) є причиною 3-5% випадків НДРЛ (переважно при аденокарциномі). Часто хворі на рак легені є курцями похилого віку. Однак ALK-позитивний (ALK+) НДРЛ зазвичай виявляють в осіб молодшого віку (медіана – 51 рік), які не курили або курили мало.

Донедавна терапевтичною опцією першої лінії для пацієнтів з ALK+ НДРЛ був кризотині́б (перше покоління інгібіторів ALK). Проте у більшості пацієнтів розвивалася резистентність до кризотині́бу через множинні механізми, включаючи появу вторинних мутацій, а захворювання прогресувало протягом 12 місяців. При ALK+ НДРЛ головний мозок часто уражається метастазами. У зв'язку зі слабким впливом кризотині́бу на центральну нервову систему у більшості хворих, які отримували цей препарат, з часом розвивалося метастатичне ураження головного мозку.

Завдяки розробленню низки інгібіторів ALK наступного покоління (церитині́бу, алектині́бу, бригати́нібу та лорлатині́бу) з'явилася можливість використовувати їх послідовно, на зміну один одному, та отримати більш тривалий позитивний ефект від терапії. Крім цього, ці лікарські засоби мають широкий спектр активності щодо кризотині́брезистентних мутацій ALK та краще проникають у центральну нервову систему порівняно з кризотині́бом.

Міжнародна програма раннього доступу до лікування бригати́нібом була ініційована у квітні 2016 р. Вона була насамперед розрахована на пацієнтів з ALK+ НДРЛ, які раніше отримували інгібітори ALK та не мали змоги взяти участь у клінічних дослідженнях. На момент аналізу до участі у програмі приєдналися центри 20 країн. Основна мета програми раннього доступу до бригати́нібу – забезпечити лікарським препаратом пацієнтів, які мають показання до його застосування. Накопичена доказова база

свідчить на користь застосування бригати́нібу у пацієнтів з ALK+ НДРЛ в умовах клінічної практики.

Метою цього ретроспективного обсерваційного дослідження було оцінювання тривалості лікування бригати́нібом (в умовах клінічної практики) після раніше проведеної терапії інгібіторами ALK у хворих з ALK+ НДРЛ, які отримали лікування через міжнародну програму раннього доступу до бригати́нібу.

Матеріали і методи. У дослідження включали пацієнтів віком від 18 років, яким була показана терапія бригати́нібом за програмою раннього доступу, якщо:

- підтверджено за допомогою гістологічного чи цитологічного методу місцево-поширений чи метастатичний НДРЛ;
- виявлено перебудову у гені *ALK*;
- пацієнти раніше отримували терапію інгібіторами ALK (до червня 2018 р.) або мали резистентність чи непереносимість кризотині́бу (після червня 2018 р.);

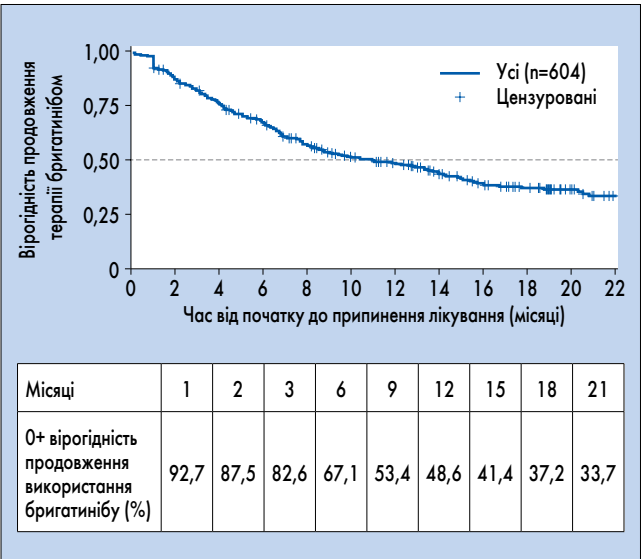


Рис. 1. Вірогідність продовження терапії бригати́нібом

Продовження на стор. 16.

Таблиця. Базові характеристики пацієнтів, включених у програму раннього доступу до бригати́нібу	
Характеристика	N (%)
Стать	
	Чоловіки 256 (42,4)
	Жінки 343 (56,8)
Оцінка загального стану	
	0 205 (33,9)
	1 314 (52,0)
	2 49 (8,1)
Кількість попередніх інгібіторів ALK	
	1 155 (25,7)
	2 209 (34,6)
	3+ 69 (11,5)
Попередня терапія інгібіторами ALK	
	Алектині́б 8 (1,3)
	Алектині́б + церитині́б 3 (0,5)
Алектині́б + енсартині́б	
	1 (0,2)
	28 (4,6)
Церитині́б	
	2 (0,3)
	117 (19,4)
Кризотині́б	
	43 (7,1)
	38 (6,3)
Кризотині́б + алектині́б	
	10 (1,7)
	8 (1,3)
Кризотині́б + алектині́б + церитині́б	
	155 (25,7)
	13 (2,2)
Кризотині́б + церитині́б	
	1 (0,2)
	4 (0,7)
Кризотині́б + лорлатині́б	
	1 (0,2)
	1 (0,2)
Ентретині́б	
	1 (0,2)
	171 (28,3)
Остання лінія інгібіторів ALK	
	Алектині́б 79 (13,1)
	Церитині́б 178 (29,5)
Кризотині́б	
	115 (19,0)
	1 (0,2)
Кризотині́б + церитині́б	
	3 (0,5)
	1 (0,2)
Лорлатині́б	
	31 (5,1)
	196 (32,5)

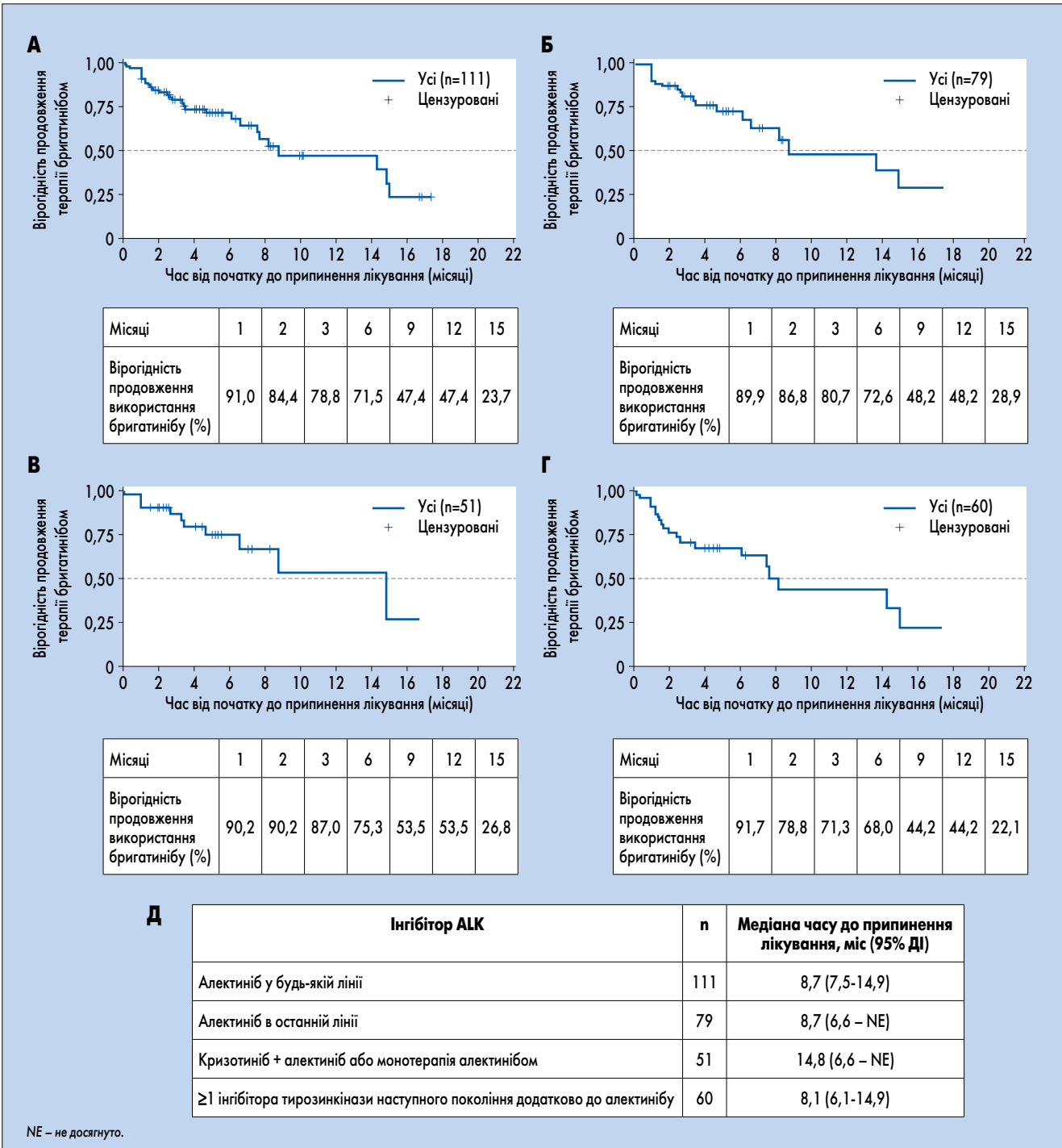


Рис. 2. Застосування бригати́нібу у пацієнтів, які раніше отримували алектині́б: А – алектині́б у будь-якій лінії; Б – алектині́б в останній лінії; В – кризотині́б + алектині́б або монотерапію алектині́бом; Г – ≥1 інгібітора тирозинкінази наступного покоління додатково до алектині́бу; Д – медіана часу до припинення лікування бригати́нібом у пацієнтів, які отримували алектині́б

Тривалість терапії пацієнтів з ALK-позитивним недрібноклітинним раком легені, які отримували бригати́ніб за програмою раннього доступу

Продовження. Початок на стор. 15.

• хворі не можуть отримати адекватне лікування препаратами, затвердженими чи доступними через клінічні дослідження у їхній країні.

На момент аналізу програма раннього доступу охоплювала 604 пацієнтів із країн Америки, Азії та Європи.

Оцінювання результату включало такі дані пацієнта, як вік, стать, загальний стан і попередню протипухлинну терапію. Час до припинення лікування – кінцева точка, яку розраховували як час від початку терапії до її припинення з будь-яких причин. Час до припинення лікування бригати́нібом був визначений як кінцева точка ефективності.

Результати. На момент аналізу 604 пацієнти отримали бригати́ніб через програму раннього доступу у таких країнах: Аргентина, Австралія, Австрія, Бразилія, Естонія, Фінляндія, Франція, Німеччина, Гонконг, Італія, Мексика, Нідерланди, Норвегія, Португалія, Російська Федерація, Сінгапур, Іспанія, Швеція, Тайвань, Туреччина, Великобританія.

Базові характеристики пацієнтів, які були включені у дослідження, наведені у таблиці. Медіана віку пацієнтів становила 58 років (діапазон 19-94 роки). Жінки склали 56,8% досліджуваної популяції. Що стосується хворих, які перед прийомом бригати́нібу отримували терапію інгібіторами ALK, то 64,2% із них застосовували дві чи одну лінію препаратів цієї групи. Перед бригати́нібом більшість (29,5%) пацієнтів отримували церитині́б, дещо менше (19,0%) – кризотині́б та 13,1% – алектині́б.

Загалом протягом 27,5 місяця (період, охоплений ретроспективним аналізом) медіана часу до припинення лікування бригати́нібом становила 11,0 місяця (95% довірчий інтервал – ДІ – 8,7-13,9). Вірогідність продовження терапії бригати́нібом через 6 місяців лікування становила 67,1%, через один рік – 48,6% (рис. 1).

Подальший аналіз було проведено в підгрупах з урахуванням різноманітних інгібіторів ALK, які отримували пацієнти у попередніх лініях терапії. Узагальнений аналіз отриманих даних наведено на рисунках 2-4.

Причини припинення лікування були проаналізовані за даними 260 хворих (43% від розміру загальної вибірки дослідження), які припинили лікування бригати́нібом. Побічні явища були причиною у 4 (0,7%) пацієнтів, прогресування захворювання – у 64 (10,6%), померли 15 (2,5%) пацієнтів. Відсутня інформація щодо припинення лікування бригати́нібом 145 (24%) учасників.

Обговорення. За даними аналізу рандомізованих досліджень було показано, що критерій часу до припинення лікування є цілком прийнятним для оцінювання терапії метастатичного НДРЛ. Цей показник більше корелює з виживаністю без прогресування, ніж із загальною виживаністю. Слід зауважити, що медіана часу до припинення лікування зазвичай більша за медіану виживаності без прогресування.

Наразі триває клінічне дослідження II фази, яке присвячене застосуванню бригати́нібу після інгібіторів ALK наступного покоління (NCT02706626). Попередні результати продемонстрували медіану виживаності без прогресування 6,4 місяця при медіані спостереження 6,7 місяця. Зважаючи на те, що медіана кількості попередньо застосованих інгібіторів тирозинкінази у дослідженні становила три, це могло відобразитися на меншій тривалості виживаності без прогресування порівняно з вищеописаним дослідженням. Додатково проводиться інше дослідження, присвячене більш прицільному вивченню ефективності бригати́нібу після прогресування захворювання на тлі терапії алектині́бом і церитині́бом (NCT03535740).

Висновки. Представлене ретроспективне обсерваційне дослідження надає дані щодо ефективності та безпеки бригати́нібу в умовах клінічної практики. Час до припинення лікування бригати́нібом, що спостерігався у пацієнтів, які раніше отримували алектині́б, церитині́б або лорлатині́б, дозволяє зробити припущення щодо клінічної ефективності бригати́нібу незалежно від попередньої лінії терапії. Профіль безпеки бригати́нібу був аналогічним такому у попередніх дослідженнях.

H.M. Lin, X. Pan, P. Hou et al. Real-world treatment duration in ALK-positive non-small-cell lung cancer patients receiving brigatinib through the early access program. Future Oncol. 2020; 16 (15): 1031-1041.

Реферативний переклад з англ.
підготувала **Олена Поступаленко**

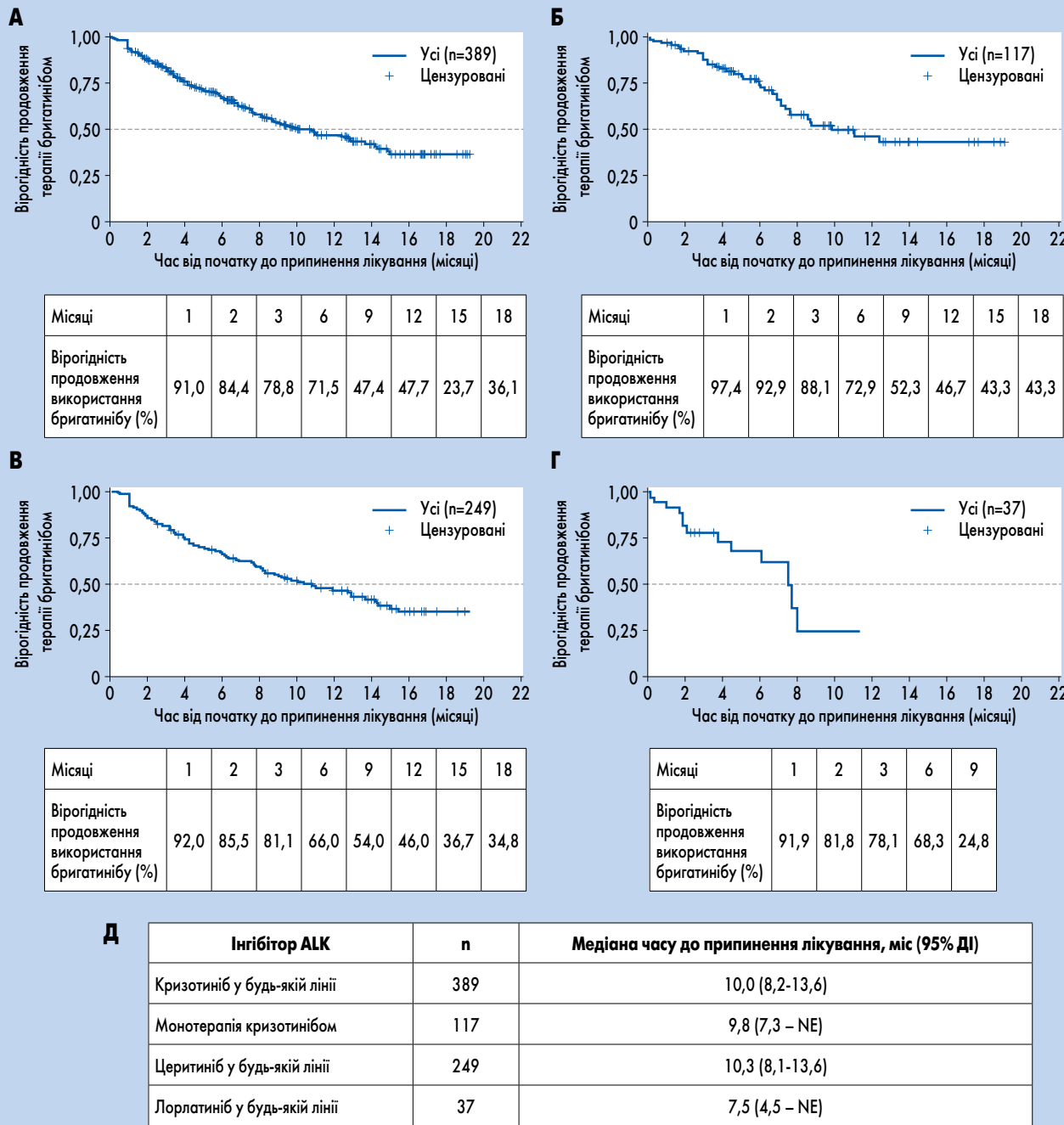


Рис. 3. Застосування бригати́нібу у пацієнтів, які раніше отримували інгібітори ALK: А – кризотині́б у будь-якій лінії; Б – монотерапію кризотині́бом; В – церитині́б у будь-якій лінії; Г – лорлатині́б у будь-якій лінії; Д – медіана часу до припинення лікування бригати́нібом у пацієнтів, які отримували інгібітори ALK

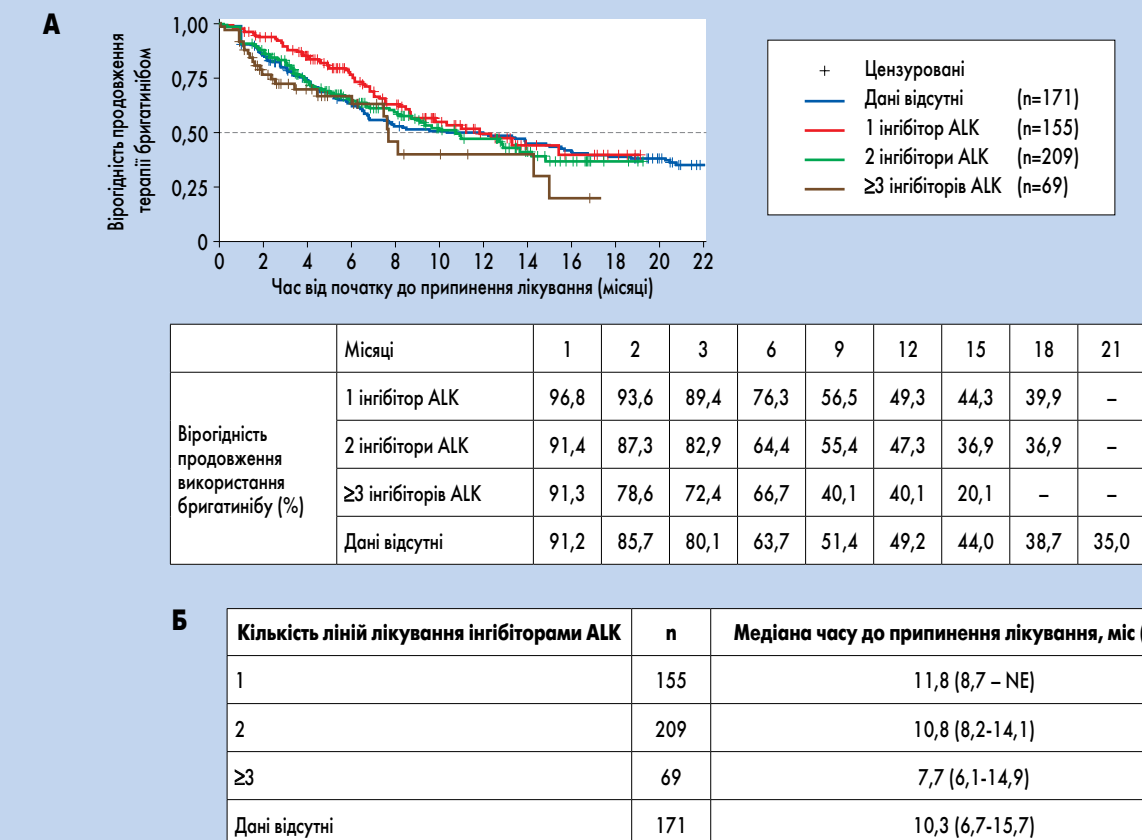


Рис. 4. Кількість попередньо застосованих ліній терапії інгібіторами ALK: А – 1-3 інгібітори ALK; Б – медіана часу до припинення лікування бригати́нібом у пацієнтів, які отримували різну кількість інгібіторів ALK



Сучасна модель державного забезпечення хворих на гемофілію лікарськими засобами та програмою медичних гарантій

17 квітня відзначають Всесвітній день гемофілії. У цей день громадські та пацієнтські організації, медичні працівники, активісти організовують заходи, метою яких є підвищення обізнаності населення про цю хворобу, підтримка пацієнтів і їхніх сімей і, що найбільш важливо в Україні, – привернення уваги органів державної влади до проблем, пов'язаних із доступністю ефективних лікарських засобів (ЛЗ). Особливу увагу у цей день також приділяють первинній ланці медичної допомоги, спеціалісти якої першими зустрічаються з хворими, збирають анамнез та скарги, призначають відповідні лабораторні дослідження та направляють до профільного спеціаліста. Їхня робота є надзвичайно важливою, оскільки вчасно розпочате ефективне лікування дає можливість пацієнтам запобігти розвитку ускладнень та повноцінно жити.

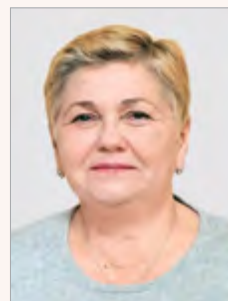
Для ознайомлення пацієнтів і лікарів із системою державних закупівель, програмою медичних гарантій та нещодавно опублікованими українською мовою клінічними настановами Всесвітньої федерації гемофілії за ініціатииви Українського альянсу гемофілії та супутніх станів (Ukrainian Alliance for Haemophilia and Related Disorders, UAHARD) 16 квітня відбулася онлайн-конференція «Всесвітній день гемофілії та споріднених станів».



З доповіддю «Гемофілія: маршрут пацієнта в програмі медичних гарантій 2021 р.» виступила **начальниця відділу розробки програми медичних гарантій Національної служби здоров'я України Олена Петрівна Сінічина**.

— Гемофілія — генетичне орфанне захворювання, яке супроводжується порушенням нормальної гемокоагуляції внаслідок недостатньої кількості факторів згортання крові. Забезпечення програми медичних гарантій починається з лікаря первинної ланки, який виявляє та направляє пацієнта до відповідного фахівця. При зверненні хворого з підозрою на коагулопатію сімейний лікар, терапевт чи педіатр має ретельно зібрати анамнез захворювання й уточнити інформацію про те, чи відмічалися у когось із членів сім'ї часті спонтанні кровотечі. Лікар первинної ланки також признає лабораторні дослідження (загальний аналіз крові, коагулограму), включені у перелік безкоштовних медичних послуг. При виявленні відхилень показників сімейний лікар направляє хворого до гематолога для консультації та проведення спеціальних досліджень гемостазу, що допоможе встановити діагноз і різновид гемофілії. Саме від правильно встановленого діагнозу залежить подальша терапія.

У лікуванні гемофілії виділяють 2 напрями: профілактичне лікування — періодичне введення необхідної кількості фактора згортання крові 2-3 рази на тиждень, що запобігає розвитку спонтанних кровотеч, та на вимогу — введення фактора у разі виникнення ускладнень (травм, гематом) або перед хірургічним втручанням. При постійному профілактичному введенні препаратів згортання крові пацієнти можуть вести повноцінне життя. Хворих на гемофілію та хворобу Вільбранда державою забезпечує необхідними ЛЗ через централізовані закупівлі Міністерством охорони здоров'я (МОЗ) України. Пацієнти також можуть отримати безкоштовну медичну допомогу у гематологічних відділеннях лікувальних закладів, які мають договір на надання пакету стаціонарної допомоги (наприклад, обласні клінічні лікарні). Якщо потреби у госпіталізації немає, то пацієнт може отримати медичну допомогу в амбулаторних умовах у закладах, що підписали договір на амбулаторну допомогу і мають у штаті лікаря-гематолога. Детальніше про це можна дізнатися на сайті Національної служби здоров'я України, перейшовши за посиланням «Вимоги 2021», де зазначений перелік усіх пакетів медичної допомоги. При відмові у лікуванні у відповідних закладах пацієнт має право звернутися до Національної служби здоров'я України.



При розгляді порушень гемостазу насамперед важливо привернути увагу лікарів первинної ланки до цієї проблеми. **Завідувачка Центру патології гемостазу Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит», кандидат медичних наук Катерина Вікторівна Вільчевська** відзначила, що в Україні кількість виявлених випадків порушень гемостазу є у 2-3 рази нижчою порівняно зі світовими даними. Важливу роль у первинній діагностиці коагулопатій відіграють сімейні лікарі, які, з одного боку, повинні бути обізнаними про розлади гемостазу, а з іншого — добре знати сімейний анамнез пацієнта і належним чином оцінити його скарги на частоту та тривалість кровотеч. Запідозрити захворювання можна при виявленні синців з ущільненням усередині, що не характерно для пацієнтів з нормальним гемостазом. Лікар первинної ланки має направити пацієнта на загальний аналіз крові та коагулограму, при виявленні порушень — у спеціалізований центр на додаткове обстеження.



Складну тему, яка стосується розподілу державного бюджету 2021 р., порушила **керівниця Благодійного фонду «Діти з гемофілією» Ніна Юрївна Астафорова-Яценко**.

— Протягом попередніх років держава виділяла певні кошти для забезпечення необхідними ЛЗ, які згодом розподілялися між регіонами. Проте сьогодні модель державних закупівель змінилася. Перед початком закупівельного процесу

лікарі зі всіх регіонів мають надати заявки про потребу у певних ЛЗ, на основі чого з'ясовується загальна кількість необхідних ЛЗ. Сума коштів, які необхідно виділити на закупівлю ЛЗ, розраховується шляхом віднімання від заявленої кількості ЛЗ чисельності препаратів, які залишилися, та даних про очікуване постачання ЛЗ у 2021 рр. Тому хворим на гемофілію варто пам'ятати про потребу у постійній комунікації з лікарем та звернення до нього з приводу видачі лікувальних чи профілактичних доз фактора, оскільки на основі цих даних лікар формуватиме заявку про потребу в окремих групах ЛЗ.



Про діяльність UAHARD протягом 2020-2021 рр. розповів **керівник Громадської організації «Український центр гемофілії» Олександр Миколайович Радченко**.

— У період пандемії COVID-19 діяльність Українського альянсу гемофілії не зупинилася, ми проводили онлайн-вебінари на різну тематику. Темі гемофілії надано великого розголосу під час автопробігу «#ПодаруйНадію», що дало змогу підвищити інформованість про неї населення великих міст України. За сприяння БФ «Діти з гемофілією» було надано холодильні установки для зберігання препаратів у 8 регіонів, а реактиви — до лікарні «Охматдит», у Черкаську та області; також пацієнтам з гемофілією було виготовлено індивідуальні браслети із зазначенням діагнозу та телефону родичів для зв'язку. Крім того, наші громадські організації співпрацювали з міжнародними структурами з метою підтримки тривалих проєктів із постачання техніки в ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України» (м. Львів) та діагностичного обладнання для ДУ «Інститут гематології та трансфузійної медицини НАМН України» (м. Київ). Було зроблено крок назустріч забезпеченню безкоштовної діагностики хворих на гемофілію шляхом підписання договору про співпрацю з приватною лабораторією у м. Києві, до якої вже звернулися декілька десятків пацієнтів. В майбутньому планується залучити у проєкт регіональні лабораторії, що сприятиме покращенню первинної діагностики коагулопатій у різних регіонах України.

У червні 2020 р. Всесвітня федерація гемофілії видала клінічні настанови з лікування гемофілії, над створенням яких працювала велика кількість провідних зарубіжних фахівців. Ці рекомендації містять найновішу інформацію про менеджмент гемофілії та інших коагулопатій, тому їх слід використовувати у клінічній практиці гематологів, хірургів, реабілітологів, а також для власного інформування — дорослим пацієнтам і батькам хворих дітей. За ініціатииви UAHARD, участі фармацевтичних фірм, які виготовляють препарати згортання крові, та спільної командної роботи перекладачів і провідних вітчизняних гематологів ці настанови перекладено українською мовою та надруковано. Досі в Україні ще не публікувалися клінічні настанови Всесвітньої федерації гемофілії. Надруковані примірники безкоштовно поширюватимуться серед профільних спеціалістів, гематологів, хірургів, реабілітологів, сімейних лікарів, всіх дорослих пацієнтів і батьків хворих дітей. Щоб отримати настанови, потрібно заповнити спеціальну форму заявки, яка найближчим часом буде розміщена на сторінці UAHARD. Дорослим пацієнтам і батькам хворих дітей слід замовляти 2 екземпляри: один — для власного користування, а інший — для сімейного лікаря.

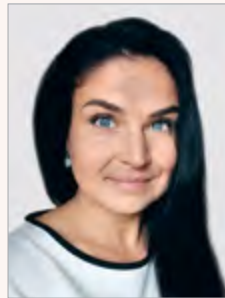


Активіст спілки людей з коагулопатіями Антон Зубань поділився власним досвідом подолання проблем, з якими можуть зіткнутися особи з гемофілією в Україні.

— Пацієнти з гемофілією мають постійно підтримувати комунікацію з лікарями для забезпечення належного контролю за перебігом захворювання й отримання відповідних ЛЗ. Рекомендовано відвідувати сімейного лікаря щоквартально, а профільного спеціаліста

— 1 раз на 6 місяців. Варто пам'ятати про те, що головними постачальниками ЛЗ є обласні лікарні (гематологічне відділення), де пацієнт має перебувати на обліку, міські поліклініки (хворий повинен мати підписану декларацію з сімейним лікарем і відвідувати профільного спеціаліста при його наявності у відповідній установі) та інші центральні профільні лікарні

України. Для отримання допомоги пацієнтам слід мати документи, які чітко підтверджують діагноз, результати останніх аналізів та довідку про інвалідність (за її наявності). Якщо хворого на гемофілію сімейний лікар не включив у заявку на певні групи ЛЗ, пацієнт має право надіслати запит в обласне чи міське управління охорони здоров'я чи МОЗ України й отримати необхідну інформацію про заявку. Копії одержаних відповідей слід зберігати в електронному форматі. Якщо заявку пацієнта не розглянули, він має право звертатися за допомогою до адвоката та відстоювати свої права у суді.



Особливості проведення медичних закупівель за кошти державного бюджету в Україні висвітлювала **начальниця відділу контролю якості та клієнтського сервісу державного підприємства «Медичні закупівлі України» Євгенія Мітрохіна**.

— В основі діяльності Державного підприємства «Медичні закупівлі України (ДП МЗУ) лежить забезпечення прозорих та ефективних закупівель товарів медичного призначення, а також принципів цінності життя осіб із порушеннями гемостазу, прозорості, довіри, партнерства, професіоналізму, гідності та відповідальності. Закупівля ліків для пацієнтів з гемофілією та хворобою Вільбранда проводиться ДП МЗУ за кошти держбюджету. Щорічно МОЗ України формує перелік ЛЗ у вигляді міжнародних непатентованих назв (МНН), який затверджується Кабінетом Міністрів України з наступним публікуванням наказу із номенклатурою препаратів, що закуповуватимуться за напрямками використання бюджетних коштів. Перелік напрямів до закупівлі, номенклатури, включно з формами випуску та дозування, формує МОЗ України. Збір залишків і заявок на ЛЗ з регіонів здійснює МОЗ України через департаменти охорони здоров'я у кожному регіоні та безпосередньо з підпорядкованих МОЗ України закладів охорони здоров'я. Визначення необхідної кількості ЛЗ до закупівлі за кожним МНН здійснює МОЗ України. ДП МЗУ проводить закупівлю ЛЗ шляхом відкритих торгів через систему ProZorro відповідно до номенклатури й кількості ЛЗ, сформованих МОЗ України. Розподіл придбаних ЛЗ по областях здійснює МОЗ України відповідно до фінальної заявки від кожного регіону. Департаменти охорони здоров'я проводять внутрішній регіональний розподіл ЛЗ після їх отримання головним представником у регіоні. ЛЗ, закуплені ДП МЗУ, не підлягають реалізації через аптечну мережу, оскільки пацієнти отримують їх безкоштовно у лікувальному закладі при перебуванні на амбулаторному чи стаціонарному лікуванні.

Закупівельний процес у 2021 р. розпочався 4 січня, з моменту затвердження переліку необхідних ЛЗ. Після цього ДП МЗУ розпочало конкурентний аналіз, проведення моніторингу баз реєстрації ЛЗ України, Європи та США, ринкових консультацій з потенційними постачальниками з надсиланням медикотехнічних вимог щодо всіх МНН у МОЗ України. Згодом ДП МЗУ отримала зведені показники потреби (кількості кожного ЛЗ), відкориговані номенклатури (об'єднання декількох піднапрямів ЛЗ з метою придбання препаратів за нижчою ціною) та погодження медикотехнічних вимог. Після підписання договору з постачальниками починається виробництво замовлених ЛЗ протягом 4-6 місяців з наступним їх прибуттям на центральний склад. Фахівці ДП МЗУ проводять вхідний контроль якості препаратів та надсилають документи у МОЗ України для подальшого їх розподілу по регіонах. Згодом ДП МЗУ збирає контакти отримувачів у регіонах та розвозить медикаменти.

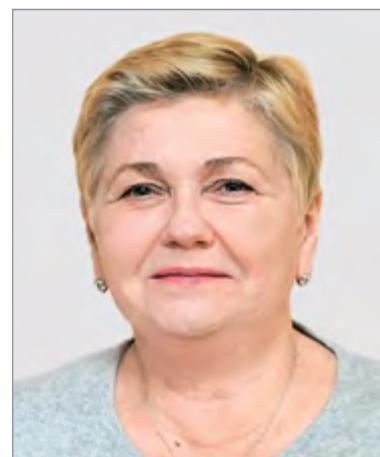
У відкритому доступі наразі є інформація про оголошену потребу щодо кожного МНН по регіонах за 2020 р., статуси закупівельних процедур, посилання на всі тендери, дозування та форми випуску кожного МНН, графіки постачань кожного МНН в Україну, дати й обсяги постачань кожного МНН по регіонах, торгові назви закуплених ЛЗ. Статуси тендерних процедур і графіки постачань ЛЗ в Україну та регіони можна відстежувати на сайті ДП МЗУ у розділі «Аналітична інформація та звітність» або за допомогою телеграм- чи чат-бота (@medpro_ukraine_bot чи «Медичні закупівлі України»).

Таким чином, створені модель державного забезпечення ЛЗ та програма медичних гарантій дадуть змогу пацієнтам з гемофілією та хворобою Вільбранда контролювати перебіг хвороби й отримати необхідні ЛЗ для комфортного життя.

Підготувала **Ірина Неміш**



Гемофілія в Україні: проблеми, досягнення та перспективи



К.В. Вільчевська

За ініціативою Всесвітньої організації охорони здоров'я та Всесвітньої федерації гемофілії 17 квітня було проголошено Всесвітнім днем боротьби з гемофілією. Метою запровадження Всесвітнього дня гемофілії є привернення уваги світової громадськості, чиновників від сфери охорони здоров'я, медичних працівників до проблем, з якими щодня стикаються хворі на гемофілію, підвищення їх обізнаності про це спадкове захворювання. За останні роки відбулися помітні зміни у веденні хворих на гемофілію, зокрема стали доступними інноваційні лікарські засоби, які дають можливість пацієнтам жити нормальним, повноцінним життям. Про це та інші питання, пов'язані із веденням хворих на гемофілію в Україні, ми розмовляли із завідувачкою Центру патології гемостазу Національної дитячої спеціалізованої лікарні Міністерства охорони здоров'я України «Охматдит», кандидатом медичних наук Катериною Вікторівною Вільчевською.

Шановна Катерино Вікторівно, 17 квітня відзначається Всесвітній день боротьби з гемофілією. Яка поширеність цього захворювання в Україні та чи відрізняється вона від показників у світі?

— Поширеність гемофілії у різних країнах світу, у тому числі в Україні, є приблизно однаковою — становить 24,5 випадку гемофілії А на 100 тис. новонароджених хлопчиків, а гемофілії В — майже в 5 разів менше. Загалом у світі нараховується близько 418 тис. хворих на тяжку форму гемофілії А та В. Однак якщо до загальної кількості цих пацієнтів додати кількість хворих на гемофілію легкої та середньої тяжкості, то вона перевищить 1,1 млн. В Україні на обліку перебувають понад 2 тис. пацієнтів з гемофілією (більшість із них мають тяжку форму хвороби).

Протягом останніх років в Україні рівень виявлення нових випадків захворювання значно покращився. У Центрі патології гемостазу виконується великий об'єм досліджень, завдяки яким виявляють навіть рідкісні варіанти порушення гемостазу. Слід зазначити, що як і в інших країнах, встановлення діагнозу при легких формах гемофілії ускладнене через мінімальні клінічні прояви, коли сам пацієнт і його родина не підозрюють про наявність хвороби. Виявлення нових випадків розладів гемостазу великою мірою залежить від лікарів первинної ланки медичної допомоги, які мають бути настороженими щодо можливої наявності гемофілії у пацієнтів, котрі періодично звертаються з приводу кровотеч різного ступеня тяжкості, та направляти таких осіб на додаткове обстеження.

Які зміни відбулися у веденні хворих на гемофілію за останній час? Які методи лікування використовувалися для лікування пацієнтів з гемофілією раніше, а які — сьогодні?

— Завдяки розширенню діагностичних можливостей і розробленню нових лікарських засобів із принципово іншим механізмом дії у веденні пацієнтів з гемофілією відбулися помітні зміни. Раніше для лікування хворих використовували лише концентрати факторів згортання

крові, отримані з плазми, рекомбінантні фактори згортання. Тобто терапія базувалася на введенні хворому дефіцитного фактора згортання крові. Профілактичне застосування концентрату фактора VIII передбачає внутрішньовенне введення препарату з частотою 3 рази на тиждень, що відповідає 156 ін'єкціям протягом року (при гемофілії В фактор згортання IX вводять 2 рази на тиждень, що відповідає 104 ін'єкціям на рік). Це створює велике навантаження на хвору дитину та її родину. Зараз також доступні препарати пролонгованої дії з довшим періодом напіввиведення, що зменшує частоту їх використання, проте спосіб застосування препарату залишається тим самим.

Однак зовсім нещодавно розпочалася ера так званих нефакторних препаратів, які відрізняються принципово новим механізмом дії, — біоспецифічних моноклональних антитіл, до яких належить еміцизумаб (рис. 1). Ці засоби запускають механізм згортання крові і тим самим усувають чинники, пов'язані з підвищеною кровоточивістю. Великими перевагами нефакторних препаратів є тривалість дії (до 28 днів), що зменшує частоту застосування, та зручніший спосіб введення (підшкірна ін'єкція).

Чи вплинула зміна способу введення препарату на якість життя пацієнта? Чи стало легше лікарям кувати хворих на гемофілію?

— Зараз в Україні еміцизумаб, який став доступним для пацієнтів минулого року, отримують близько 30 дітей. Слід зазначити, що навіть за цей недовгий період якість життя дітей та їх родин істотно покращилася порівняно з дітьми, які отримують традиційне лікування. Особливо виразно цю різницю помітно у дітей раннього віку. Це пов'язано як зі зручнішим підшкірним способом введення, так і з меншою частотою застосування ліків.

Завдяки довшій дії препарату діти стали активнішими, охоче граються з ровесниками. Позитивні зміни також помітні і у батьків, які стали спокійнішими, зменшився страх, що кожна травма дитини буде супроводжуватися кровотечею, яка потребуватиме інтенсифікації терапії. Тому поява нефакторних препаратів (еміцизумабу) сприяє покращенню якості життя не лише самого пацієнта, а і його родини.

Що стосується лікарів, то з появою біоспецифічних антитіл навантаження на них значно зменшилося, що зумовлено зменшенням кількості візитів пацієнтів з гемофілією за медичною допомогою.

Чи відрізняється доступність сучасних методів лікування гемофілії А для пацієнтів з України, країн Європи та США?

— Біоспецифічні антитіла — це новий метод лікування гемофілії А, впроваджений зовсім недавно. Найбільший досвід застосування нефакторних препаратів має Великобританія, де вони використовуються у великій кількості хворих. В інших європейських країнах доступність еміцизумабу не набагато вища, ніж в Україні, а в деяких — на такому самому рівні чи навіть нижча.

До внесення еміцизумабу у номенклатуру лікарських засобів, що закуповуватимуться за бюджетною програмою в Україні, передувала клопітка робота. Однак аналіз фармакоекономіки показав очевидні переваги еміцизумабу для пацієнтів з гемофілією, адже на фоні, на перший погляд, дорогої терапії зменшується потреба у застосуванні додаткових методів лікування, кількість госпіталізацій, а отже — і навантаження на систему охорони здоров'я. Тому сьогодні можна говорити про те, що доступність сучасних методів лікування гемофілії А в Україні приблизно на тому ж рівні, що і в інших розвинених європейських державах.

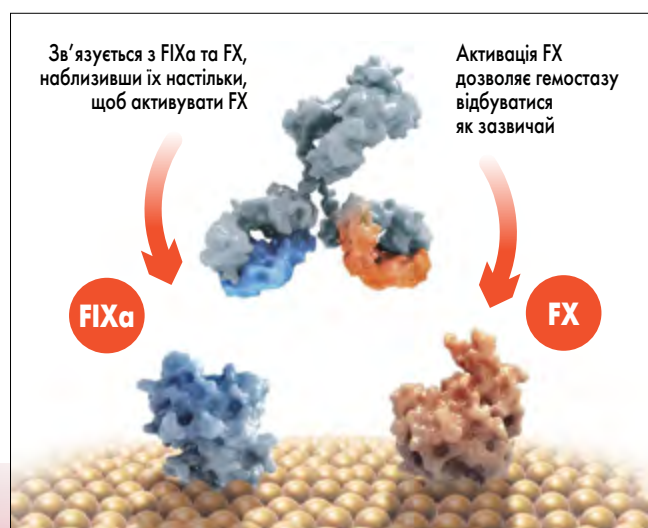


Рис. 1. Еміцизумаб (ACE910) — перше і єдине розроблене для відновлення гемостазу біоспецифічне моноклональне антитіло, що імітує дію FVIII (адаптовано за матеріалами ISTH 2020 Congress; <https://www.isth2020live.org>)

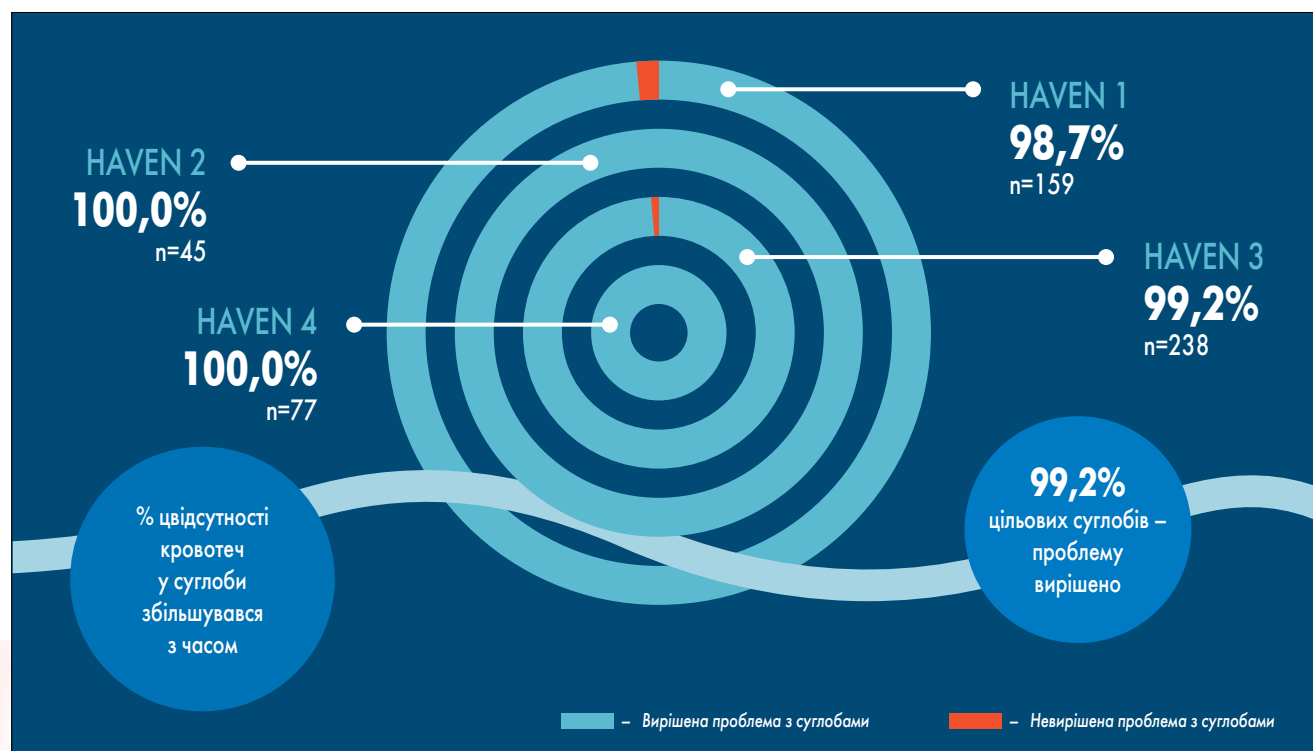


Рис. 2. Крововиливи в суглоби зменшувалися на тлі профілактики еміцизумабом протягом програми досліджень HAVEN (адаптовано за матеріалами ISTH 2020 Congress; <https://www.isth2020live.org>)

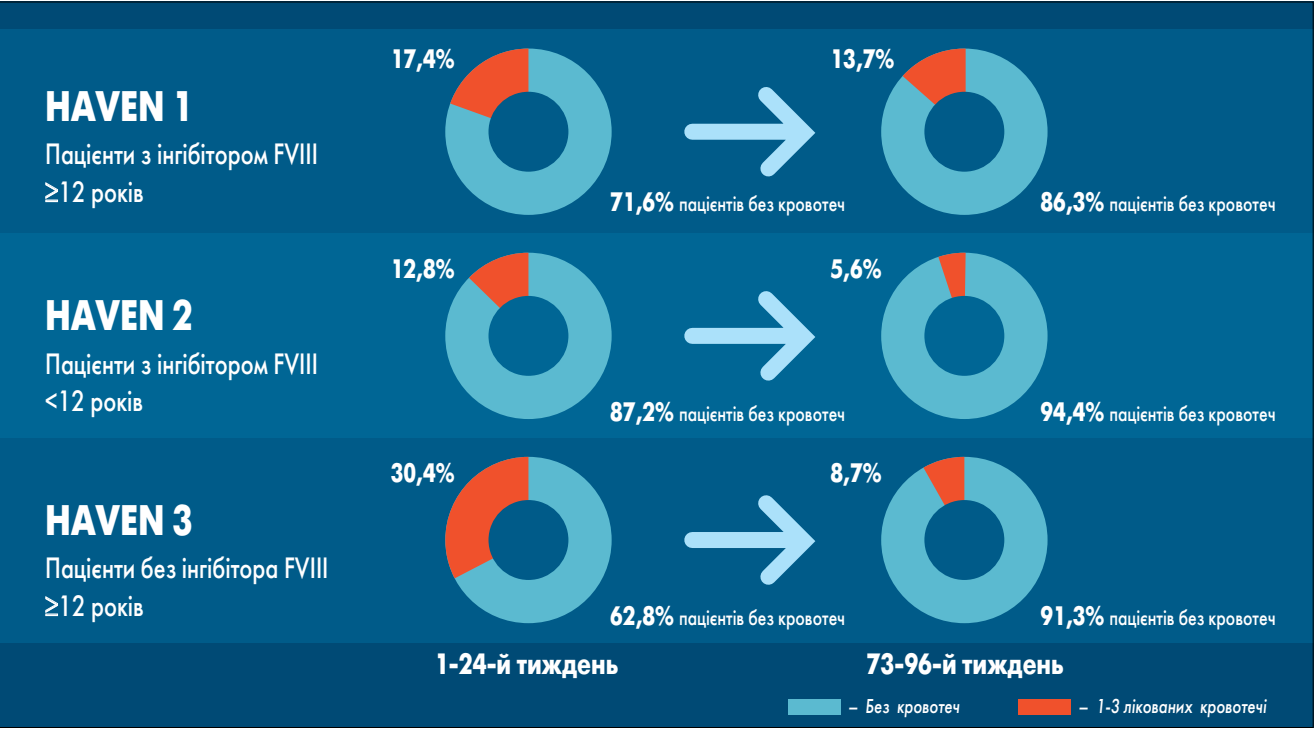


Рис. 3. Ефективність профілактики еміцизумабом: протягом програми дослідження HAVEN частка пацієнтів, у яких частота кровотеч дорівнювала нулю, прогресивно збільшувалася (адаптовано за матеріалами ISTH 2020 Congress; <https://www.isth2020live.org>)

Чи можуть діти з гемофілією А, яких до 18 років забезпечували еміцизумабом за бюджетною програмою, розраховувати на подальше отримання цього препарату після досягнення 18 років? Які, на Вашу думку, потрібно впровадити заходи, щоб урегулювати це питання?

— На сьогодні у номенклатуру лікарських засобів, що закуповуватимуться за бюджетною програмою в Україні для дорослих, еміцизумаб не входить, однак над цим питанням працює ціла група експертів. Нещодавно Міністерство охорони здоров'я України змінило підхід до закупівлі інноваційних лікарських засобів, і ми сподіваємося, що найближчим часом еміцизумаб буде закуповуватися і для пацієнтів старших 18 років за договорами керованого доступу.

Які основні проблеми, пов'язані із веденням хворих на гемофілію, Ви б виділили?

— Однією з найбільших проблем, з якими стикаються хворі на гемофілію, зокрема дорослі, є патологічні зміни суглобів. Це пов'язано з тим, що раніше велика частина пацієнтів з гемофілією не отримувала жодного лікування, що супроводжувалося частими кровотечами та крововиливами у суглоби. Як наслідок — ураження суглобів стали причиною інвалідизації. Тому таких пацієнтів необхідно забезпечити додатковою медичною допомогою, спрямованою на покращення функції суглобів та якості життя загалом (рис. 2). Такі клінічні ситуації також можуть траплятися у дітей старшого віку.

У зв'язку з тим, що раніше для лікування хворих на гемофілію використовували недостатньо очищену плазму, виявляли випадки інфікування пацієнтів вірусом гепатиту В та С (або одразу обома збудниками). Тому сьогодні ми маємо справу і з такими хворими.

Досягнення максимального успіху у веденні хворих на гемофілію можливе за участі мультидисциплінарної команди фахівців: ортопедів, інфекціоністів, гінекологів, стоматологів, ЛОР-спеціалістів, офтальмологів, неврологів тощо. Адже такі пацієнти, як і решта людей, можуть стикатися з іншими захворюваннями. Тому важливо, щоб кожен лікар, до якого звертається пацієнт з гемофілією, був обізнаний про цю хворобу, розумів усі особливості та ризики такого хворого та знав, яких заходів необхідно вжити для уникнення можливих ускладнень.

І найголовніше — усі хворі на гемофілію повинні бути забезпечені необхідним лікуванням, яке включає не лише базовий засіб для лікування основного захворювання, а й заходи для підтримання високої якості життя (наприклад, фізіотерапія, реабілітація тощо).

Розкажіть, будь ласка, про сучасні тенденції та перспективні напрями лікування пацієнтів з гемофілією А.

— Враховуючи спадковий генез хвороби, на сьогодні багато робіт присвячені пошуку точок впливу на гени, відповідальні за розвиток хвороби. Загалом розвиток терапії гемофілії можна розділити на кілька етапів: застосування концентратів факторів згортання крові або рекомбінантних факторів, яке до сьогодні залишається базовим

методом лікування; впровадження нефакторних препаратів; вивчення засобів, які діють на генетичному рівні (зараз тривають клінічні дослідження за участю дорослих, однак останні дані вказують на те, що при застосуванні цих препаратів можливий перехід гемофілії з тяжкої форми у легку, що уже можна вважати великим досягненням; рис. 3).

Які у Вас є побажання для хворих на гемофілію та лікарів, які ведуть таких хворих, у цей день?

— Насамперед хочу побажати пацієнтам, які зіткнулися з цією хворобою, високого рівня життя, реалізації своїх потреб та амбіцій у навчанні, роботі, спорті, відпочинку тощо, безперерйного доступу до інноваційного лікування та інших заходів, які зможуть підтримувати нормальний функціональний стан органів і систем (зокрема, реабілітаційних заходів).

У лікуванні будь-якої хвороби важлива довіра та тісна співпраця лікаря та пацієнта, від чого отримують користь обидві сторони. Тому лікарям я бажаю досягати взаєморозуміння з хворими та достойної оцінки їхньої праці.

Підготувала **Ілона Цюпа**

Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Для використання під час семінарів, конференцій, симпозіумів на медичну тематику.

Матеріал підготовлено за сприяння ТОВ «Рош Україна».

M-UA-00000335



ЕМІЦИЗУМАБ – ПРОРИВ У ТЕРАПІЇ ГЕМОФІЛІЇ А З НАЯВНІСТЮ ІНГІБІТОРІВ¹

ефективний захист від кровотеч

- 62,9% дорослих та 94,7% дітей, які отримували еміцизумаб в режимі профілактики, не мали кровотеч, що потребували терапії^{2,3}

покращення якості життя

- достовірне і клінічно значуще покращення якості життя, пов'язане зі станом здоров'я³

зручність у застосуванні

- вводиться підшкірно 1 раз на тиждень⁴

1. FDA. Press release. Last Updated: 16.11.2017. Available at <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm585650.htm>

2. Oldenburg, et al. N Engl J Med. 2017;377:809-818.

3. Young G et al. Blood 2017, vol. 130, suppl 1, p. 85.

4. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу еміцизумаб. Затверджена Наказом МОЗ № 1572 від 30.08.2018.

Коротка Інструкція для медичного застосування лікарського засобу еміцизумаб

Діюча речовина: emicizumab. 1 флакон містить 30 мг/1 мл, або 60 мг/0,4 мл, або 105 мг/0,7 мл, або 150 мг/1 мл еміцизумабу.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Показання. Рутинна профілактика з метою запобігання або зменшення частоти епізодів кровотеч у дорослих та дітей, починаючи з народження, хворих на гемофілію А (вроджений дефіцит VIII фактора згортання крові) з утворенням або без утворення інгібіторів фактора VIII.

Протипоказання. Підвищена чутливість до еміцизумабу або будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу.

Спосіб застосування та дози. Тільки для підшкірного введення. Рекомендована доза 3 мг/кг маси тіла, підшкірно 1 раз на тиждень протягом перших 4 тижнів, в подальшому – 1,5 мг/кг 1 раз на тиждень.

Побічні реакції, про які повідомлялося у ≥5 % пацієнтів: реакції в місці ін'єкції (19%), пірексія (7%), головний біль (15%), діарея (6%), артралгія (10%), міалгія (5%).

Застереження: тромботична мікроангіопатія і тромбоемболія (ТМТЕ). Про ТМТЕ у пацієнтів, які отримували профілактичні дози препарату еміцизумаб, повідомлялося в клінічних дослідженнях, коли концентрат активованого протромбінного комплексу (КАПК) застосовувався протягом 24 годин і більше у середній кумулятивній дозі >100 ОД/кг/24 год. Необхідний контроль щодо появи ТМТЕ при застосуванні КАПК. Слід припинити введення КАПК і відкласти введення наступної дози препарату еміцизумаб у разі появи симптомів.

Важливість. Відсутні дані щодо ризику тяжких вроджених вад або невиношування, асоційованих із застосуванням препарату еміцизумаб.

Годування груддю. Не існує інформації стосовно екскреції еміцизумабу у грудне молоко людини, можливого впливу на дитину, яка знаходиться на грудному вигодовуванні, або секреції молока.

Контрацепція. Жінкам репродуктивного віку необхідно використовувати методи контрацепції під час лікування препаратом еміцизумаб.

Виробник. Ф. Хоффманн-Ля Рош Літд.

Місцезнаходження виробника. 4303, Кайсергаустр, Швейцарія.

Інформація наведена у скороченому вигляді.

Перед застосуванням уважно ознайомтесь з повною Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу еміцизумаб, затвердженою наказом МОЗ України №399 від 05.03.2021.

Регістраційне посвідчення UA/16914/01/01 від 05.03.2021.

Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.

Для використання в рамках семінарів, конференцій, симпозіумів на медичну тематику.

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

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

Матеріал підготовлено за сприяння ТОВ «Рош Україна».

ТОВ «Рош Україна»
м. Київ, 04070, вул. П. Сагайдачного, 33.
Тел.: +380 (44) 354 30 40, факс: +380 (44) 354 30 41.
www.roche.ua.

M-UA-00000335

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



* Усередині ховаються солдати. ТРОЯНСЬКИЙ КІНЬ

ТАФІНЛАР®

Важливо: перед призначенням лікарського засобу слід ознайомитись із Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. **Склад:** діюча речовина: дабрафеніб; 1 капсула містить 50 або 75 мг дабрафенібу (у формі дабрафенібу мезилату). **Лікарська форма.** Капсули тверді. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Код АТХ L01X E23. **Фармакологічні властивості.** Дабрафеніб є сильнодіючим селективним АТФ-конкурентним інгібітором кіназ родини RAF для ферментів BRAF V600E, BRAF V600K і BRAF V600D відповідно. **Показання.** Дабрафеніб призначається як монотерапія або в комбінації з траметинібом для лікування дорослих пацієнтів з неоперабельною чи метастатичною меланомою, у клітинах якої виявлено мутацію BRAF V600. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до дабрафенібу або до будь-яких складових лікарського засобу. **Спосіб застосування та дози.** Лікування дабрафенібом слід розпочинати та проводити під контролем кваліфікованого лікаря, який має досвід застосування протипухлинних лікарських засобів. Перед початком прийому дабрафенібу необхідно підтвердити наявність мутації BRAF V600 у клітинах пухлини, використовуючи валідований метод дослідження. Ефективність і безпеку дабрафенібу не було встановлено для пацієнтів з диким типом BRAF злоякісної меланоми, відповідно дабрафеніб не слід застосовувати пацієнтам з диким типом BRAF злоякісної меланоми. **Дози.** Рекомендована доза дабрафенібу як для використання у вигляді монотерапії, так і в комбінації з траметинібом становить 150 мг (дві капсули по 75 мг) двічі на добу (що відповідає сукупній добовій дозі 300 мг). При використанні в комбінації з дабрафенібом рекомендована доза траметинібу становить 2 мг один раз на добу. **Тривалість лікування.** Терапію рекомендується продовжувати, поки наявна користь від лікування для пацієнта або до появи неприпустимих ознак токсичності. **Побічні реакції.** Дуже часто: папіломи; зниження апетиту; гіпофосфатемія; гіперглікемія; головний біль; кашель; нудота; блювання; діарея; гіперкератоз; alopecія; висип; синдром долонно-підшовної еритродизестезії; артралгія; міалгія; біль у кінцівках; гіпертермія; слабкість; озноб; астенія. Часто: плоскоклітинна карцинома шкіри, себорейний кератоз, акрохордон (м'які бородавки), базальноклітинна карцинома; гіпофосфатемія, гіперглікемія; запор. **Упаковка.** Білі непрозорі флакони з поліетилену високої щільності з пропіленовими кришками, що мають захист від відкриття дітьми, по 120 капсул у флаконі. Кожний флакон містить поглинач волги з силікагелю. **Категорія відпуску.** За рецептом. Для отримання повного обсягу інформації слід ознайомитися з Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Тафінлар®. Р.П. № UA/14420/01/01, UA/14420/01/02. Інструкція для медичного застосування, затверджено наказом МОЗ України №347 від 24.02.2021.

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 III стадії з мутацією BRAF V600 після повної резекції. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до дабрафенібу або до будь-яких складових лікарського засобу. **Дозування.** Рекомендована доза траметинібу як у вигляді монотерапії, так і в комбінації з дабрафенібом становить 2 мг 1 раз на добу. При застосуванні траметинібу в комбінації з дабрафенібом останній слід застосовувати в дозі 150 мг 2 рази на добу. Контроль побічних реакцій може потребувати тимчасового припинення лікування, зниження дози препарату або остаточного припинення лікування. **Спосіб застосування та дози.** Дабрафеніб слід приймати як мінімум за 1 годину до або через 2 години після прийому їжі. Рекомендується приймати дабрафеніб в один і той же час доби. При застосуванні траметинібу та дабрафенібу в комбінації щоденну дозу траметинібу потрібно приймати в один і той самий час разом із ранковою або вечірньою дозою дабрафенібу. Необхідно враховувати інформацію, викладену в інструкції для медичного застосування лікарського засобу дабрафеніб, щодо способу застосування препарату в комбінації з траметинібом. Перед початком застосування траметинібу у пацієнтів має бути підтверджена наявність мутації BRAF V600 за допомогою валідованого тесту. **Побічні реакції.** Дуже часто: кашель; задишка; діарея; нудота; блювання; закреп; біль у животі; сухість у роті; висип; акнеформний дерматит; сухість шкіри; свербіж; 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 °C). 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 №1128 від 13.05.2020.

Дана інформація призначена виключно для використання медичними та фармацевтичними працівниками. Дана інформація підлягає розповсюдженню в місцях медичних чи фармацевтичних виставок, семінарів, конференцій та інших заходів чи прямої передачі медичним та фармацевтичним працівникам. Розповсюдження інформації будь-яким іншим чином, який відкриває доступ до неї невизначеного кола осіб, заборонено. Матеріал підготовлено у відповідності до вимог локального законодавства, а також внутрішньої політики та процедур груп компаній «Новартис».

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 «Новартис 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

Сучасні напрями терапії злоякісних пухлин шкіри

12-14 березня у режимі онлайн на міжнародній медичній науково-освітній платформі Medical Knowledge Hub пройшла Друга школа дерматоонкології.

Захід був призначений для лікарів, які займаються діагностикою та лікуванням пухлин шкіри, зокрема дерматологів, онкологів, онкохірургів, патоморфологів, інтернів і суміжних спеціалістів.



У рамках школи про сучасні напрями терапії злоякісних пухлин шкіри розповів експерт МОЗ України за спеціальністю «Онкологія», завідувач кафедри онкології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», доктор медичних наук, професор Олексій Олексійович Ковальов.

— Меланома відома людству ще з часів Гіппократа, який називав її «чорним раком», «смертельною пухлиною з чорною рідиною в організмі». Про тривалу історію цього захворювання свідчить і виявлення дифузних метастазів меланоми у кістках перуанських мумій доколумбового періоду. Власне термін «меланоз» вперше було застосовано Рене Теофілем Лаеннеком у 1804 р., проте розуміння механізмів меланогенезу з'явилося лише на початку ХХІ століття.

Негативні зміни в способі життя людей стали причиною різкого приросту рівня захворюваності на меланому шкіри у ХХ столітті (О. Hallberg, О. Johansson, 2013). Безпосередній зв'язок між меланою та ультрафіолетовим опроміненням вперше встановив у 1956 р. австралійський лікар і математик Генрі Ланкастер.

Варто звернути увагу і на існування ще однієї проблеми у проблемі — спадкової меланоми шкіри. Зв'язок раку підшлункової залози із множинними невусами та меланою вперше описав відомий онколог Генрі Лінч (Н.Т. Lynch, 1968). Наразі існує можливість проведення молекулярного профілювання з метою встановлення спорадичного чи спадкового виду меланоми.

Особливе місце у лікуванні меланоми займає хірургічне лікування, початок якого було покладено у 1787 р., коли англійський хірург Джон Хантер вперше видалив «раковий грибоподібний нарост», який і був меланою. Сьогодні відомо, що локальні рецидиви після хірургічного видалення меланоми трапляються вкрай рідко, не частіше ніж у 5% випадків (винятками є десмопластична та нейротропна меланоми). Проте майже у всіх хворих спостерігаються віддалені та регіонарні метастази. У цьому аспекті важливо правильно встановити стадію онкологічного процесу та відповідно вибрати безпечний край резекції. Особливої уваги потребують випадки специфічних локалізацій меланоми, коли загальні принципи хірургічного лікування застосувати складно. Це стосується меланоми обличчя, пальців, нігтьового ложа та стопи.

Незважаючи на використання сучасних методів лікування, проблемою залишається неухильне прогресування захворювання приблизно у 20% пацієнтів із первинною меланою. При цьому ризик метастазування залежить від товщини пухлини, наявності виразок, мітотичного індексу, ступеня лімфоцитарної інфільтрації, віку, статі, анатомічної локалізації та біологічних особливостей меланоми, а виживаність — від стадії захворювання. Проте було продемонстровано, що циркулюючі клітини злоякісної меланоми, які є відповідальними за метастатичне прогресування (мінімальна залишкова хвороба), виявляються у крові хворих навіть із І стадією меланоми (А.А. Kovalev, Т.В. Grudinskaya, 2012). Іншими формами мінімальної залишкової хвороби є преципітовані клітини у кістковому мозку та особливо мікрометастази у сигнальному лімфатичному вузлі (J.E. Gershenwald et al., 1999).

Нині рутинна резекція лімфатичних вузлів виключена зі стандартів лікування меланоми, тому за відсутності клінічних проявів ураження регіонарних лімфатичних вузлів прийнято видалити лише сторожовий вузол. D.L. Morton та співавт. (1989) описали процедуру виявлення та резекції сторожового лімфатичного вузла для визначення метастатичного ураження лімфатичних вузлів. Обов'язково виявляти сторожовий лімфатичний вузол у хворих із ІІІ стадією меланоми, оскільки лімфатичні вузли уражаються саме на цій стадії онкологічного процесу. Так, категорія N1 передбачає залучення у процес І лімфатичного вузла (N1a — мікрометастази, N1b — макрометастази). Категорія N2, при якій уражаються 2-3 вузли, окрім N2a (мікрометастази) та N2b (макрометастази) додатково включає N2c — транзиторні метастази, а категорія N3 свідчить про залучення 4 і більше лімфатичних вузлів. Такий розподіл надзвичайно важливий, адже доведеною є залежність виживаності при ІІІ стадії меланоми шкіри від кількості та характеру ураження лімфатичних вузлів.

За 8-ю версією класифікації Американського об'єднаного комітету з раку (AJCC), виділяють ІІІА, ІІІВ, ІІІС та ІІІД стадії меланоми, виживаність при кожній із яких

значно різниться. Гетерогенність ІІІ стадії меланоми шкіри зумовлює актуальність пошуку найкращих варіантів її лікування. Не дарма меланою називають «вбивцю ліків», адже при дисемінації процесу наявні сьогодні можливості лікування хворих обмежені.

Раніше при дисемінованій формі меланоми проводили хіміотерапію із застосуванням дакарбазину, темозоломіду, комбінації цитотоксичних агентів з імунотокінами, зокрема системне введення дарлейкіну (імункон'югат, що складається з рекомбінантної форми інтерлейкіну-2 та фібронектину) з дакарбазином або інтратуморальне використання дарлейкіну. Проте ці схеми лікування не були ефективними, а виживаність не перевищувала кількох тижнів.

Із появою доступу до сучасних методів діагностики меланоми, зокрема молекулярно-генетичного, було встановлено, що найгірша відповідь на хіміотерапію спостерігається у хворих із мутаціями у гені *BRAF*. На сьогодні з'ясовано, що частота мутацій у кодоні V600 гена *BRAF* у пацієнтів із меланою шкіри сягає близько 50% (Cancer Genome Atlas Program Office, 2015). Онкоген *BRAF* разом із генами *ARAF* та *CRAF* належить до сімейства протеїнкіназ RAF, що було продемонстровано Робертом Вайнбергом. Також вчені показали, що майже у 90% випадків меланоми в результаті онкогенних мутацій відбувається активація та фосфорилування сигнального шляху MAPK-ERK (Т.М. Grzywa, 2017). Особливостями мутацій *BRAF* V600E є те, що вони виявляються при меланомах шкіри тулуба, проте не голови та шиї; зазвичай виникають у молодому віці й асоціюються із сонячними опіками у дитинстві; спостерігаються при переривчастому ушкодженні шкіри ультрафіолетом, але не при сонячному еластозі; частіше зустрічаються при поверхневій меланомі, ніж при її вузловій формі, а також частіше при пігментних та рідше — при амеланотичних меланомах. Мутація *BRAF* корелює із мітотичним індексом і товщиною пухлини за Бреслоу та є предиктивним, але не прогностичним маркером. Варто зауважити, що вторинні мутації у гені *BRAF* не виявляються (I. Vanni et al., 2020).

Висока ефективність лікування меланоми шкіри із застосуванням інгібіторів *BRAF* (анти-*BRAF* терапії) була продемонстрована N. Wagle та співавторами. При цьому вираженої клінічної відповіді, яка проявлялася майже повним регресуванням усіх підшкірних пухлинних вузлів, вдалося досягти вже через 15 тижнів лікування. Проте зворотною стороною анти-*BRAF* терапії є розвиток таких побічних проявів: фотосенсибілізація, висип, втомлюваність, атралгія, гіперкератоз, бородавчастий кератоз, папілярні ураження, кератоакантома та плоскоклітинна карцинома, а іноді — гострий моноцитарний лейкоз, мегакаріоцитоз, *NRAS*-мутагенний лейкоз, поліпи шлунково-кишкового тракту, меланома *de novo*, не пов'язана з мутацією *BRAF* V600, та рецидиви меланоми. Вагомим недоліком анти-*BRAF* терапії є розвиток резистентності до лікування із виникненням рецидивів. Так, у цьому ж дослідженні, через 6 місяців (23 тижні) після повного регресування спостерігали виражене прогресування хвороби (рис. 1; N. Wagle et al., 2011). Таким чином, це лікування слід обережно застосовувати у пацієнтів з *BRAF*-залежною пухлиною в анамнезі.



Рис. 1. Динаміка ефективності анти-*BRAF* терапії: А — початок лікування; Б — через 15 тижнів; В — через 6 місяців

Резистентність до анти-*BRAF* терапії насамперед зумовлена наявністю мутацій сигнального шляху MEK, що розташований нижче *BRAF*, та відновлює активність сигнального шляху MAPK, навіть при пригніченні *BRAF* (Т.М. Grzywa, 2017). *BRAF*-інгібітори пов'язані з парадоксальною активацією шляху MAPK, що може спричинити розвиток вторинних злоякісних пухлин *de novo* та рецидиву меланоми. Таким чином, подвійне *BRAF*-MEK інгібування *up front* є більш ефективним та безпечним, ніж монотерапія інгібіторами *BRAF*.

Результати нещодавніх досліджень COMBI-D, COMBI-V та CO-BRIM продемонстрували, що подвійне пригнічення сигнального шляху MAPK, яке проводиться

із застосуванням комбінації інгібіторів *BRAF* і MEK, а саме дабрафенібу та траметинібу (Тафінлар® та Мекініст®), сприяє збільшенню загальної виживаності (ЗВ), виживаності без прогресування (БВП), часу до прогресування та об'єктивної відповіді на лікування. Окрім цього, застосування комбінації інгібіторів *BRAF* і MEK супроводжувалося більш вираженим зменшенням розміру пухлини порівняно з монотерапією будь-яким із двох препаратів (рис. 2; C. Robert et al., 2019; P.D. Nathan et al., 2019).

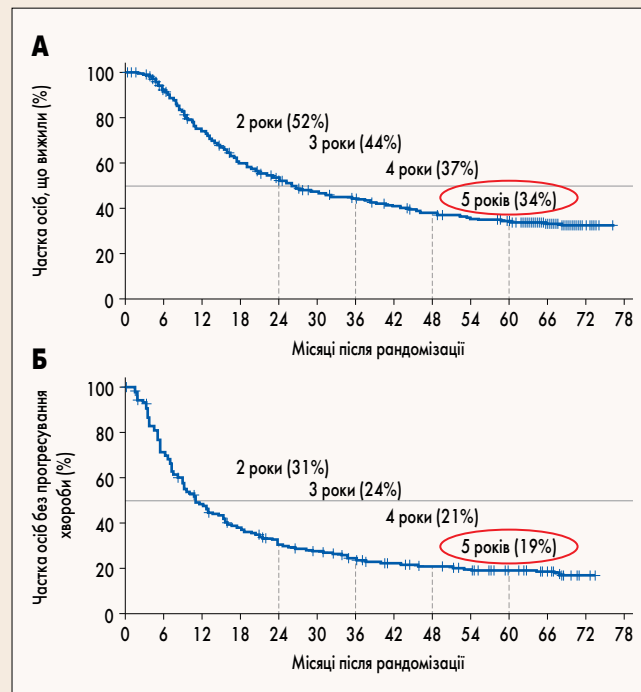


Рис. 2. П'ятирічна ЗВ (А) та БВП (Б) у пацієнтів із несприятливим прогнозом на фоні застосування комбінації дабрафенібу та траметинібу

Застосування комбінації дабрафенібу + траметинібу (Тафінлар® + Мекініст®) продемонструвало високу клінічну ефективність у пацієнтів з інтракраніальними метастазами меланоми, в тому числі й симптомними (М.А. Davies et al., 2017).

Незважаючи на ефективність комбінованої анти-*BRAF* терапії, основною проблемою її використання все ж залишається токсичність препаратів. Так, небажані явища 3-4 ступеня розвиваються майже у половини хворих, а у 54% пацієнтів виникає гіпертермія, механізм розвитку якої на сьогодні залишається незрозумілим. Відомо, що виникнення гіпертермії не асоціюється із сепсисом, при відсутності локальних проявів не потребує подальшого обстеження на наявність інфекційних хвороб, а також не корелює із відповіддю на лікування та клінічними наслідками. Предиктори розвитку гіпертермії до лікування відсутні, а сама гіпертермія не вважається предиктором відповіді на лікування та часто супроводжується ознобом, нічною пітливістю, висипом, дегідратацією, порушенням водно-сольового обміну та гіпотензією. У 13-14% пацієнтів розвиток гіпертермії потребує редукації дози препаратів, проте повна відміна лікування необхідна лише у 2-3% випадків. Відомо, що медіана часу до розвитку першого епізоду гіпертермії становить приблизно 4 тижні, а медіана її тривалості — 3 тижні. У 97% випадків для купірування гіпертермії достатньо тимчасово припинити лікування дабрафенібом і траметинібом або зменшити їх дози.

Хоча комбінована анти-*BRAF* терапія і має свої недоліки, ще Вільям Шекспір говорив, що хвороби відчайдушні виліковують тільки засоби відчайдушні. Це твердження є справедливим і для дабрафенібу та траметинібу (Тафінлар® та Мекініст®), які сьогодні впевнено займають свою нішу у лікуванні злоякісних пухлин шкіри.

Таким чином, комбінована анти-*BRAF* терапія препаратами Тафінлар® та Мекініст® рекомендована для лікування хворих із неоперабельною або метастатичною меланою з мутацією гена *BRAF* V600.

Підготувала Ольга Нестеровська

Більше матеріалів тут:



МОЖЛИВІСТЬ

МРІЯТИ

ЛІНПАРЗА — єдиний* PARP-інгібітор, схвалений в Україні до застосування в якості підтримуючої монотерапії **ВПЕРШЕ** виявленого поширеного раку яєчників з мутацією в генах BRCA1/2 у разі відповіді пухлини на **ПЕРШУ ЛІНІЮ** платиновмісної хіміотерапії^{1,2}

Призначення препарату **ЛІНПАРЗА** дозволяє досягти тривалої ремісії: **КОЖНА ДРУГА ПАЦІЄНТКА** з вперше виявленим поширеним раком яєчників з мутацією в генах BRCA1/2 **МОЖЕ ЖИТИ БЕЗ ПРОГРЕСУВАННЯ ЗАХВОРЮВАННЯ БІЛЬШЕ ніж 4,5 років**²

Коротка інформація щодо медичного застосування препарату ЛІНПАРЗА (олапариб). **Склад:** 1 таблетка містить 100 чи 150 мг олaпарибу. **Фармакологічні властивості.** Лінпарза — це потужний інгібітор полі (АДФ-рибози)-полімерази людини (PARP-1, PARP-2 і PARP-3), який пригнічує ріст певних пухлинних клітин *in vitro* і ріст пухлини *in vivo* у разі застосування окремо або в комбінації з традиційними препаратами хіміотерапії. **Показання.** Рак яєчників. Лінпарза показана як монотерапія для: підтримуючого лікування дорослих пацієнток з поширеним епітеліальним раком яєчників, фаллопіїв 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, фаллопіїв труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності, в яких є відповідь (повна або часткова) на хіміотерапію із застосуванням препаратів платини. Рак молочної залози. Лінпарза показана як засіб монотерапії для лікування дорослих пацієнток 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'юпередньої ендокринної терапії, або вони повинні вважатися такими, кому не підходить ендокринна терапія. **Протипоказання.** Підвищена гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Годування груддю під час лікування та протягом 1 місяця після прийому останньої дози. Дивись повну інструкцію для медичного застосування. **Побічна дія.** Найчастішими побічними реакціями, зареєстрованими у клінічних дослідженнях на тлі монотерапії олaпарибом (≥ 10% пацієнтів), були нудота, блювота, діарея, диспепсія, втомлюваність, головний біль, дисгевзія, зниження апетиту, запаморочення, анемія, нейтропенія, лімфопенія, збільшення середнього об'єму еритроцитів і підвищення рівня креатиніну. **Спосіб застосування й дози.** Дивись повну інструкцію для медичного застосування. Рекомендована доза препарату Лінпарза — 300 мг (дві таблетки по 150 мг) два рази на добу, що є еквівалентним сумарній добовій дозі 600 мг. Для зменшення дози можна приймати таблетки по 100 мг. Пацієнтки з чутливим до препаратів платини рецидивуючим епітеліальним раком яєчників, раком фаллопіїв труб чи первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності, в яких досягнута відповідь (повна або часткова) на хіміотерапію із застосуванням препаратів платини, повинні починати лікування препаратом Лінпарза не пізніше ніж через 8 тижнів після прийому препарату платини востаннє. Застосування препарату рекомендується продовжувати до прогресування основного захворювання. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Доза препарату Лінпарза, рекомендована для монотерапії, не підходить для застосування в комбінації з іншими протипухлинними лікарськими засобами. Дивись повну інструкцію для медичного застосування. Для отримання детальнішої інформації перед призначенням необхідно ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Упаковка.** По 56 таблеток вкритих плівковою оболонкою. Ця інформація для лікарів. Призначена тільки для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах із медичної тематики, а також для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ і лікарів. Якщо у Вас, у Вашого пацієнта, родича було відмічено виникнення побічної реакції чи випадок відсутності ефекту на будь-який з продуктів компанії Астразенек, будь ласка, повідомте про це в ТОВ «Астразенек Україна» одним із наведених нижче способів. Це можливо за телефоном: +38 044 39152 82 (запросити відповідального за фармаконагляд) або електронною поштою PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com. Також, ви можете повідомити нам дану інформацію за посиланням: <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть опцію «запит медичної інформації»). Також, запит можна відправити електронною поштою: Ukraine-Medinfo@astrazeneca.com. Реєстраційне свідоцтво UA/14747/02/01 та UA/14747/02/02 Наказ МОЗ №2759 від 30.11.2020. Термін дії ПП з 30.11.2020 по 30.11.2025.

PARP — полі (АДФ-рибоза)-полімерази; BRCA — мутація гена BRCA

* станом на травень 2021

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЛІНПАРЗА (LYNPARZA). Реєстраційне свідоцтво UA/14747/02/01 та UA/14747/02/02. Наказ МОЗ №2759 від 30.11.2020. Термін дії ПП з 30.11.2020 по 30.11.2025. 2. Banerjee S, et al. Presented at ESMO Virtual Congress 2020. 19-21 September. Abstract #811MO.

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

Сучасні досягнення у лікуванні рецидивуючого раку яєчника

З кожним роком накопичуються дані, які розширюють можливості лікування пацієнок із раком яєчника. У рамках онлайн-зустрічі вітчизняні експерти поділилися із слухачами недавніми досягненнями та підходами щодо ведення хворих із цією патологією.



Експерт МОЗ України зі спеціальності «Гематологія», завідувач відділу медичної генетики ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», 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 роль порушення (дефіциту) гомологічної рекомбінації

в розвитку раку яєчника (РЯ).

— Існує два основних механізми репарації двониткових розривів ДНК, а саме негомологічне з'єднання кінців та гомологічна рекомбінація. Негомологічне з'єднання кінців включає пряму лігацію розірваних кінців, це може відбуватися на будь-якій стадії клітинного циклу та є відносно простим шляхом, але з імовірними похибками. На відміну від негомологічного з'єднання кінців, відновлення гомологічної рекомбінації — консервативний процес, який зазвичай відновлює оригінальну послідовність ДНК і реалізується, в основному, у фазі S/G2 клітинного циклу (C.J. Lord, A. Ashworth, 2012). Стратегія застосування PARP-інгібіторів при наявності порушень гомологічної рекомбінації полягає у тому, що вони збільшують кількість одноланцюгових розривів ДНК, які призводять до появи дволанцюгових розривів. Безпомилкове відновлення останніх при наявності порушень гомологічної рекомбінації в пухлині не відбувається. Це, у свою чергу, значно підвищує імовірність загибелі пухлинних клітин.

Понад 50% високоефективних серозних епітеліальних пухлин яєчників мають дефект гомологічної рекомбінації (*BRCA 1/2* тощо; P.A. Konstantinopoulos et al., 2015).

Які є можливості для діагностики порушень гомологічної рекомбінації? Сьогодні розроблено два підходи до її виявлення у пацієнок з РЯ: пошук дефектів гомологічної рекомбінації — геномний шрам (виявлення наслідків порушень гомологічної рекомбінації шляхом аналізу патерна пошкодження геному; J.A. Watkins et al., 2014) та пошук причини дефектів гомологічної рекомбінації шляхом оцінювання втрати функції ключових генів гомологічної рекомбінації (M.K. Frey, B. Pothuri, 2017).

Причинами гомологічної рекомбінації є мутації (наприклад, *BRCA 1/2*) і зміни експресії генів (наприклад, метилювання промотора), які зумовлюють генетичну нестабільність. Сьогодні виділено декілька геномних шрамів при дефіциті гомологічної рекомбінації, зокрема показники сумарного алейного дисбалансу теломер, втрати гетерозиготності (LOH) при HRD, показник великого переходу та LOH-кластеризація (рис. 1; Watkins et al., 2014; G.E. Konecny et al., 2016).

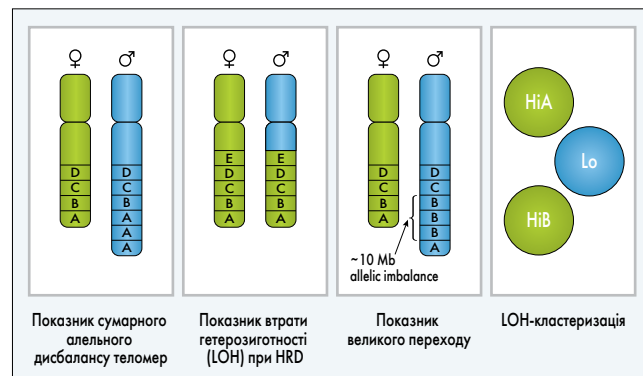


Рис. 1. Геномні шрами при порушеннях гомологічної рекомбінації

Тест на визначення геномної нестабільності може сприяти виявленню порушень, які ініціюватимуть подальші події. Так, вважається, що у пацієнки з РЯ та високою геномною LOH (ймовірно, *BRCA*-подібний слід дефіциту гомологічної рекомбінації) буде отримана відповідь на терапію PARP-інгібіторами, а у хворі із низькою геномною LOH (тобто при негативному біомаркері) — відповідь на лікування PARP-інгібіторами не буде досягнута.

Найвідомішими мутаціями, що призводять до порушень гомологічної рекомбінації є гермінальні та соматичні мутації в генах *BRCA (BRCA 1/2)*. Вони становлять до 30% усіх мутацій при серозному РЯ високого ступеня злоякісності. Сьогодні наявні різні варіанти тестування на виявлення порушень гомологічної рекомбінації і всі вони характеризуються різним рівнем чутливості (P.A. Konstantinopoulos et al., 2015).

Так, при дослідженні зразка крові на наявність гермінальних *BRCA 1/2* імовірність їх виявлення сягає приблизно 14%, тоді як при дослідженні зразка пухлини на наявність гермінальних і соматичних *BRCA 1/2* шанси збільшуються

до 22%, а при пошуку мутацій генів репарації гомологічної рекомбінації включно із *BRCA 1/2*, — до 31%. Проте при ширшому погляді на проблему та, відповідно, проведенні тесту на виявлення генетичної нестабільності внаслідок порушень гомологічної рекомбінації включно із *BRCA 1/2*, тобто геномного шраму, дефіцит гомологічної рекомбінації буде виявлено у близько 50% жінок, які розглядатимуться як кандидати на терапію PARP-інгібіторами (P.A. Konstantinopoulos et al., 2015).

Отже, оптимальною стратегією є дослідження пухлинної тканини, бажано — у повному обсязі, для виявлення основних мутацій, а також оцінювання геномних шрамів з метою встановлення групи пацієнок, у яких застосування PARP-інгібіторів буде найбільш ефективним. Для визначення різноманітних мутацій створені різні мультигенні панелі, такі як AMBRY Genetics, MYRIAD myChoice Assay тощо.

Проте варто зауважити, що геномні наслідки дефіциту гомологічної рекомбінації іноді складно відрізнити від наслідків інших аберацій, характерних для пухлинних геномів. Окрім цього, геномні шрами можуть бути як наслідком порушень гомологічної рекомбінації, яка відбулася раніше, так і такої, що має місце в даний час (Watkins et al., 2014). Таким чином, геномні шрами як предиктивні біомаркери чутливості до таргетного лікування порушень гомологічної рекомбінації з великою імовірністю матимуть високе негативне, але низьке позитивне прогностичне значення.

Ще однією актуальною проблемою є можливість реверсії мутаційного статусу. Адже існують ситуації, коли наявність додаткових мутацій у клітинах із *BRCA 1/2* може діяти таким чином, що функцію білка *BRCA 1/2* буде відновлено, незважаючи на його мутацію (S. Ganesan, 2018).

Отже, генетичне тестування сьогодні є стандартною процедурою при лікуванні РЯ та дозволяє оцінити ризик розвитку спадкового раку, прогнозу перебігу захворювання та відповідь на терапію із використанням препаратів платини та PARP-інгібіторів (S. Ganesan, 2018).



Нові критерії платиностійкості та платинорезистентності на основі рекомендацій Європейського товариства медичної онкології (ESMO) та Європейського товариства онкогінекологів (ESGO, 2019) представила доцент кафедри онкології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (м. Київ), кандидат медичних наук Ольга Володимирівна Пономарьова.

— У більшості випадків рак яєчника рецидивує, що призводить до скорочення періоду без рецидивів та, відповідно, до поганого прогнозу. Медіана виживаності без прогресування (ВБП) після кожного рецидиву скорочується, а платиностійкі рецидиви змінюються на платинорезистентні. Так, якщо після 1-ї лінії лікування рецидивуючого чи метастатичного РЯ медіана ВБП складає приблизно 18,2 міс, то після 5-6-ї ліній (коли пацієнтка до них доживає) вона зменшується до 4,4 та 4,1 міс відповідно (L.C. Hanker et al., 2012).

«Безплатиновий» інтервал та ефективність наступних ліній лікування взаємопов'язані: при скороченні інтервалу погіршуються відповідь на терапію, ВБП і загальна виживаність (ЗВ). Згідно з рекомендаціями Національної онкологічної мережі США (NCCN, 2020), сьогодні саме препарати платини становлять основу всіх ліній лікування рецидивуючого РЯ. Рішення стосовно терапії при рецидивах РЯ приймається залежно від того, скільки часу хвороба не прогресує після первинної операції або хіміотерапії (ХТ). При цьому у разі резистентності до препаратів платини прогноз залишається поганим (J.A. Ledermann et al., 2013; NCCN guidelines, 2020).

Раніше платинорезистентним вважався рецидив, при якому період без прогресування від моменту останнього застосування препаратів платини тривав менше 6 міс, а подальше лікування передбачало використання безплатинових режимів (циклофосамід/бевацизумаб/етопозид/гемцитабін/таргетна монотерапія тощо). На противагу цьому платиностійким вважався рецидив, при якому період без прогресування від моменту останнього використання препаратів платини перевищував 6 міс. У такому випадку лікування продовжували препаратами платини (NCCN guidelines, 2020).

Механізм дії платиновмісної ХТ пов'язаний із хімічним пошкодженням ДНК і порушенням її функції. Хімічне пошкодження ДНК, або так званий платиновий аддукт, відбувається за рахунок утворення зв'язків між атомом платини та двома основами ДНК. У результаті цього утворюються внутрішньо-, міжниткові та міжмолекулярні платинові зшивки. Платинова зшивка блокує розв'язування та подвоєння

ланцюгів ДНК, що веде до формування одно- та дволанцюгових розривів ДНК, блокади клітинного циклу та загибелі клітини (S. Dasari, P.B. Tchounwou, 2014).

Як вже було зазначено, більше половини серозних епітеліальних пухлин яєчників високого ступеня злоякісності мають порушення гомологічної рекомбінації (*BRCA 1/2* тощо), що лежить в основі високої чутливості цього типу пухлин до лікування препаратами платини внаслідок неможливості відновлення дволанцюгових розривів ДНК, викликаних препаратами платини (G. Damia et al., 2019).

PARP-інгібітор олапариб (*Ліппарза*) селективно спричиняє загибель злоякісних клітин з мутацією *BRCA*, але при цьому не впливає на здорові клітини. Ферменти PARP відіграють ключову роль у відновленні одноланцюгових розривів ДНК шляхом ексцизійної репарації. Олапариб (*Ліппарза*) блокує ферменти PARP, внаслідок чого відновлення одноланцюгових розривів ДНК не відбувається. Як відомо, гени *BRCA 1/2* беруть участь у відновленні дволанцюгових розривів шляхом гомологічної рекомбінації. Тому у пацієнок із мутацією *BRCA 1/2* відновлення відбувається шляхом негомологічного з'єднання кінців. Інгібування ферменту PARP олапарибом (*Ліппарза*) призводить до накопичення дволанцюгових розривів, які не можуть бути ефективно відновлені у клітинах із порушенням функції *BRCA*, що сприяє їх загибелі (K. Polyak, J. Garber, 2011; C. Underhill et al., 2001; M.J. O'Connor, 2015).

Згідно з рекомендаціями ESMO-ESGO (2019), виявлення мутації в інших генах відновлення гомологічної рекомбінації (зокрема *RAD51C/D, BRIP1* та *PALB2*) може бути розглянуте, проте результати досліджень встановлення функції цих генів не можуть бути використані з метою виключення пацієнок із кандидатів на терапію PARP-інгібіторами. Препарати цієї групи (олапариб, нірапариб та рупарин) можуть бути рекомендовані як підтримуюча терапія при РЯ після відповіді на 2-гу чи наступні лінії лікування на основі препаратів платини, оскільки вони довели здатність подовжувати ВБП. Найкращі результати досягнуті у пацієнок із мутацією *BRCA*, проте ефективність лікування не обмежується цією групою хворих.

На сьогоднішній день молекулярних біомаркерів для прогнозування відповіді на терапію препаратами платини немає, а вибір лікування при рецидиві РЯ залежить від наявності резистентності до платиновмісної ХТ. Доведеною резистентністю до препаратів платини вважається прогресування хвороби на фоні застосування платиновмісної ХТ. Про ймовірну/очікувану резистентність до препаратів платини свідчать прояви раннього рецидиву при застосуванні платиновмісної ХТ із низькою ймовірністю відповіді. Таким хворим можна рекомендувати безплатинову ХТ із додаванням бевацизумабу (за необхідності). Вибір лікування при рецидиві РЯ залежить від чутливості до платиновмісної ХТ (доведеною є чутливість за умови отримання відповіді на платиновмісну ХТ). У такому випадку пацієнткам може бути рекомендоване лікування із використанням PARP-інгібіторів. Про ймовірну/очікувану чутливість до платиновмісної ХТ свідчить відсутність раннього симптомного рецидиву при застосуванні попередньої лінії такої терапії. Для цих хворих може бути запропонована наступна лінія платиновмісної ХТ із додаванням бевацизумабу або підтримуюча терапія інгібіторами PARP за наявності показань. До цієї групи також належать пацієнтки, яким раніше не застосовували платиновмісну ХТ, а також ті, хто отримав ад'ювантні схеми платиновмісної ХТ після оперативного втручання без можливості оцінити залишкову пухлину (N. Colombo et al., 2019).

Використання платиновмісної ХТ при платинорезистентних рецидивах у пацієнок з раком яєчника вивчали у дослідженні II фази. Пацієнткам із онкологічними захворюваннями статевих органів, зокрема й РЯ, щотижнево застосовували паклітаксел/карбоплатин разом із профілактичним введенням людського рекомбінантного колонієстимулюючого фактора. Резистентністю до препаратів платини вважалося прогресування хвороби впродовж 6 міс після платиновмісної ХТ, а рецидив протягом 4-6 тижнів після платиновмісної ХТ вважався рефрактерним до препаратів платини. Загалом у дослідженні було включено 108 пацієнок із резистентним або рефрактерним до препаратів платини раком яєчника, ендометріїдним раком і цервікальною карциномою. У хворих на рак яєчника ВБП складала 7 міс, ЗВ — 13 міс, а частота об'єктивної відповіді на лікування — 48%. Побічні прояви, зокрема нейтропенія 3-4 ступеня, виникали у 29% пацієнок. Таким чином, щотижневе введення паклітакселу/карбоплатини з рекомбінантним колонієстимулюючим фактором може розглядатись як метод лікування із прийнятною токсичністю у пацієнок із резистентним або рефрактерним до препаратів платини раком яєчника. Щотижневе

Продовження на стор. 24.

Сучасні досягнення у лікуванні рецидивуючого раку яєчника

Продовження. Початок на стор. 23.

введення рекомбінантного колонієстимулюючого фактора знижувало частоту нейтропенії 3-4 ступеня (I. Vergote et al., 2015).

Огляд даних бази PubMed стосовно лікування пацієнток із платинорезистентним РЯ, який включав 197 досліджень, дав змогу виявити, що у хворих, які отримували платиновмісну та безплатинову ХТ, частота відповіді складала 36,04% (95% довірчий інтервал — ДІ — 33,45-38,63) та 14,85% (95% ДІ 14,01-15,68) відповідно, а сумарна медіана ВБП сягала 5,80 та 3,75 міс відповідно. Отже, повторне застосування препаратів платини може бути ефективним у пацієнток із резистентним до препаратів платини раком яєчника (A. Rumyantsev, 2020).

В оновлених рекомендаціях NCCN (2021) зазначається, що критерії чутливості та резистентності до препаратів платини є неточними, тому у виборі терапевтичної тактики вагоме значення має гнучкість клінічного мислення лікаря.

Таким чином, препарати платини є стандартним методом лікування раку яєчника вже понад 15 років. Їх повторне використання у пацієнток з РЯ може дати змогу досягти відповіді на таку терапію. PARP-інгібітори, зокрема олапариб (Лінпарза), можна рекомендувати як підтримуючу терапію при раку РЯ з мутаціями в генах *BRCA* після відповіді на 2-гу чи наступні лінії лікування на основі препаратів платини.



Чи реалізований потенціал підтримуючої терапії PARP-інгібіторами при платиночутливих рецидивах раку яєчника? На це питання дав відповідь завідувач відділення хіміотерапії КНП ЛОР «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр», кандидат медичних наук Ярослав Васильович Шпарик.

— Метою лікування рецидивуючого РЯ є збільшення тривалості ремісії ще на тлі перших ліній терапії. Для оптимізації користі від індукційної ХТ, підвищення контролю хвороби та симптомів, збільшення тривалості ремісії та ЗВ без істотного впливу на якість життя пацієнтки використовують підтримуючу терапію.

Наявні кілька лабораторних і клінічних маркерів, які показують чутливість до PARP-інгібіторів (S. Benafif, M. Hall, 2015; P.A. Konstantinopoulos et al., 2015; L.C. Harker et al., 2012). До лабораторних біомаркерів належать мутація *BRCA* та порушення гомологічної рекомбінації. Згідно з клінічними настановами NCCN (2020), тестування на *BRCA* рекомендоване пацієнткам з епітеліальним РЯ (зокрема, з раком маткових труб і яєчником подібного перитонеальною карциномою) в будь-якому віці. Схожими є і рекомендації ESMO (2019), згідно з якими тестування на наявність мутації в генах *BRCA 1/2* доцільне у всіх хворих із немутуозним РЯ. Найвищу ефективність у лікуванні пацієнток з *BRCA 1/2m* мають PARP-інгібітори (олапариб, Лінпарза).

У дослідженні III фази SOLO-2 вперше з'явилось повідомлення про призначення пацієнткам з рецидивуючим РЯ і мутацією *BRCA* нової лікарської форми олапарибу — таблеток. Рекомендована доза становила 300 мг (2 таблетки по 150 мг) двічі на добу, відповідно загальна добова доза — 600 мг (J. Ledermann et al., 2012). З погляду зменшення пухлини у пацієнток з РЯ і мутацією *BRCA* ефективність таблеток олапарибу у вищезазначеній дозі (по 2 таблетки 150 мг двічі на добу) зіставна з такою капсул по 400 мг двічі на добу; ця лікарська форма характеризується прийнятним профілем переносимості (J. Mateo et al., 2016).

Дослідження SOLO-2 включало 295 пацієнток із рецидивуючим серозним або ендометріюїдним РЯ високого ступеня злоякісності, чутливим до препаратів платини, із підтвердженими соматичними або гермінальними *BRCA 1/2m* та із клінічною повною або частковою відповіддю після завершення останнього курсу ХТ на основі препаратів платини (мінімум 4 цикли), статусом за ECOG 0-1. Протягом 8 тижнів після застосування останньої дози ХТ пацієнток було рандомізовано у співвідношенні 2:1 у групу олапарибу (n=196) 300 мг двічі на добу або в групу плацебо (n=99). Первинною кінцевою точкою була ВБП, вторинними — ВБП після наступної лінії лікування та ЗВ.

Згідно з результатами дослідження SOLO-2, підтримуюча терапія олапарибом значно подовжила ВБП за оцінкою дослідника порівняно з плацебо. Так, медіана ВБП у групі олапарибу складала 19,1 міс, у групі плацебо — 5,5 міс (рис. 2; відносний ризик — ВР — 0,30; 95% ДІ 0,22-0,41; p<0,0001). Ризик прогресування або смерті під час дослідження був знижений на 70% для пацієнток, які приймали олапариб (E. Pujade-Lauraine et al., 2017).

Результати аналізу ВБП згідно з оцінкою незалежного комітету експертів відповідали таким за оцінкою дослідника. При цьому медіана ВБП у групі олапарибу сягала 30,2 міс і лише 5,5 міс у групі плацебо (рис. 3; ВР 0,25; 95% ДІ 0,18-0,35; p<0,0001). Ризик прогресування або смерті під час

дослідження був знижений на 75% для пацієнток, які приймали олапариб (E. Pujade-Lauraine et al., 2017).

Більше ніж у половині пацієнток (51%) у групі олапарибу не виявлено прогресування захворювання через 18 міс проти 16% у групі плацебо (рис. 4).

Підтримуюча терапія олапарибом також сприяла клінічно значущому збільшенню ЗВ порівняно з плацебо (рис. 5). Так, 2020 р. на конгресі Американського товариства клінічної онкології (ASCO) були представлені оновлені дані щодо ЗВ у дослідженні SOLO-2. Зокрема, продемонстровано, що застосування олапарибу у пацієнток із платиночутливим рецидивом збільшило медіану ЗВ на 13 міс порівняно з плацебо (A. Poveda et al., 2020), чого не було досягнуто раніше (C. Aghajanian et al., 2015; U. Wagner et al., 2012; J.A. Ledermann et al., 2017).

Однак 38% хворих у групі плацебо і 10% — олапарибу отримували PARP-інгібітори у наступній лінії. При виключенні цієї когорти хворих медіана ЗВ у групі олапарибу збільшилась на 16,3 міс (рис. 6; A. Poveda et al., 2020).

Відомо, що існує пряма залежність між порушеннями гомологічної рекомбінації та чутливістю до препаратів платини й олапарибу: що вищий рівень порушень гомологічної рекомбінації, то більшою є чутливість до впливу PARP-інгібіторів. Це означає, що, наприклад, пацієнтки з мутацією *BRCA* високочутливі до PARP-інгібіторів, але відсутність цієї мутації не свідчить про відсутність чутливості до препаратів платини й олапарибу (D.M. Klotz, P. Wimberger, 2020; A. Ledermann, P. Harter et al., 2016).

То чи потрібно проводити лабораторну діагностику для визначення порушень гомологічної рекомбінації у жінок із рецидивуючим РЯ? Згідно з рекомендаціями ESMO (2019), зараз не існує проспективно підтвердженого біомаркера дефекту гомологічної рекомбінації, впровадженого

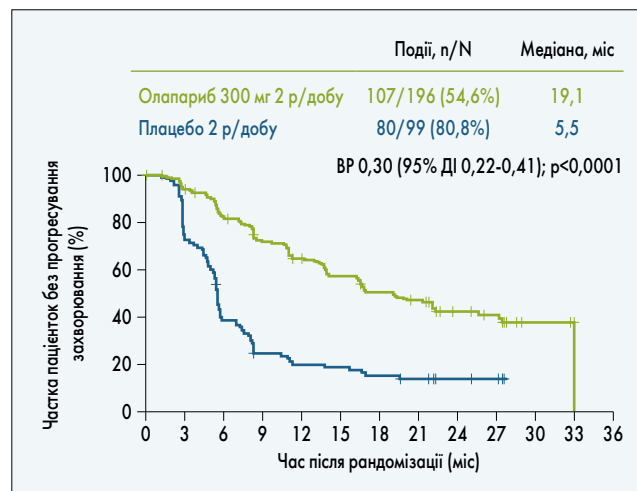


Рис. 2. Розрахунок ВБП за оцінкою дослідника методом Каплана – Маєра у дослідженні SOLO-2

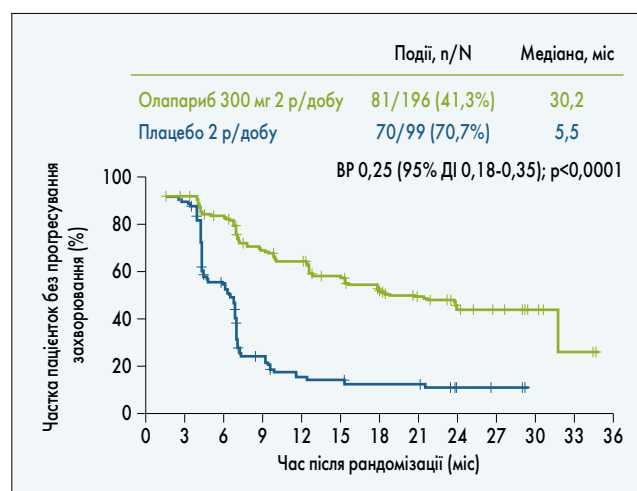


Рис. 3. Розрахунок ВБП за оцінкою незалежного комітету експертів методом Каплана – Маєра у дослідженні SOLO-2

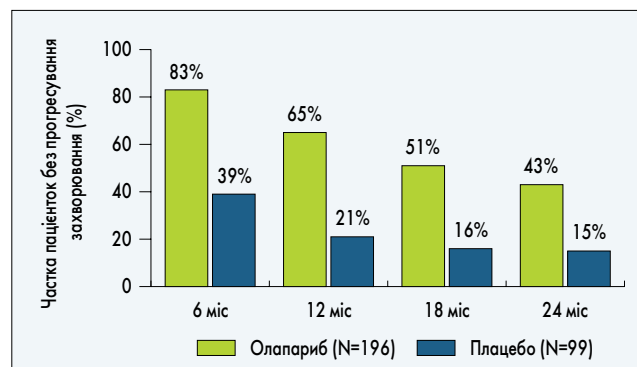


Рис. 4. Частка пацієнток без прогресування захворювання у дослідженні SOLO-2

в клінічну практику. При підтримуючій терапії відповідь на ХТ препаратами платини залишається найбільш надійним прогностичним маркером користі від застосування інгібіторів PARP. Наявні на сьогодні методи оцінки функцій гомологічної рекомбінації не можуть бути використані для виключення пацієнтів з терапії інгібіторами PARP.

Загалом приблизно 60% хворих із першим рецидивом епітеліального РЯ чутливі до препаратів платини (C. Aghajanian et al., 2015; Konstantinopoulos et al., 2015). Стосовно PARP-інгібіторів, то клінічний портрет пацієнтки із потенційною чутливістю до них включає переважно серозний епітеліальний РЯ високого ступеня злоякісності, тривалий період ремісії після 1-ї лінії лікування або рецидиву та високу частоту відповіді на препарати платини у 1-й або наступних лініях терапії (K. Moore et al., 2018).

У рекомендаціях NCCN (2020) призначення PARP-інгібіторів при рецидивуючому РЯ розглядається незалежно від статусу *BRCA*. При цьому ключовим критерієм рекомендації PARP-інгібіторів є відповідь (повна або часткова) на терапію препаратами платини.

Застосування олапарибу у дозі 400 мг двічі на добу у формі капсул при платиночутливих рецидивах РЯ залежно від статусу *BRCA* вивчали у рандомізованому дослідженні STUdy19. Дослідження включало 265 пацієнток з мутацією *BRCA* та без неї, із повною або частковою відповіддю на останню терапію препаратами платини; при цьому більшість пацієнток у групах отримували 3 і більше ліній ХТ. Було продемонстровано значне підвищення ВБП при застосуванні олапарибу порівняно з плацебо (ВР 0,35; 95% ДІ 0,25-0,49; p<0,0001): медіана ВБП складала 8,4 міс у групі олапарибу та 4,8 міс у групі плацебо (рис. 7).

Окрім цього, після додаткового розподілу пацієнток залежно від наявності мутації *BRCA* найбільшу користь спостерігали у хворих із позитивним *BRCA*-статусом, у яких медіана ВБП складала 11,2 порівняно з 4,3 міс у групі плацебо. Але й у пацієнток без мутації *BRCA* ризик прогресування захворювання або смерті був на 46% меншим, ніж у групі порівняння (A. Ledermann et al., 2014). Також було показано, що олапариб у підтримуючому режимі збільшує час до призначення 1-ї і подальших ліній лікування незалежно від статусу *BRCA*. Так, медіана часу до призначення наступної лінії лікування в групі олапарибу складала 15,6 міс для хворих із позитивним *BRCA*-статусом та 12,9 міс для пацієнток без нього (у групі плацебо відповідно 6,2 та 6,9 міс; M. Friedlander et al., 2018).

При фінальному аналізі результатів дослідження STUdy19 були виявлені переваги щодо ЗВ у групі олапарибу в загальній популяції попри кросовер (13% пацієнток у групі плацебо надалі отримували PARP-інгібітори). Загалом фінальний аналіз ЗВ із медіаною спостереження

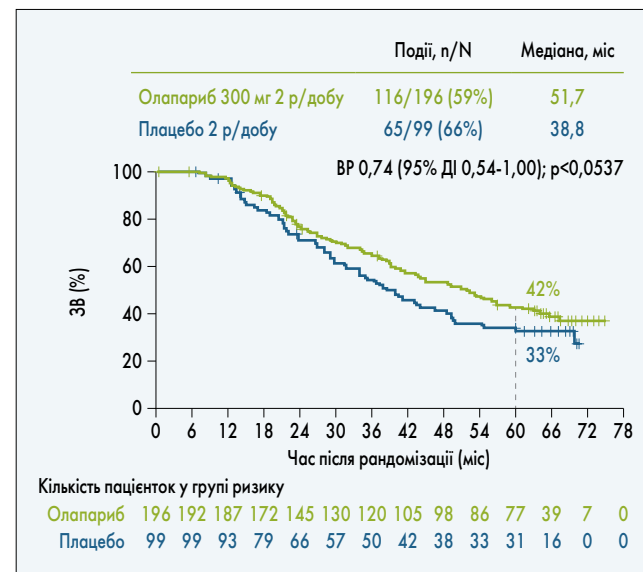


Рис. 5. ЗВ у групах олапарибу та плацебо у дослідженні SOLO-2

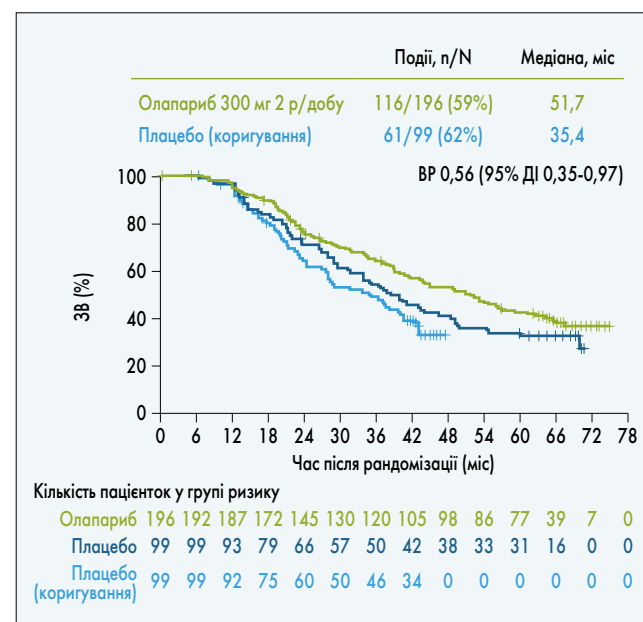


Рис. 6. Медіана ЗВ у групах олапарибу та плацебо (після коригування) у дослідженні SOLO-2

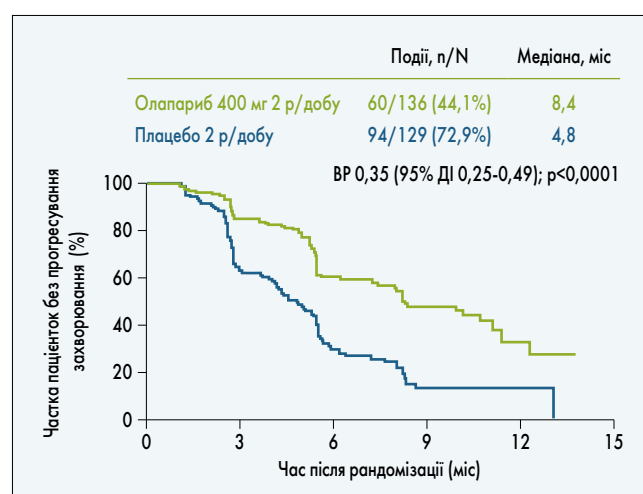


Рис. 7. Розрахунок ВБП за методом Каплана – Маєра у дослідженні STUDY19

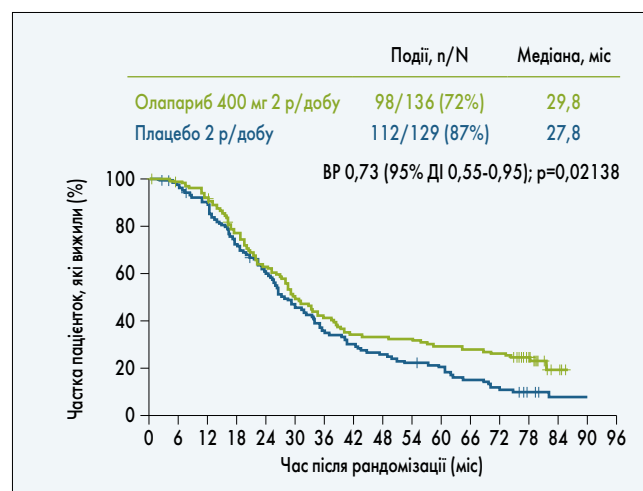


Рис. 8. Медіана ЗВ у групах олапарибу та плацебо у дослідженні STUDY19

в 6,5 року є найповнішим зведенням даних із найбільшим періодом спостереження пацієнток, які отримали лікування PARP-інгібіторами. При цьому розбіжність кривих Каплана – Маєра на користь лікування олапарибом стає більш очевидною через 3 роки з виходом кривої виживаності в групі хворих, які отримували олапариб, на плато (рис. 8).

Дані щодо тривалої виживаності показують, що є пацієнтки, які відповідають на терапію олапарибом протягом 6 років незалежно від BRCA-статусу (C. Gourley et al., 2017). Ефективність PARP-інгібіторів у пацієнток із рецидивуючим РЯ і BRCA-негативним статусом спостерігалась як при наявності порушень гомологічної рекомбінації так і їх відсутності порівняно з групою плацебо.

Таким чином, користь від застосування олапарибу можуть отримати пацієнтки з рецидивуючим серозним РЯ високого ступеня злоякісності при наявності платиначутливого рецидиву (>6 міс), повної або часткової (>30% зменшення пухлини) відповіді після завершення циклів платиновмісної ХТ, незалежно від BRCA-статусу. Відповідне показання для застосування на території України зареєстровано для препарату олапариб (Лінпарза) у формі таблеток.



Головний лікар Лікарні ізраїльської онкології Lisod (м. Київ), доктор медичних наук, професор Алла Борисівна Вінницька представила алгоритм терапії рецидивуючого РЯ в клінічній практиці та особливу увагу приділила хірургічному методу лікування.

— Близько 60% пацієнток з раком яєчника мають рецидив хвороби через 6 міс, а 37,2% — через 12 міс після платиновмісної ХТ. Проте особливої уваги заслуговує група хворих (17,7%), у яких рецидив не розвивається (A. du Bois et al., 2009). У цьому аспекті важливе значення має особливість клінічної діагностики рецидиву. Так, наприклад, від моменту підвищення рівня біомаркера СА-125, тобто біохімічного рецидиву, до виникнення клінічних проявів захворювання зазвичай минає щонайменше пів року. Тому у випадку, коли клінічні прояви відсутні, а виявлено лише підвищення вмісту СА-125, найкращою тактикою буде спостереження із повторним оцінюванням стану пацієнтки через 3 міс. Другою складовою рецидиву, окрім біохімічного, є рентгенологічний рецидив. Найчутливішим методом визначення рентгенологічного рецидиву є позитронно-емісійна комп'ютерна томографія, а при неможливості її проведення — комп'ютерна томографія.

Отже, при першому рецидиві, підтвердженному за допомогою визначення СА-125 та позитронно-емісійної комп'ютерної томографії, вирішується питання щодо вибору подальшої тактики лікування. При цьому наявність у пацієнтки симптомів та асцит передбачає призначення ХТ з таргетною терапією.

Щодо оперативного втручання, то при платиначутливому рецидиві РЯ хворим можна виконати циторедуктивну

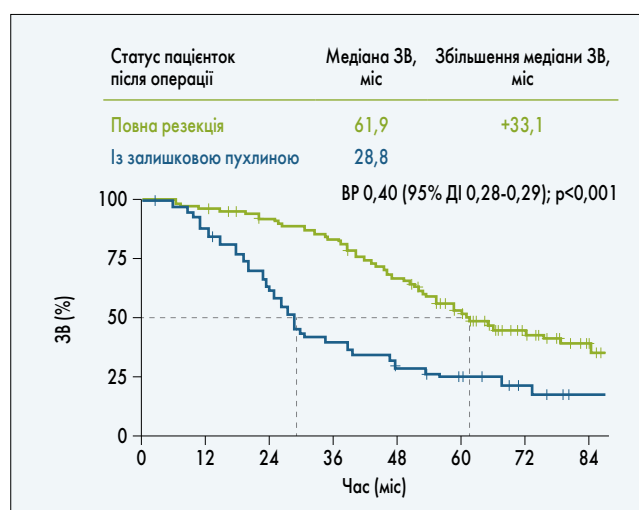


Рис. 9. ЗВ у пацієнток, яким проводили оперативне втручання

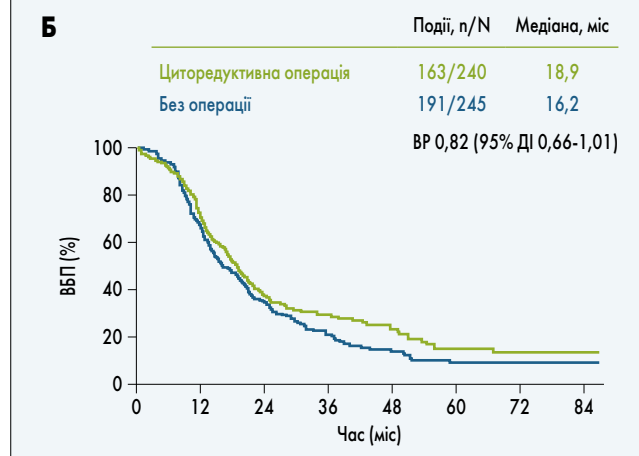
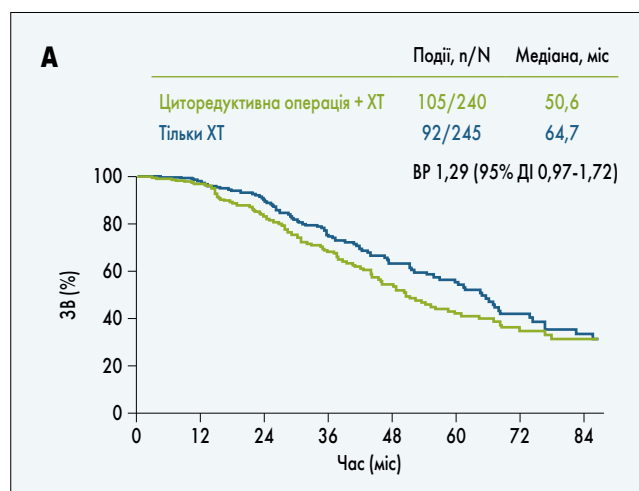


Рис. 10. ЗВ (А) та ВБП (Б) у пацієнток, яким проводили оперативне втручання та ХТ (група циторедуктивної хірургії) або лише ХТ (група без хірургічного втручання)

операцію з метою повної резекції пухлини, а після неефективності всіх видів консервативного лікування — паліативну операцію з метою покращення якості життя.

Доведено, що оперативне втручання при рецидиві доречне лише тоді, коли є можливість провести повну циторедукцію (R.Y. Zang et al., 2011; P. Harter et al., 2006). Розроблено прогностичні фактори (шкала AGO), що потрібно оцінити для відбору пацієнток, яким показане виконання вторинної циторедукції. До них належать загальний стан хворої за шкалою ECOG 0 балів, відсутність залишкової пухлини після первинної циторедукції або I/II стадія за FIGO, а також асцит не більше 500 мл рідини (P. Harter et al., 2006). Позитивна оцінка за шкалою AGO дозволяє прогнозувати можливість повної вторинної циторедукції у більш ніж 2/3 пацієнток (P. Harter et al., 2011).

Результати дослідження AGO-OVAR DESKTOP III продемонстрували, що вторинна циторедуктивна хірургія може мати високу клінічну ефективність у хворих із платиначутливим серозним рецидивуючим РЯ, у яких прогнозується висока ймовірність повної резекції. Порівняно з неповною повною резекцією збільшувала медіану ЗВ на 33,1 міс та знижувала ризик смерті на 60% (рис. 9). Рекомендується попередньо проводити скринінг відповідності критеріям циторедуктивної хірургії та консультування з приводу можливих варіантів подальшого ведення. Пацієнток із рецидивуючим РЯ та «безплатиновим» інтервалом >6 міс оцінюють за шкалою AGO, за результатами візуалізації пухлини та станом пацієнтки і пухлини визначають можливість проведення вторинної циторедуктивної операції. Особи, які відповідають критеріям можливості хірургічного втручання, мають отримати консультацію щодо варіантів вторинної операції у спеціалізованих центрах із досвідом проведення таких втручань, адже при досягненні повної циторедукції медіана ЗВ хворих складає близько 62 міс (A. du Bois et al., 2020).

Проте у дослідженні GOG 0213, яке включало пацієнток із рецидивом РЯ без попередньої ХТ, вторинна циторедукція не була пов'язана із підвищенням ЗВ чи ВБП порівняно з хворими, яким оперативне втручання не проводили (рис. 10). Повна резекція була виконана 67% пацієнток

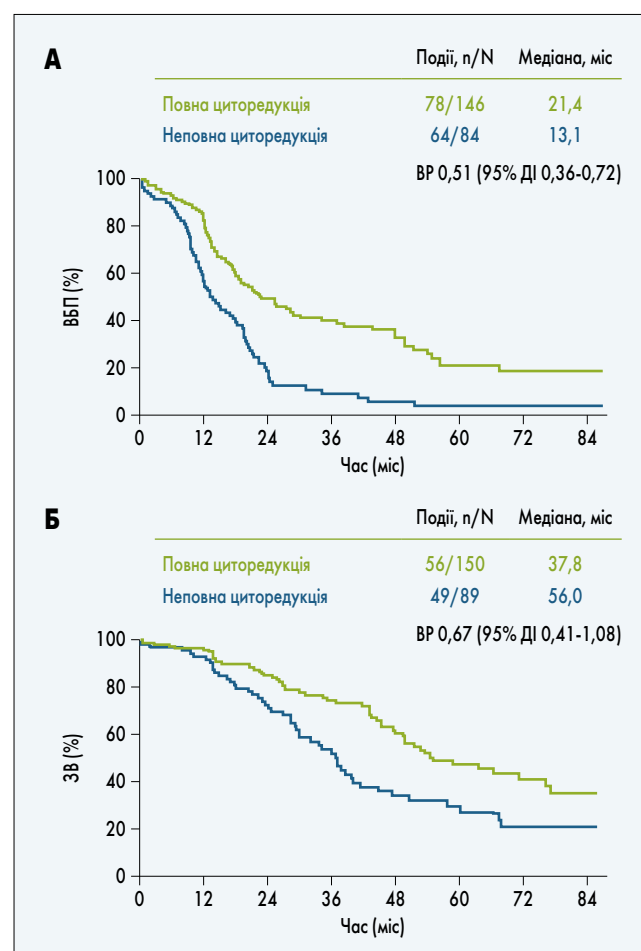


Рис. 11. Порівняння ВБП (А) та ЗВ (Б) у групах повної та неповної циторедукції

і сприяла покращенню ЗВ та ВБП порівняно з такими у хворих із залишковою пухлиною після операції (рис. 11). Але при порівнянні з ХТ повна резекція, незважаючи на збільшення ВБП, не подовжувала ЗВ. Додавання бевацизумабу до ХТ із подальшим продовженням його застосування збільшувало медіану ВБП (13,8 проти 10,4 міс), проте статистично значущого покращення ЗВ досягнуто не було (R.L. Coleman et al., 2019).

Згідно з рекомендаціями ESMO-ESGO (2019), повна циторедуктивна операція із подальшою системною терапією покращує ВБП та розширює переваги для наступної лінії лікування в окремих пацієнток із рецидивом РЯ а при другому та наступних рецидивах може бути ефективна в окремих пацієнток за умови лікування у спеціалізованих центрах.

Таким чином, повторні циторедуктивні втручання можуть виконуватись при платиначутливих рецидивах РЯ більш як через 12 міс (за іншими даними 6 міс) після завершення первинного лікування, наявності одного чи кількох метастатичних вогнищ, відсутності канцероматозу та при позитивному результаті за шкалою AGO.

Яка роль таргетної терапії при рецидиві раку яєчника? При платиначутливому рецидивуючому РЯ схеми підтримуючої терапії бевацизумабом та олапарибом відрізняються. Загалом, залежно від того, чи у попередній лінії лікування використовували засіб для підтримуючої терапії, її можна класифікувати як переключення або продовження. Так, бевацизумаб призначають разом із ХТ, а потім продовжують його застосування у підтримуючому режимі. Підтримуюча терапія PARP-інгібіторами (Лінпарза) рекомендується як пролонгація лікування, призначеного після досягнення пацієнткою відповіді або ремісії після платиновмісної ХТ за схемою переключення.

У рандомізованому дослідженні III фази OCEANS порівнювали застосування ХТ з бевацизумабом та без нього у пацієнток із платиначутливим рецидивуючим епітеліальним раком яєчника, первинним раком черевної порожнини та раком маткових труб. Результати продемонстрували збільшення медіани ВБП у групі бевацизумабу до 12,4 порівняно з 8,4 міс у групі плацебо (BP 0,484; 95% ДІ 0,38-0,6; p<0,0001), проте ЗВ збільшити не вдалося (C. Aghajanian et al., 2012).

Потрібно зауважити, що у дослідження, присвячені застосуванню бевацизумабу, включали пацієнток лише з першим рецидивом РЯ тоді як у дослідженні STUDY19, у якому вивчали терапію олапарибом, брали участь більше 55% пацієнток із другим та наступними рецидивами. Крім цього, різниця є в підрахунку ВБП. Так, для бевацизумабу рандомізацію хворих і підрахунок ВБП почали водночас із початком ХТ, а для олапарибу — після її завершення.

Серед побічних ефектів бевацизумабу переважали ризик розвитку кровотечі (42%), гіпертензія (41%, зокрема 17,4% ≥3 ступеня) та нейтропенія (12,0-20,6%; R.L. Coleman et al., 2017; C. Aghajanian et al., 2012). При терапії олапарибом найчастішими побічними проявами були нудота (73%), втома (54%) та блювання (36%; A. Ledermann et al., 2016).

Отже, з допомогою нових таргетних препаратів при рецидивах раку яєчника вдалося розширити вікно можливостей і досягти максимальної індивідуалізації лікування — як у виборі хірургічних методів, так і системної терапії.

Підготувала **Ольга Нестеровська**

М.Б. Щербиніна, д. мед. н., професор, Н.Є. Соловйова, Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара;
Г.С. Короленко, Дніпровський державний медичний університет

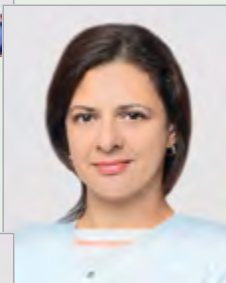
Рак стравоходу: сучасний погляд на проблему

4 лютого позначений як Всесвітній день боротьби проти раку. У зв'язку з цим представник Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) Андре Ільбаві в цифрах охарактеризував стан цієї актуальної проблеми людства. Так, за прогнозом, на рак рано чи пізно захворіває кожен 5-й житель світу. Від онкопатології помирає кожен 8-й чоловік і кожна 11-та жінка. 70% випадків смерті від злоякісних новоутворень припадають на країни з низьким і середнім рівнем доходу. Рак став другою провідною причиною смерті в світі. (Перше місце, за даними ВООЗ, посідають серцево-судинні захворювання.) Відзначено, що, по суті, рак – це вже проблема кожної сім'ї. На сьогодні спостерігається погіршення онкологічної ситуації на тлі пандемії COVID-19, що зумовлено спрямуванням усіх ресурсів системи охорони здоров'я на боротьбу з вірусною інфекцією. При цьому у хворих на рак підвищений ризик тяжкого перебігу COVID-19 та смерті від нього [1].



М.Б. Щербиніна

Н.Є. Соловйова



Г.С. Короленко



Серед різних онкологічних захворювань дещо відокремлено перебуває рак стравоходу. З одного боку, ця патологія не посідає перші місця у структурі захворюваності та смертності (це відповідно сьоме та шосте місця серед усіх неопластичних процесів). З іншого – це один з агресивних видів раку, що призводить до смерті, зазвичай, протягом одного року після виявлення. За статистикою, виживаність пацієнтів зі злоякісним ураженням стравоходу протягом п'яти років становить менше 25% [2]. Це зумовлено майже завжди запізнілою діагностикою, оскільки на ранніх стадіях рак стравоходу, як правило, має безсимптомний перебіг чи неспецифічні симптоми диспепсії.

Виділяють два основних гістологічних підтипи раку цієї локалізації: плоскоклітинний рак стравоходу (ПКРС) та аденокарцинома стравоходу (АКС). Слід зазначити, що у пацієнтів з будь-яким із цих гістологічних підтипів має місце поганий прогноз. Так, за даними одного з останніх досліджень, проведених у США, у 23804 (42%) пацієнтів АКС була діагностована як слабо диференційована 3 ступеня, а у 13919 пацієнтів ПКРС був ідентифікований як помірно диференційований 2 ступеня (39,5%). Найпоширенішою стадією була IV для АКС (36,9%) і ПКРС (26,8%) [3].

Клінічні особливості перебігу раку стравоходу пов'язані з анатомічною здатністю органа до розтягування. Тому пацієнт починає відчувати дисфагію лише коли діаметр просвіту стравоходу скорочується менше 14 мм. Спочатку утруднюється ковтання густої їжі, потім – напіврідкої, а врешті-решт – рідини та слини. Іноді може виникати біль у грудній клітці

з іррадіацією в спину. Таке неухильне прогресування дисфагії вказує на прогресування злоякісного новоутворення. Через те пацієнти звертаються до лікаря лише за значного поширення пухлини. Вважають, що в середньому тривалість анамнезу хвороби (від перших проявів до звернення за медичною допомогою) становить від 2 до 4 міс.

Надалі в клінічній картині майже завжди спостерігають схуднення пацієнта, навіть при збереженні хорошого апетиту. Стискання поворотного гортанного нерва може призводити до парезу голосових зв'язок і захриплості голосу, а також гикавки чи паралічу діафрагми. Плевральний випіт злоякісної природи і метастази в легенях викликають задишку.

Зміни тканини пухлинного вузла, що виступає у просвіт стравоходу, можуть супроводжуватися ковтанням з болем (одинофагією), блюванням з домішкою крові, а також меленою, розвитком залізодефіцитної анемії, аспірацією, кашлем. Формування фістул між стравоходом і трахеобронхіальним деревом спричиняє розвиток пневмонії, абсцесу легень. Можуть проявлятися ознаки стиснення верхньої порожнистої вени, асцит пухлинного генезу, біль у кістках. Для раку стравоходу характерне лімфогенне поширення через внутрішні югулярні, шийні, надключичні, медіастинальні, черевні лімфатичні вузли. Метастазування, як правило, відбувається в легені, печінку, іноді – в більш віддалені ділянки, зокрема, в кістки, серце, головний мозок, надниркові залози, нирки, очеревину [4].

Фахівці підкреслюють, що рання діагностика відіграє ключову роль у лікуванні раку стравоходу. Через відсутність

якісної діагностики та лікування захворювання на ранніх стадіях у країнах із низьким і середнім рівнем доходу смертність від раку значно вища, ніж в економічно розвинутих країнах.

Підвищити ефективність виявлення захворювання дозволяє впровадження в практику сучасних ендоскопічних технологій, таких як NBI-ендоскопія (narrow band imaging – зображення у вузькому спектрі світла) [5] або конфокальна лазерна ендомікроскопія [6]. З метою неінвазивної діагностики ранньої стадії раку стравоходу вивчають біомаркери крові [7]. Водночас основним методом діагностики пухлини залишається морфологічний.

2000 р. була опублікована стаття про класифікацію шлунково-кишкових епітеліальних новоутворень за висновками семінару, проведеного в 1998 р. у Відні (Австрія) [8]. Існують певні відмінності у поглядах західноєвропейських і японських патоморфологів на гістологічні критерії ранньої стадії раку. Різні підходи призводять до відмінностей у виявленні новоутворень і веденні пацієнтів. Однією з тем

в цьому обговоренні був ПКРС. На наступних семінарах польські, німецькі та японські патоморфологи оцінювали точність діагнозу ПКРС і з'ясовували значимість відмінностей з наслідками для клінічної практики [9]. Висловлено думку, що «західний» підхід може призводити до дефектів ранньої діагностики з невинуватим відстроченням початку лікування пацієнтів з ПКРС. Водночас використання японських критеріїв у країнах Європи, де поширеність раку стравоходу нижча, ніж у Японії, європейські фахівці розцінюють як шлях до гіпердіагностики і необгрунтованого початку лікування.

З моменту обговорення гістологічних критеріїв ранньої стадії ПКРС минуло понад 20 років, але хвороба не здається. Тому важливо зрозуміти, чи пов'язано це з інертністю західноєвропейських фахівців щодо прийняття більш жорстких установок морфологічної діагностики раку стравоходу. Розуміння реальних поглядів в аспекті морфологічних норм має принципове значення для діагностики цього захворювання.



Рис. 1. Динаміка захворюваності та смертності від раку стравоходу в Україні



Рис. 2. Захворюваність на рак стравоходу та смертність від нього у різних регіонах України у 2019 р.

Відома низка досліджень, результати яких свідчать про те, що можна досягти 80% виживаності пацієнтів, якщо виявляти рак стравоходу на ранній стадії [10]. Водночас звичайний посыл до значення часу встановлення діагнозу має неоднозначне трактування. Стійкий зв'язок між коротшим часом до верифікації діагнозу й успішним результатом лікування при таких злоякісних новоутвореннях ще не доведений. Так, у ретроспективному когортному дослідженні за участю 3613 пацієнтів із симптомами раку стравоходу з'ясовано, що при довшому часі до встановлення діагнозу не був пов'язаний із можливістю радикального видалення пухлини (відношення шансів 0,997; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,994-1,001) та п'ятирічною загальною виживаністю (відношення ризиків – ВР – 0,999; 95% ДІ 0,997-1,001) або п'ятирічною виживаністю без ознак захворювання (ВР 0,999; 95% ДІ 0,998-1,001) [11]. Можливо, це пов'язано із дисфагією, на тлі якої протягом кількох місяців розвивається кахексія, і хворі зазвичай помирають від аліментарного виснаження. Іншою причиною смерті від раку стравоходу є широке та раннє метастазування: у середостіння, навколостравохідний простір, у верхній відділ малого чепця [4].

Чоловіки хворіють на рак стравоходу частіше, ніж жінки, у співвідношенні 5-10:1 (8,6:1 в Україні); пік захворюваності припадає на 50-60 років, хворі віком понад 70 років становлять 40%. Епідеміологія раку стравоходу означена географічною поширеністю за гістологічними формами. З двох його основних гістологічних типів АКС більш поширена у «західних» країнах, ПКРС частіше спостерігається у «східних» популяціях. Вважають, що з цим можуть стояти різні етіологічні чинники та генетичні детермінанти [12, 13]. Утім загально визнано, що незалежно від гістологічного типу раку стравоходу його скринінг неефективний, патологія діагностується, зазвичай, на пізній стадії та належить до найбільш агресивних за перебігом злоякісних новоутворень людини з несприятливим результатом лікування.

За результатами проведеного нами аналізу матеріалів Національного канцерреєстру України встановлено, що за 2014-2019 рр. загальноукраїнський показник захворюваності на рак стравоходу коливався від мінімального 4,2 до максимального 4,9, у середньому становлячи 4,5 на 100 тис. населення (рис. 1). Захворюваність на рак стравоходу та смертність від нього в різних регіонах України у 2019 р. представлено на рисунку 2. Загалом отримані нами дані збігаються з основними тенденціями, які характеризують особливості перебігу раку стравоходу. Зокрема, захворюваність, смертність, гендерний і віковий розподіл повністю відповідають таким оцінці тягаря раку стравоходу в Європі [14]. Істотний внесок в онкологічну захворюваність зумовлений збільшенням кількості населення України старших вікових груп, ризик захворювання яких у 5-7 разів перевищує такий в осіб молодшого віку.

В основі структурно-морфологічних змін слизової оболонки стравоходу лежить гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ), тому в профілактичному напрямі вирішення проблеми раку стравоходу насамперед слід приділяти увагу медикаментозному лікуванню ГЕРХ і стравоходу Барретта, зокрема,

за допомогою інгібіторів протонної помпи (ІПП). Оцінка ризиків, що пов'язані з тривалим застосуванням ІПП при цих станах, висвітлена у рекомендаціях Американської гастроентерологічної асоціації на підставі думки експертів і відповідних публікацій з PubMed, Embase і Кокранівської бібліотеки (до липня 2016 р.) [15].

Необхідно звернути увагу на такі практичні поради з цих рекомендацій. Пацієнти зі стравоходом Барретта та симптоматичною ГЕРХ тривалий час мають приймати ІПП. Пацієнтам з безсимптомним перебігом стравоходу Барретта слід розглянути можливість тривалого застосування ІПП. Дозу ІПП при довгих курсах треба періодично переглядати, щоб можна було призначити найнижчу ефективну дозу. Пацієнти, що приймають ІПП протягом тривалого часу, не повинні регулярно використовувати пробіотики для запобігання інфекції; підвищувати споживання кальцію, вітаміну В₁₂ або магнію понад рекомендовану добову норму; перевіряти або контролювати мінеральну щільність кісток, рівень креатиніну сироватки, магнію або вітаміну В₁₂, якщо в них немає додаткових показань для цього. Крім того, збільшується кількість досліджень, що підтверджують можливість ІПП як хіміосенсибілізаторів для лікування та профілактики раку різної локалізації [16]. Такі висновки базуються на тому, що всі види раку мають кисле мікросередовище, яке є основною причиною хіміорезистентності, оскільки кисле мікросередовище призводить до протонування лікарських засобів, блокуючи їх за межами ракових клітин. ІПП забезпечують буферизацію мікросередовища. Це підвищує ефективність лікарських препаратів та дозволяє вбивати ракові клітини шляхом підвищення внутрішньоклітинного закислення. Отже, ІПП чекає нове майбутнє.

Необхідно звернути увагу на зміну можливостей лікування пацієнтів із раком стравоходу. Кілька років тому як хірургічну операцію розглядали переважно часткову езофагектомію, яку важко переносять пацієнти. Сучасні ендоскопічні операції дозволяють зберегти стравохід, забезпечуючи оздоровлення його слизової оболонки шляхом локальної резекції. Фіксація клітинних і структурних порушень слизової оболонки стравоходу незалежно від наявності стромальної інвазії вимагає активного втручання з боку лікарів, що значно підвищує шанси пацієнтів на збереження і збільшення тривалості їх життя.

Свого часу було висловлено пропозицію про необхідність проведення консенсусної зустрічі між японськими і західноєвропейськими патоморфологами, а також ендоскопістами для розроблення загального підходу з номенклатури і тактики ведення таких пацієнтів [17]. Накопичено достатній досвід для визначення чітких позицій з низки питань, що стосуються ранньої діагностики раку стравоходу. Такий консенсус необхідний для забезпечення своєчасного лікування та збільшення виживаності хворих на рак стравоходу. Сьогодні зможемо зберегти життя багатьом нашим пацієнтам, якщо наладимо тісну співпрацю між клініцистами, ендоскопістами та патоморфологами.

Список літератури знаходиться в редакції.



Науково-практична конференція з міжнародною участю IX наукова сесія Інституту гастроентерології НАМН України

«Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології»

17-18 червня, м. Дніпро

Місце проведення: діловий центр «Менора»
(вул. Шолом-Алейхема, 4/26).

Науковий керівник – головний спеціаліст НАМН України з гастроентерології та дієтології, директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», доктор медичних наук, професор **Ю.М. Степанов**

НАУКОВА ПРОГРАМА

- Особливості ведення пацієнтів із захворюваннями ШКТ в умовах COVID-19
- Діагностика, лікування та профілактика захворювань органів травлення
- Етіологія та патогенез хвороб органів травлення
- Новітні технології хірургічного лікування патології органів травлення
- Ключові питання діагностики та лікування хронічних запальних захворювань товстої кишки
- Передракові стани в гастроентерології та профілактика раку ШКТ
- Діагностика, лікування та профілактика захворювань органів травлення у дітей
- Гастроентерологічні ускладнення перебігу COVID-19
- Нутріціологія та лікувальне харчування при хворобах органів травлення
- Якість життя пацієнтів із захворюваннями органів травлення
- Питання підготовки та післядипломної освіти фахівців із гастроентерології

Участь у конференції безкоштовна.

По закінченню роботи конференції учасники отримують сертифікати (10 балів) відповідно до наказу МОЗ України від 22.02.2019 № 446, які враховуються при атестації лікарів.

Оргкомітет

В.І. Діденко, тел.: +380 67 560-12-28; e-mail: vladdidenko23@gmail.com

Н.Г. Гравіровська, тел.: +380 50 134-92-54; +380 98 828-45-47; e-mail: gastro.grav@gmail.com

2021

ЛЬВІВСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

15-17 червня

ПАЛАЦ МИСТЕЦТВ
(вул. Коперника, 17)

26 МЕДИЧНА ВИСТАВКА

«ГалМЕД»

ТЕМАТИЧНІ РОЗДІЛИ ВИСТАВКИ:

- Лікувальне, діагностичне та реабілітаційне обладнання
- Медичні прилади та інструменти
- Лабораторна медицина
- Офтальмологічне обладнання та оптичні
- Фармацевтичні препарати
- Сучасна клініка та послуги

В рамках виставки:

- У спеціалізовані експозиції «ГЕАМІПАЦІЯ»

ОСНОВНІ ЗАХОДИ ФОРУМУ:

- 12 травня науково-практична конференція «Неврологічна патологія: нові тенденції в діагностиці та лікуванні і новий молекулярний підхід»
- 12 травня науково-практична конференція «Актуальні аспекти діяльності лабораторій в умовах реформування медичної політики»
- 12 травня Міністерство охорони здоров'я України: «Відносина до допомоги ЦРЛ/БС та використання зовнішнього автоматичного дефібрилятора AED»
- 13 травня Форум щодо «Репродуктивне здоров'я від А до Я»
- 13 травня науково-практична конференція «Реабілітація патології опорно-рухового апарату»
- 14 травня Міністерство охорони здоров'я України: «Формування практичних складових комплексу нейрореабілітаційних послуг»

ПАРТНЕРИ ФОРУМУ:

ПАРТНЕР ВИСТАВКИ:

Інформаційні партнери:

Організатор форуму: ГАЛ-ЕКСПО АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО

тел.: (032) 2749112, 2749113

www.galexpo.com.ua/galmed
www.facebook.com/Lviv.Medical.Forum/

Якість життя, пов'язана зі здоров'ям, у пацієнтів із рецидивуючою або рефрактерною множинною мієломою: лікування даратумумабом, леналідомідом і дексаметазоном у дослідженні III фази POLLUX

Множинна мієлома (ММ) може асоціюватися з тяжкими симптомами, які часто негативно впливають на якість життя пацієнтів (health-related quality of life, HRQoL). Пацієнти з рецидивуючою/рефрактерною ММ (ррММ), можливо, неодноразово лікувались, що може бути пов'язане з проблемами, які впливають на якість життя, включаючи соціальне функціонування, емоційний і фізичний комфорт та фінансове навантаження. Результати, про які повідомляють пацієнти, дають більш повне розуміння якості життя, і їх слід розглядати разом з ефективністю та безпекою при оцінюванні здатності нових схем лікування полегшувати стан пацієнтів з ррММ.

Пацієнти з нещодавно діагностованою ММ, як правило, мають виражену симптоматику і низький рівень якості життя; покращення якості життя у цій популяції є важливою метою лікування. У цих хворих оптимальним є лікування, яке сприятиме досягненню нової ремісії без негативного впливу на якість життя.

Даратумумаб – моноклональне антитіло, спрямоване на IgG λ CD38 людини, із прямими протипухлинними та імуномодулюючими механізмами дії. У дослідженні III фази POLLUX даратумумаб у комбінації з леналідомідом і дексаметазоном (D-Rd) забезпечував вищу виживаність без прогресування (ВБП) порівняно з тільки леналідомідом і дексаметазоном (Rd). Комбінація D-Rd продовжувала демонструвати тривалу ВБП, вищий загальний коефіцієнт відповіді, вищу повну відповідь або кращі, а також вищі негативні показники мінімальної залишкової хвороби порівняно з Rd після більш ніж 3 років спостереження. У цій статті ми оцінюємо вплив тривалого лікування D-Rd проти Rd на повідомлені пацієнтами результати (Patient-reported outcomes, PRO) у дослідженні POLLUX.

Матеріали і методи

Пацієнти та дизайн дослідження. Подробиці дослідження POLLUX були описані раніше. POLLUX – це рандомізоване відкрите активно контрольоване паралельно-групове багатоцентрове дослідження III фази за участю пацієнтів з ррММ. Дорослих пацієнтів з ррММ рандомізували у співвідношенні 1:1 для призначення тривалих циклів лікування (один цикл 28 днів) D-Rd або Rd до прогресування захворювання, відкликання згоди пацієнта, неприпустимої токсичності або смерті. Даратумумаб вводили внутрішньовенно у дозі 16 мг/кг маси тіла 1 раз на тиждень протягом 8 тижнів (цикли 1-2), потім через тиждень протягом 16 тижнів (цикли 3-6) та через кожні 4 тижні після цього. Пацієнти в групах D-Rd і Rd отримували леналідомід у дозі 25 мг перорально у 1-21-й дні кожного циклу та дексаметазон у дозі 40 мг перорально 1 раз на тиждень.

Повідомлені пацієнтами результати. PRO були оцінені як вторинні кінцеві точки в дослідженні POLLUX і зібрані за допомогою затвердженої Європейською організацією з вивчення і лікування онкологічних захворювань анкети якості життя (EORTC QLQ-C30) та анкети EuroQoL (EQ-5D-5L).

EORTC QLQ-C30 – це специфічний для онкологічних пацієнтів інструмент оцінки якості життя, який складається із 30 пунктів, що включають 5 функціональних шкал (фізичну, рольову, емоційну, когнітивну та соціальну), 1 шкалу загального стану здоров'я (GHS), 3 шкали симптомів (втома, нудота, блювання та біль) і 6 окремих характеристик (задишка, безсоння, втрата апетиту, запор, діарея та фінансові труднощі). Пацієнти задували про свій досвід попереднього тижня, і оцінки відображалися на шкалі від 0 до 100.

EQ-5D-5L – це оцінка стану здоров'я за 5 вимірами, також включає візуальну аналогову шкалу (VAS).

Пацієнти заповнювали анкети на базовому етапі та в 1-й день кожного циклу лікування.

Результати

Базові характеристики та показники відповідності PRO. Всього 569 пацієнтів було рандомізовано на лікування комбінацією D-Rd (n=286) або Rd (n=283). Базові характеристики двох груп були добре збалансовані. Середній вік учасників становив 65 років (діапазон 34-89 років), вік 11,2% учасників ≥ 75 років; 59,2% пацієнтів були чоловіками, а 44,6% осіб мали вихідний рівень ECOG 1. Базові значення для EORTC QLQ-C30 GHS, функціональної шкали, шкали симптомів та EQ-5D-5L VAS у групах D-Rd та Rd були зіставними. Відповідність оцінкам PRO була однаковою в обох групах лікування: показники $>88\%$ на початковому етапі та $>75\%$ протягом 40-го циклу (156-й тиждень). Серед пацієнтів групи D-Rd базові показники GHS, фізичального стану, болю та втоми були кращими у пацієнтів з однією попередньою лінією терапії, ніж в осіб з принаймні двома попередніми лініями терапії.

Вплив лікування на оцінку за шкалою EORTC QLQ-C30

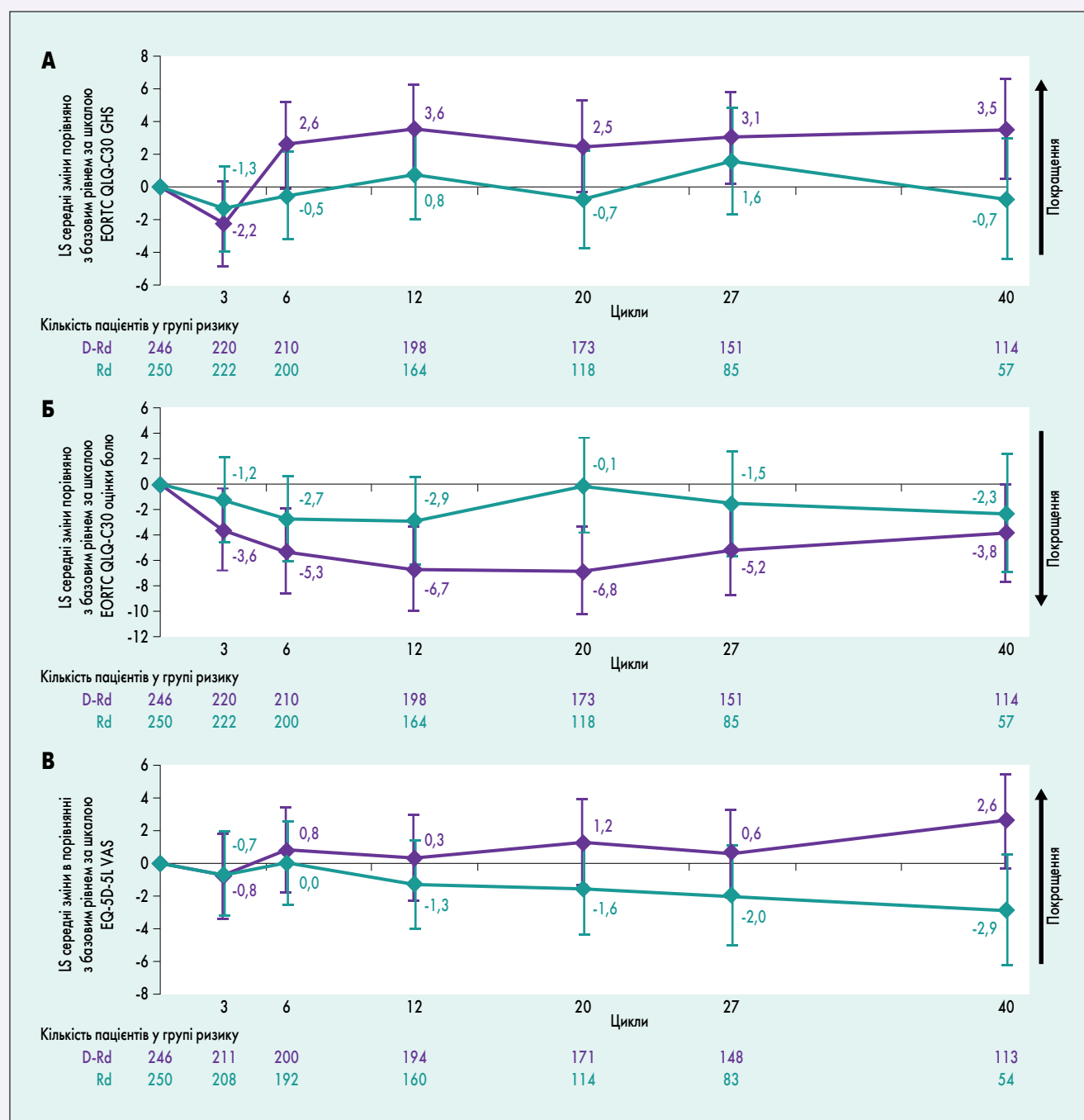
Популяція PRO ITT (аналіз результатів щодо наміру початкового лікування, Intention-to-treat). Медіана часу до значущого поліпшення бала GHS при терапії D-Rd становила 6,6 міс, а при Rd – 6,5 міс (відношення ризиків – BP – 1,02; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,81-1,29; P=0,8376). Медіана часу до значущого зниження бала GHS становила 4,7 міс в обох групах (BP 0,92; 95% ДІ 0,74-1,14; P=0,4250).

Зміна середнього значення, обчислена за методом найменших квадратів (Least squares, LS, 95% ДІ), порівняно з вихідним рівнем оцінок EORTC QLQ-C30 GHS дещо знизилася у циклах 2, 3 та 6 для групи Rd і циклах 2, 3 та 4 для групи D-Rd з тенденцією до покращення GHS у групі D-Rd та стабілізацією у групі Rd (рис. А) після циклу 6. Різниця між групами лікування становила від 3,4 до 4,8 і була істотною на користь D-Rd у циклах 11, 13, 14, 18, 31, 36 та 37 (P<0,05 для всіх). Зміни середнього значення LS від вихідного рівня для оцінки болю EORTC QLQ-C30 були більшими при використанні D-Rd, ніж Rd у більшості моментів оцінки (рис. Б). Різниця оцінки болю між групами була значною на користь D-Rd у багатьох часових точках між циклами 13 та 40, але більшість змін порівняно з вихідним рівнем становили менше 5 балів (рис. Б). Крім того, середні значення LS у функціональних показниках

і показниках симптомів неістотно відрізнялись між групами лікування.

Частка пацієнтів, які зазнали значних змін GHS порівняно з початковим рівнем, була більшою при лікуванні D-Rd, ніж Rd в усі моменти оцінки; різниця між групами була статистично значущою у циклах 10 (34,8 проти 23,3%), 11 (33,8 проти 21,8%) та 13 (38,3 проти 24,0%; P<0,05 для всіх). У циклі 5 більша частина пацієнтів у групі D-Rd, ніж у групі Rd, зазнала істотних змін в оцінці когнітивної функції (29,4 проти 16,6%; P=0,0016); в іншому випадку відмінності між групами не були значущими для будь-якої з функціональних шкал. Частка пацієнтів з істотним поліпшенням статусу щодо болю у циклі 3 та діареї у циклах 3-6 та 11 була більшою у групі D-Rd, ніж Rd. Інші відмінності між групами у частці пацієнтів, які зазнали істотних змін в оцінках симптомів, не були статистично значущими. Частка пацієнтів з істотним поліпшенням оцінки болю була найбільшою: 32,6-43,1% пацієнтів у групі D-Rd та 26,8-38,7% хворих у групі Rd спостерігали поліпшення ≥ 10 балів.

Підгрупи. LS означає середні зміни порівняно з вихідним рівнем GHS, функціональної активності й оцінки симптомів у підгрупах за віком (<65 проти ≥ 65 років), ECOG (0 або 1 проти 2) та ступенем відповіді ($\geq \text{VGPR}$ – дуже добра часткова відповідь або краща проти $\geq \text{PR}$ – часткова відповідь



або краща); зазначені показники були подібні до таких у загальній когорті пацієнтів. В обох групах лікування зміни в порівнянні з вихідними величинами, як правило, були на користь пацієнтів молодшого віку щодо GHS, емоційних, когнітивних і соціальних показників функціонування, а також оцінки болю та втоми. Пацієнти з ефективністю лікування $\geq$ VGPR, як правило, мали більш значне покращення (або менше погіршення), ніж пацієнти з $\geq$ PR, за показниками GHS та болю, незалежно від групи лікування. Це також стосувалося показників фізичного, рольового й соціального функціонування та втоми в групі D-Rd, але не в групі Rd.

Вплив лікування на показники EO-5D-5L VAS

Популяція PRO ІТТ. Середній час до значущого покращення показника EQ-5D-5L VAS при лікуванні D-Rd становив 6,9 проти 9,3 міс при використанні Rd (BP 1,16; 95% ДІ 0,91-1,47; P=0,2349), а медіана часу до значущого зменшення становила 4,9 проти 4,7 міс (BP 0,94; 95% ДІ 0,76-1,17; P=0,5849). Середні показники EQ-5D-5L VAS підтримувались при лікуванні як у групі D-Rd, так і Rd (рис. В). Величина змін від базового рівня не тільки не перевищувала MID ≥ 10 балів, а й 5 балів. Точкові оцінки свідчили про перевагу D-Rd у всі моменти оцінки з циклу 4 по цикл 40. Зміни в балах VAS були істотними на користь групи D-Rd порівняно з групою Rd у циклах 11 (2,4 проти 1,7), 13 (2,2 проти 1,6), 14 (2,1 проти 1,5), 15 (2,4 проти 1,4), 34 (1,0 проти 3,1) та 40 (2,6 проти 2,9; P<0,05 для всіх).

Підгрупи. Незалежно від групи лікування, зміни показника VAS порівняно з вихідними значеннями, як правило, переважали у молодих пацієнтів, пацієнтів з 0 або 1 за ECOG та пацієнтів з $\geq$ VGPR. Ми досліджували взаємозв'язок суми балів за шкалою ECOG та відношення до вікової підгрупи з групою лікування у своїй моделі змішаних ефектів, що оцінює вплив лікування на якість життя. Значна взаємодія ($p < 0,05$) спостерігалася для підгруп ECOG та EQ-5D-5L VAS, а також когнітивних функцій, емоційної оцінки, втоми та нудоти/блювання за EORTC QLQ-C30. Вік пацієнтів істотно асоціювався лише з показниками EQ-5D-5L VAS.

Обговорення

Загалом істотних поліпшень показника HRO при рРМ не спостерігалось. Були значні відмінності між групами базових показників за EORTC QLQ-C30 GHS, функціональних показників, оцінок симптомів та EQ-5D-5L VAS протягом декількох періодів під час лікування. Для пацієнтів, які продовжували лікуватися, відсутність негативного впливу упродовж тривалого часу (45 циклів, 176 тижнів) ілюструє, що клінічні переваги, отримані при застосуванні D-Rd, не досягнуті за рахунок якості життя, а також підтримує тривале використання цього режиму у хворих на рРМ. Загалом результати аналізу підгруп відповідали таким загальною когорти пацієнтів для більшості шкал EORTC QLQ-C30 із тенденцією до більших покращень або меншого погіршення серед молодих пацієнтів порівняно зі старшими. Пацієнти з $\geq$ VGPR, особливо у групі D-Rd, також, як правило, мали кращі показники, ніж хворі з $\geq$ PR, що узгоджується з даними попередніх досліджень, у яких виявлено кращу якість життя у пацієнтів з більшою відповіддю.

Загалом базові показники EORTC QLQ-C30 для GHS, фізичного, рольового та соціального функціонування, а також болю і втоми були гіршими в дослідженні POLLUX, ніж в осіб без пухлин, що відповідає порушенню якості життя, пов'язаному з ММ. Однак інші вихідні показники були зіставними в учасників дослідження POLLUX та пацієнтів без пухлин, була вищою й оцінка емоційного функціонування. Крім того, вихідні показники EORTC QLQ-C30 були кращими у пацієнтів з POLLUX, ніж у референтної популяції пацієнтів з ММ, і можуть відображати їх рецидивний/рефрактерний статус.

Виявлено відносну відсутність істотних розбіжностей між групами щодо PRO, на відміну від клінічних результатів, які були значно кращими при використанні D-Rd, ніж Rd у дослідженні POLLUX. Можливою причиною відсутності додаткової переваги щодо якості життя при застосуванні D-Rd порівняно з Rd може бути те, що це був аналіз під час лікування. Пацієнти, які продовжували лікування, досягли відповіді та, ймовірно, мали однаковий рівень якості життя, незалежно від режиму терапії.

Поліпшення показників GHS, фізичного функціонування та болю було більш значним у групі D-Rd у різний час, однак у кожній групі лікування величина цих змін не перевищувала середньопорогового значення ≥ 10 балів. Можна припустити, що ці зміни мали мінімальний вплив на якість життя як у групі D-Rd, так і у групі Rd. Навіть якби до результатів POLLUX застосовували нижчий поріг середнього значення у 5 балів, зміни балів GHS від вихідного рівня все одно не вважатимуться значущими в будь-який момент часу для будь-якої групи лікування. Зміни показників фізичного функціонування вважалися 6 значущими у групі Rd у циклах 35 та 37, тоді як зміни в оцінці болю вважалися 6 значущими в більшість моментів із циклів 5–39 у групі D-Rd.

PRO є важливими для оцінки якості життя, але часто не враховують відсутність даних з аналізів, потенційне змішування вимірювання та пропущені критерії звітування, які можуть потенційно покращити результати майбутніх досліджень PRO. Вплив лікування за схемою на основі Rd на PRO при рpMM вивчався раніше; загалом подібні до POLLUX, ці дослідження продемонстрували підтримку даних щодо якості

життя та незначну різницю в них між експериментальними та контрольними групами під час лікування. У дослідженні ASPIRE порівнювали застосування карфілзомібу + Rd лише з Rd. Час до погіршення показника GHS був довшим при застосуванні карфілзомібу + Rd, ніж при Rd (10,3 проти 4,8 міс; BP 0,80; 95% ДІ 0,65-0,98; P=0,03). Міжгрупові відмінності для інших шкал EORTC QLQ-C30 не були істотними. Серед хворих, які отримували карфілзоміб + Rd, пацієнти з більш глибокою відповіддю мали кращі показники GHS; цього не спостерігалось в групі Rd. Leleu та співавт. повідомляли про показники якості життя у дослідженні TOURMALINE-MM1, в якому пацієнти отримували лише іксазоміб + Rd або плацебо + Rd. Результати GHS зберігались протягом курсу лікування без істотних відмінностей між групами лікування. Загалом бали за функціональною шкалою та шкалою симптомів також зберігались, за винятком когнітивних функцій, які в обох групах відхилялись від вихідних значень. Якість життя у пацієнтів з прогресуючим захворюванням була гіршою, ніж в осіб із клінічною відповіддю.

У дослідженні ELOQUENT-2 порівнювали використання елотузамабу + Rd лише з Rd. Показники GHS, втоми, фізичного функціонування та болю залишались відносно незмінними порівняно з вихідними в обох групах, значних відмінностей між групами в будь-який момент не було. До циклу 30 змін на >10 балів не було.

Це дослідження мало кілька обмежень. PRO в дослідженні POLLUX оцінювались як вторинні кінцеві точки, і можливості виявляти відмінності між групами лікування не було. Аналіз підгруп за віком, ECOG та відповіддю на лікування

проводився post hoc. PRO оцінювали лише у пацієнтів, які перебували на лікуванні (пацієнти були піддані цензурі з аналізу PRO після припинення досліджуваного лікування); тому PRO не враховували прогресування захворювання, що частіше траплялось у хворих, які отримували Rd. Крім того, пацієнти були обізнані щодо призначення свого лікування, і обидві групи застосовували активне лікування, що могло вплинути на оцінювання якості життя; однак є обмежені докази щодо PRO в онкологічних дослідженнях.

Базові показники якості життя зберігались у пацієнтів з ррММ протягом тривалого періоду після лікування D-Rd та Rd. Наші результати демонструють, що тривале лікування (>3 роки) D-Rd або Rd не призвело до будь-якого зменшення показника якості життя, ілюструючи значення цих схем лікування у пацієнтів з ррММ. Однак важливо, що більша кількість хворих групи Rd, ніж групи D-Rd, перенесли прогресуюче захворювання і, отже, перейшли на наступну лінію терапії. Ці PRO доповнюють стійке і значне покращення результатів виживання протягом 3 років спостереження у дослідженні POLLUX, включаючи ВБП, вищу та тривалішу відповідь на лікування.

За матеріалами Plesner T. et al. Health-related quality of life in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: treatment with daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone in the phase 3 POLLUX trial. British Society for Haematology and John Wiley & Sons Ltd. 2021. doi: 10.1111/bjh.17435.

Підготував **Назар Лукавецький**

CP-228753



ДАРЗАЛЕКС
даратумумаб
концентрат для приготування розчину для інфузії

НОВИЙ ВИМІР ЕФЕКТИВНОСТІ У ТЕРАПІЇ МНОЖИННОЇ МІЄЛОМИ

The infographic consists of three overlapping triangles on a background of a starry night sky and mountains. The top triangle is teal and contains the text 'ВБП 45,8 міс^{2**}'. The bottom-left triangle is purple and contains the text 'зареєстрований У ВСІХ лініях терапії^{1*}'. The bottom-right triangle is purple and contains the text 'СПРИЯТЛИВИЙ профіль безпеки^{1, 3}'.

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

Склад: діюча речовина: даратумумаб; 1 мл концентрату містить 20 мг даратумумабу; допоміжні речовини: кислота оцтова льодяна; маніт (Е 421); полісорбат 20; натрію ацетат, тригідрат; натрію хлорид; вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузії. **Основні фізико-хімічні властивості:** розчин від безбарвного до жовтого кольору.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Інші антинеопластичні засоби. Моноклональні антитіла. Даратумумаб. Код АТХ L01X C24.

Клінічні характеристики. Показання. Дарзалекс® призначають: у комбінації з бортезомібом, мелфаланом та преднізоном для лікування дорослих пацієнтів із вперше діагностованою множинною мієломою, які не є кандидатами для аутологічної трансплантації стовбурових клітин; як монотерапію для лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючою і рефрактерною множинною мієломою, попередня терапія яких включала інгібітор протеасом та імунomodulatory засіб та у яких було прогресування захворювання під час останньої терапії; у складі комбінованої терапії з леналідомідом та дексаметазоном або бортезомібом і дексаметазоном для лікування

дорослих пацієнтів з множинною мієломою, які отримали щонайменше одну лінію терапії. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин.

Спосіб застосування та дози.

Дарзалекс® має вводити лікар в умовах доступу до засобів реанімації. Інформацію про дози та схему застосування лікарських засобів, що вводяться із препаратом Дарзалекс®, див. у розділі «Фармакодинаміка» та у відповідних інструкціях для медичного застосування лікарських засобів.

Побічні реакції. Найчастішими небажаними реакціями (≥20 %) були інфузійні реакції, втома, нудота, діарея, спазми м'язів, піресія, кашель, нейтропенія, тромбоцитопенія, анемія, периферична сенсорна нейропатія та інфекція верхніх дихальних шляхів. Серйозні побічні реакції включали пневмонію, інфекції верхніх дихальних шляхів, набряк легень, грип, піресію, діарею та фібриляцію передсердь.

Термін придатності. 2 роки. З огляду на можливе мікробіологічне забруднення, якщо тільки метод відкриття та розведення не виключає ризику мікробного забруднення, лікарський засіб слід застосовувати негайно.

Категорія відпуску. За рецептом.

Список літератури: 1. Інструкція з медичного застосування лікарського препарату Дарзалекс, РП № UA/18025/01/01 від 09.04.2020. 2. Kaufman J.L. et al. ASH 2019. Poster Presentation. Abstract 1866. 3. Usmani S. et al. Blood. 2016; 128(1): 37-44.

ВБП – виживаність без прогресування. **“DVMP, DRd, DVd: 2+ лінія. Dara-mono: 3+ лінія.** ****vs 17,5 міс на Rd при медіані follow-up 48,0 міс.**

CP-163036
МАТЕРІАЛ ПРИЗНАЧЕНО ДЛЯ СПЕЦІАЛІСТІВ СФЕРИ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я.
ПЕРЕД ПРИЗНАЧЕННЯМ СЛІД ОЗНАЙОМИТИСЯ З ПОВНОЮ ІНСТРУКЦІЄЮ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ.

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

janssen  PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF JOHNSON & JOHNSON

Рак підшлункової залози: стан проблеми та перспективні напрями терапії

Рак підшлункової залози (РПЗ) є найпоширенішим агресивним типом раку, який потребує пошуку нових методів терапії. У лікуванні РПЗ, на відміну від інших онкологічних захворювань, за останні 40 років не відбулося кардинальних змін, крім застосування різних комбінованих схем хіміотерапії. Як результат – за 1975-2020 рр. 5-річна виживаність хворих незначно покращилася (із 3 до 9%). На сьогодні Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) схвалило лише кілька препаратів для лікування протокової аденокарциноми підшлункової залози. Тому існує нагальна потреба у розробленні принципово нових варіантів лікування хворих на РПЗ (R.L. Siegel et al., 2020; N. Howlader et al., 2020; M.J. Moore et al., 2007; T. Golan et al., 2019).

СЕРВ'Є В ОНКОЛОГІЇ Досягаємо кращого завтра разом



Марія,
пацієнт з онкологічним
захворюванням

Ми працюємо з турботою про людей, чиє життя змінилося через рак

Ми ставимо пацієнтів на перше місце та вкладаємо ресурси в розробку інноваційних терапевтичних рішень, які покращують життя пацієнтів. Ми дивимось вперед та приймаємо важливі рішення на довгострокові перспективи, покращуючи результати лікування.

Компанія Серв'є являється незалежною та управляється неприбутковим фондом. Саме тому, ми інвестуємо більше третини нашого науково-дослідницького бюджету в онкологію. Наші лікарські засоби для боротьби з раком доступні у більш ніж 50 країнах.

Товариство з обмеженою відповідальністю «Серв'є Україна». 04070, м. Київ, вул. Набережно-Хрещатицька, 41. Тел.: (044) 490-34-41. Для додаткової інформації відвідайте сайт: www.servier.ua. Copyright © 2020 ТОВ «Серв'є Україна». Усі права захищені. Інформація для професійної діяльності спеціалістів охорони здоров'я. 080006_C1_19/20

Епідеміологія

На початку 2021 р. були опубліковані нові глобальні статистичні дані щодо захворюваності та смертності від 36 типів раку у 185 країнах світу (GLOBOCAN, 2020). Згідно з отриманими даними, онкологічна патологія є провідною причиною смерті та бар'єром, який важко подолати, у продовженні тривалості життя населення більшості країн світу (H. Sung et al., 2021).

Якщо проаналізувати отримані статистичні дані щодо найпоширеніших типів раку (молочної залози, легені, простати, товстої кишки, печінки, прямої кишки, шийки матки, стравоходу, щитоподібної залози, сечового міхура), то кількість нових діагнозів істотно переважає кількість випадків смерті. Що ж стосується РПЗ, то за 2020 р. у світі було зафіксовано 495 773 нових випадки раку цієї локалізації (2,6% від усіх випадків раку різних локалізацій) та 466 003 випадки смерті від нього (4,7% від усіх летальних випадків унаслідок раку). Найбільше нових хворих зареєстровано в країнах Азії (233 701) та Європи (140 116; H. Sung et al., 2021). За прогнозами Американської асоціації з вивчення раку (AACR), до 2030 р. у структурі смертності від раку РПЗ і рак печінки посядуть друге та третє місця відповідно й випередять рак молочної, передміхурової залози та колоректальний рак. Нові досягнення у скринінгу, профілактиці та лікуванні онкологічних захворювань можуть вплинути на рівень захворюваності та/або смертності від раку, але для реалізації цієї мети необхідна тісна співпраця науковців і працівників системи охорони здоров'я (L. Rahib et al., 2014).

Відповідно до бюлетеня Національного канцер-реєстру України № 22 «Рак в Україні 2019-2020», загальна кількість випадків РПЗ склала 4527 (з них частка морфологічно підтверджених діагнозів – 35,9%, гісто-логічно підтверджених – 32,3%, без визначеного морфологічного типу – 17,3%), а випадків смерті від цього захворювання – 3430.

Діагностика РПЗ

Діагностувати РПЗ на ранній стадії складно. Зазвичай зміни лабораторних показників крові у пацієнтів з РПЗ є неспецифічними. У хворих із запущеними формами раку, у яких має місце втрата маси тіла, при лабораторному обстеженні можуть визначатися загальні ознаки мальнутриції (наприклад, гіпоальбумінемія).

При підозрі наявності РПЗ корисними лабораторними дослідженнями можуть бути розгорнутий загальний аналіз крові, печінкові проби (у пацієнтів з обструктивною жовтяницею спостерігається значне підвищення рівня білірубіну (кон'югованого та загального), лужної фосфатази, гамма-глутамілтранспептидази, меншою мірою – аспартатамінотрансферази та аланінаміно-трансферази), визначення рівня амілази та/або ліпази у сироватці крові, онкомаркерів (наприклад, у 75-85% випадків виявляють підвищення рівня СА 19-9, у 40-45% – СЕА).

Згідно з клінічними настановами Європейського товариства медичної онкології (ESMO), діагностична програма при РПЗ включає ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, ендоскопічну ультрасонографію, мультидетекторну комп'ютерну томографію (КТ) із контрастним підсиленням, магнітно-резонансну томографію (МРТ) у поєднанні з магнітно-резонансною холангіопанкреатографією для додаткової оцінки; ендоскопічну ретроградну холангіопанкреатографію (ЕРХПГ) для виключення обструкції жовчних шляхів, ЕРХПГ із стентуванням жовчних шляхів (при неможливості виконання операції). Слід зазначити, що ESMO не рекомендує застосування ПЕТ-КТ для діагностики РПЗ. Біопсія показана у випадках, коли результати візуалізаційних методів дослідження щодо ураження підшлункової залози є неоднозначними. Слід віддавати

Таблиця. Затверджені FDA опції паліативної та ад'ювантної терапії, які забезпечували переваги щодо виживаності пацієнтів із ПАПЗ

Рік (паліативна терапія)	Терапевтична опція	Вживаність, міс (паліативна терапія)	Перевага у виживаності, міс (ад'ювантна терапія)
1962	Фторурацил	4,41	11,0 та 20,0
1997 (H.A. Burris et al.)	Гемцитабін	4,41 та 5,65	20,2 та 22,8
2005 (M.J. Moore et al.)	Ерлотиніб + гемцитабін	5,91 та 6,24	Немає переваги
2011 (T. Conroy et al.)	FOLFIRINOX	6,8 та 11,15	35,0 та 54,4
2013 (D.D. Von Hoff et al.)	Наб-паклітаксел + гемцитабін	6,7 та 8,5	36,2 та 40,5*
2015 (A. Wang-Gillam et al.)	Ліпосомальний іринотекан	4,2 та 6,1	–
2019 (T. Golan et al.)	Олапариб	18,1 та 18,9*	–

ПАПЗ – протокова аденокарцинома підшлункової залози. Рік публікації стосується паліативного застосування хіміотерапії при пізніх стадіях ПАПЗ. *Дані, отримані з проміжного аналізу поточного клінічного дослідження.

перевагу виконанню біопсії під контролем ендоскопічної ультразвукографії над транскутанною біопсією. Біопсію метастазів можна проводити транскутанно під контролем ультразвукового дослідження або КТ чи під час ендоскопічної ультразвукографії (M. Duceux et al., 2015).

У клінічних настановах Національної онкологічної мережі США (NCCN) йдеться про те, що обстеження пацієнта з РПЗ має проводити мультидисциплінарна команда фахівців у медичній установі, у якій доступні високоякісні інструментальні методи дослідження, включаючи КТ та МРТ. Крім візуалізаційних методів дослідження та біопсії, NCCN рекомендує застосовувати лапароскопію пацієнтам, у яких рівень СА 19-9 ≥ 150 ОД/мл, має місце малооб'ємний асцит, пухлина локалізується в тілі підшлункової залози, є гранично резектабельною, розмір пухлини >3 см, лімфаденопатія в зоні спільної жовчної протоки.

Згідно з рекомендаціями NCCN, клініцистам слід розглянути можливість проведення аналізу зародкових ліній і молекулярного аналізу пухлини у пацієнтів із метастатичним РПЗ. Робоча група NCCN також наголошує на рекомендації виконати соматичне профілювання пухлини.

Затверджені та перспективні напрями терапії РПЗ

За останні 30 років рівень смертності при різних типах раку знизився, що пов'язано з покращенням скринінгу, зменшенням частоти куріння, значним прогресом у лікуванні раку. Однак таргетна та імунотерапія не забезпечують значних переваг для хворих із протоковою аденокарциномою підшлункової залози. Натомість деякий прогрес у лікуванні таких пацієнтів пов'язаний із застосуванням різних схем поліхіміотерапії (табл.). Перед схваленням комбінованих схем хіміотерапії для лікування запущених форм РПЗ близько 30 досліджень зазнали невдач. Було встановлено деякі переваги комбінованих схем терапії порівняно з монотерапією гемцитабіном (T. Conroy et al., 2011; D.D. Von Hoff et al., 2013).

Незважаючи на усі досягнення, виживаність пацієнтів із запущеними стадіями РПЗ залишається низькою. Тому існує нагальна потреба у розробленні нових підходів до лікування, які будуть спрямовані на різні аспекти біології пухлини. Малоімовірно, що нові схеми включатимуть додаткові хіміопрепарати через перетинання токсичності. Єдиним схваленим таргетним препаратом став олапариб, котрий демонструє неістотну перевагу щодо виживаності хворих (T. Golan et al., 2019).

Невтішні реалії лікування РПЗ порушують багато складних питань. Коли з'являться нові можливості у лікуванні РПЗ за межами хіміотерапії? Чи можна прискорити цей процес? Чому прогрес можливостей лікування раку мало торкнувся РПЗ?

Клінічні дослідження є важливим напрямом розвитку медичної науки, адже у них вивчають перспективні методи лікування різних хвороб. E.S. Katayama та співавт. (2020) зібрали поточні дослідження щодо РПЗ (430 інтервенційних досліджень) і продемонстрували спектр досліджуваних методів лікування таких хворих. Метою цієї роботи було зрозуміти, які методи терапії РПЗ зараз вивчаються, та скласти чіткіше уявлення про те, коли та які нові препарати стануть

доступними для лікування хворих із найагресивнішою формою раку. Виявилося, що на даний час дуже мало досліджень перебувають у пізній фазі, отже, до появи нових методів мине ще кілька років.

Процес розробки нових препаратів є дорогим і трудомістким. У дослідженні 2016 р. Центру вивчення лікарських засобів Тафтса підраховано, що середній час переходу нової сполуки зі стадії доклінічних досліджень до затвердження препарату FDA становить приблизно 8 років. За підрахунками DiMasi та співавт., лише 11% лікарських препаратів, які переходять на клінічну фазу тестування, потім схвалюються FDA (у сфері РПЗ ця цифра становить 3%). Кожна з цих фаз може коштувати десятки мільйонів доларів, а загальна вартість розробки препарату – перевищити 2 млрд доларів, якщо врахувати витрати на невдалі ліки (J.A. DiMasi et al., 2016; M. Hay et al., 2014; C.H. Wong et al., 2019).



У рамках міжнародного онкологічного онлайн-конгресу UPTODATE IN ONCOLOGY 2020 – АКТУАЛЬНЕ В ОНКОЛОГІЇ 2020 експерт МОЗ України за спеціальністю «Онкологія», завідувач кафедри онкології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», доктор медичних наук, професор Олексій Олексійович

Ковальов розповів про основні досягнення у лікуванні РПЗ.

– РПЗ – це хвороба, результати лікування якої залишаються незадовільними, а за рівнем виживаності пацієнтів захворювання посідає останнє місце. Підшлункова залоза є однією з п'яти основних локалізацій раку, при яких протягом останніх 20 років зберігається чітка тенденція до підвищення рівня смертності, а РПЗ є єдиним раком, від якого смертність продовжує зростати.

Факторами ризику розвитку РПЗ є вік >70 років, цукровий діабет, цукровий діабет *de novo*, ожиріння, шкідливі звички (вживання алкоголю, куріння, надмірна кількість червоного м'яса в раціоні та недостатня кількість овочів і фруктів), хронічний панкреатит, не-0 група крові. Близько 10% пацієнтів з РПЗ мають обтяжений сімейний анамнез щодо раку. Також виявлено зв'язок між розвитком РПЗ й онкогенними мутаціями BRCA2, BRCA1, PALB2, CDKN2A та поліморфізмом генів ABO, NR5A2, TERT, Pdx1, BCAR1, CTRB1, CTRB2, ZNRF3, LINC00673, ETTA1, TP63, SUGCT.

Одним із важливих факторів, які впливають на виживаність пацієнтів з РПЗ, є стадія хвороби на момент встановлення діагнозу. За даними Американського товариства раку (2013), 5-річна виживаність хворих з локальним РПЗ становить приблизно 25%, а з регіонарними та віддаленими метастазами – нижче 10 та 5% відповідно. Однак лише у 9% випадків РПЗ виявляють на стадії локального раку, у 27% – на стадії регіонарних метастазів, а у 53% – віддалених метастазів. На час встановлення діагнозу РПЗ уже є системним захворюванням. Після R0-резекції та ад'ювантної терапії 80% хворих мають рецидив, а близько 95% пацієнтів потребують паліативної терапії.

Для 1-ї лінії терапії при метастатичному РПЗ найперше почали використовувати гемцитабін. А.Н. Burris та співавт. (1997) показали, що гемцитабін збільшує виживаність пацієнтів з метастатичним РПЗ до 5,6 міс порівняно з 4,4 міс при застосуванні 5-фторурацилу. На той час різниця виживаності 1,2 міс вважалася великим успіхом у лікуванні хворих на метастатичний РПЗ. Відтоді було проведено низку досліджень, у яких порівнювали ефективність монотерапії гемцитабіном і комбінацій гемцитабіну з іншими препаратами чи комбінованими схемами без гемцитабіну. Найкращі результати були отримані у дослідженнях T. Conroy та співавт. (2011) і V. Hoff та співавт. (2013). У дослідженні V. Hoff та співавт. (2013) медіана виживаності хворих при застосуванні комбінації гемцитабіну з наб-паклітакселом (в Україні не зареєстрований) склала 8,7 міс порівняно з 6,7 міс при лікуванні лише гемцитабіном. У дослідженні T. Conroy та співавт. (2011) медіана виживаності у групах гемцитабіну та FOLFIRINOX (оксаліплатин, іринотекан, лейковорин і фторурацил) склала 6,8 та 11,2 міс відповідно. Вивчали також ефективність комбінації гемцитабіну з різними таргетними препаратами, однак вони не показували кращих результатів за монотерапію гемцитабіном. Винятком стало поєднання гемцитабіну з ерлотинібом, при застосуванні якого медіана виживаності лише на 0,5 міс була більшою, ніж при монотерапії гемцитабіном: 6,4 та 5,9 міс відповідно (M.J. Moore et al., 2007). Однак сьогодні ця комбінація не рекомендована у 1-й лінії терапії пацієнтів з метастатичним РПЗ.

У 2020 р. на конференції ESMO були розглянуті різні нові комбінації для лікування хворих на метастатичний РПЗ, зроблені перші кроки до створення молекулярної класифікації РПЗ. Серед досліджуваних препаратів виділяється наноліпосомальний іринотекан (деякі з зазначених препаратів не зареєстровані в Україні).

Іринотекан для лікування пацієнтів з метастатичним РПЗ використовують з 2011 р. у складі комбінованих схем FOLFIRINOX і FIRGEM (іринотекан, лейковорин, фторурацил та гемцитабін), які збільшують виживаність хворих на РПЗ. Іринотекан належить до проліків. Під дією ферменту карбоксилестерази утворюється в 1000 разів активніший метаболіт SN-38. Далі під дією уридиндифосфат-глюкуронілтрансферази-1A1 (UGT1A1) SN-38 інактивується з утворенням SN-38G.

У 1964 р. Геральд Весйман розпочав комерційне виробництво ліпосом, які мають очевидні фармакологічні переваги: хорошу біодоступність, спорідненість із клітинами та тканинами, здатність до накопичення в ішемізованих органах, відсутність токсичних чи небажаних імунних реакцій, біологічну дегідратацію в організмі за участю фізіологічних ферментів, контрольоване вивільнення діючої речовини з ліпосом і пролонговану дію (S.J. Rivancar et al., 2014). У цьому аспекті пегільований ліпосомальний іринотекан є перспективним терапевтичним інструментом для клініцистів.

В одній такій ліпосомі міститься 15 тис. молекул іринотекану. Препарат довго циркулює в крові (до 2 діб), не взаємодіє з клітинами крові, легко проникає у тканини з нещільним з'єднанням клітин (такими є пухлини). Механізм взаємодії терапевтичних ліпосом із клітиною реалізується за рахунок транссудації та інтерналізованого комплексу. При порівнянні неліпосомального іринотекану з ліпосомальним *in vitro/in vivo* були виявлені значні відмінності у тривалості циркуляції в плазмі крові (виведення іринотекану та його метаболіту SN-38 з кровотоку протягом 8 год при застосуванні неліпосомальної форми та >50 год – ліпосомальної форми), тривалості дії на пухлину (90% іринотекану у неліпосомальній формі виводиться з пухлини протягом 24 год, SN-38 – <48 год; іринотекан у ліпосомальній формі в концентрації 10000 нмоль/л та SN-38 перебуває в пухлині протягом 168 год; A.V. Kalra et al., 2014).

У рандомізованому дослідженні III фази NAPOLI-1 було встановлено покращення загальної виживаності хворих на метастатичний РПЗ, які разом із фторурацилом та фолієвою кислотою отримували наноліпосомальний іринотекан, порівняно з тими, хто отримував терапію без наноліпосомального іринотекану (6,1 та 4,2 міс відповідно; відношення ризиків 0,67; A. Wang-Gillam et al., 2016).

Підготувала Ілона Цюпа



Сучасна колопроктологія через призму місяця боротьби з колоректальним раком

Березень – місяць боротьби з колоректальним раком (КРР), який традиційно відзначають кожного року. У цей період активно проводять просвітницькі заходи для населення з метою зосередження уваги на проблемах, пов'язаних із КРР, провідних факторах ризику розвитку захворювання та на значенні скринінгових програм у ранній діагностиці онкопатології, що визначають тактику лікування й прогноз для пацієнтів. У фаховій спільноті організовують науково-практичні конференції, на яких провідні спеціалісти представляють оновлені дані доказової медицини, що стосуються ведення пацієнтів з КРР, діляться власним досвідом лікування таких хворих. З метою підвищення настороженості населення і лікарів різних спеціальностей щодо КРР за ініціатииви Української спілки клінічних онкологів та OncoHub 25-26 березня пройшла науково-практична конференція «Колоректальний рак». Провідні українські фахівці представили найновіші досягнення сучасної колопроктології, а також поділилися з учасниками заходу власним досвідом застосування новітніх методик. Перший день конференції був присвячений темі діагностики та медикаментозного лікування КРР, а другий – хірургічній тактиці ведення пацієнтів із цим захворюванням. На завершення заходу відбулася панельна дискусія за участю провідних вітчизняних хірургів-онкологів і спеціаліста з хіміотерапії щодо мультидисциплінарного підходу у лікуванні пацієнтів з метастатичним КРР.



З вітальним словом виступив головний лікар, онкохірург відділення онкоколопроктології Національного інституту раку (м. Київ), кандидат медичних наук Андрій Петрович Безносенко, який коротко повідомив програму конференції та побажав її учасникам плідної роботи та жвавих дискусій.

Згодом А.П. Безносенко розповів про тонкощі застосування стратегії watch and wait у лікуванні хворих на рак прямої кишки (РПК).

— Актуальність теми вивчення РПК зумовлена тим, що серед 1,4 млн нових випадків КРР у світі 30-40% припадає на РПК, який в Україні у 25% пацієнтів вперше діагностують на IV стадії. Стандартом лікування РПК є комбінована терапія: хіміо- та променева терапія (ПТ) у поєднанні з хірургічним втручанням. Застосування неоад'ювантної променевої терапії (НПТ) великими фракціями (5x5 Гр) у поєднанні з хірургічним лікуванням у наступні 48-72 год не зумовлює регресування пухлини, тоді як дрібнофракційна НПТ у разовій дозі 1,8 Гр (сумарна вогнищева доза 50,4 Гр) сприяє регресуванню злоякісного новоутворення. Післяопераційну ПТ сьогодні не включено у стандартні алгоритми лікування (Е. Castaldo, 2009; Y. Nishizawa, 2011; V. Valentini, 2014). Важливо досягти достатнього регресування пухлини після НПТ для подальшої можливості виконання сфінктерозберігаючої операції, що впливатиме на виживаність і якість життя пацієнтів.

Останнім часом науковці багато уваги приділяють стратегії watch and wait, яка була розроблена професором А. Habr-Gama та співавт. (2004). Вони опублікували дані про те, що у 29% пацієнтів, яким була проведена НПТ у сумарній вогнищевій дозі 50,4 Гр із подальшим тотальним мезоректальним висіченням (total mesorectal excision, TME) через 6-8 тижнів, спостерігалось повне патоморфологічне регресування (pathological complete regression, pCR) новоутворення. Крім того, авторка ставила запитання, чи може повна клінічна відповідь (clinical complete response, cCR) пухлини після НПТ бути контрольованою та безпечною для пацієнтів, проте остаточної відповіді на це питання сьогодні немає. J. Garcia-Aguilar та співавт. (2003) також наводять дані про те, що у пацієнтів, яким було призначено пролонгований курс НПТ із подальшою тотальною мезоректомією, не відмічалось жодного випадку смерті у віддалений період спостереження.

Згодом науковці почали аналізувати результати впливу ПТ на pCR та виживаність. За відповіддю на ПТ було виділено три основні групи пацієнтів: 1) хворі з pCR; 2) пацієнти з частковою клінічною відповіддю та наявністю залишкової пухлинної тканини після операції та 3) хворі, в яких не спостерігалась відповідь на терапію. А. Sercek та співавт. (2018) у 25% пацієнтів відмічали cCR після тотальної НПТ. Проте варто оцінювати cCR через 8-12 тижнів після останнього опромінення через те, що раніше повністю не реалізується ефект від ПТ. Для визначення cCR можна використовувати трансректальне ультразвукове дослідження (УЗД), інформативність якого складає 48-72% та залежить від досвіду лікаря, комп'ютерну томографію (КТ), що є неспецифічним методом оцінювання локального статусу та поширення РПК, позитронно-емісійну КТ і ректальну магнітно-резонансну томографію (МРТ), інформативність якої є найвищою та сягає >70%.

У 2015 р. М. Maas та співавт. опублікували дані про те, що для підтвердження cCR слід проводити пальцеве дослідження прямої кишки (ПК), ендоскопічне дослідження з біопсією (навіть з незміненої ділянки слизової оболонки ПК) та МРТ у T2-зваженому (T2 weighted, T2W) та дифузно-зваженому (diffusion-weighted, DW) режимах. Проте абсолютно валідованих методів підтвердження cCR чи pCR з вірогідністю більше ніж 95% немає.

Стратегія watch and wait викликає велику зацікавленість у клініцистів, проте слід пам'ятати, що нині немає чіткого протоколу спостереження за пацієнтами з cCR. Крім того, при веденні таких хворих за цією стратегією більшу увагу приділяють оцінюванню локального статусу, ніж лімфатичним вузлам і дистанційному метастазуванню. При виборі тактики watch and wait варто пам'ятати й про те, що рецидив пухлини після cCR може унеможливити радикальну резекцію пухлини чи збереження анального сфінктера, а це негативно впливатиме на виживаність пацієнтів. Крім того, клінічно окульті пухлинні клітини у цих хворих можуть стати джерелом розвитку метастазів.

Частота метастатичних резидуальних уражень лімфатичних вузлів після досягнення pCR у пацієнтів з РПК становить 2-9%. Таким чином, варто пам'ятати про те, що у пацієнтів, які пройшли НПТ та в яких немає пухлини в ПК, може бути резидуальна пухлина в лімфатичних вузлах, що у кожного п'ятого пацієнта через кожні 5 років призводить до локального рецидиву, який потребує лікування та зменшує загальну виживаність (С. J. Smith et al., 2018). Проведення оперативного втручання можливе тільки у 31% хворих із рецидивами порівняно з групою пацієнтів після НПТ (А. Habr-Gama et al., 2014), тобто після прогресування захворювання залишається група пацієнтів, які будуть отримувати хіміотерапію чи паліативну терапію без можливості застосування радикальних методів.

У 2021 р. Національна онкологічна мережа США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) вперше ввела стратегію watch and wait в стандарти лікування як альтернативу оперативному втручання за умови її впровадження у клініках з достатнім рівнем підготовки мультидисциплінарної команди за участю хірурга, радіолога, спеціаліста з МРТ, ендоскопіста, морфолога, онколога. Слід також обговорити застосування цієї стратегії з пацієнтом та його родичами для зваження всіх ризиків консервативного ведення хворих. Пацієнти повинні отримати повну неоад'ювантну терапію (ПТ та хіміотерапію). Через 8-12 тижнів після останньої дози опромінення оцінюють регресування пухлини за допомогою МРТ, ендоскопії та пальцевого дослідження. Згідно з цією стратегією, пацієнт має чітко дотримуватися протоколу спостереження, при цьому йому не слід пропускати плановий візит для обстеження, оскільки це може призвести до подальшого виявлення локального нерезектабельного рецидиву чи дистанційного метастазування, коли оперативні методи лікування будуть малоефективними.

Таким чином, стратегія watch and wait у майбутньому може бути впроваджена і в Україні, але не зараз, оскільки вона потребує залучення мультидисциплінарної команди спеціалістів, що не завжди можливо в умовах лікувального закладу. Цей метод є альтернативою хірургічному втручання у пацієнтів із високим хірургічним ризиком, метастазами та cCR. Тобто сьогодні пацієнти з cCR можуть відмовитися від хірургічного лікування тільки за умови участі у проспективних дослідженнях з вивчення стратегії watch and wait.



З доповіддю «Сучасні стандарти та методи підвищення якості дослідження у пацієнтів із підозрою на новоутворення товстої кишки» виступив завідувач ендоскопічного відділення Гастроцентру Olmed Сергій Петрович Полішук.

— Згідно з настановами Європейської асоціації гастроінтестинальної ендоскопії (European Society of Gastrointestinal Endoscopy, ESGE, 2017), виділено перелік ключових індикаторів якості проведення колоноскопії. Повноцінна підготовка пацієнта до скринінгового обстеження впливає на якість колоноскопії та можливість виконання тотальної колоноскопії, а неякісна – подовжує тривалість дослідження на 25%. При цьому кількість виявлених поліпів знижується на 50%, а 96% пацієнтів потребують повторного обстеження наступного року (S.B. Menees et al., 2013).

На якість підготовки пацієнта можуть вплинути такі фактори, як наявність хронічного запору, цукрового діабету, ожиріння, попередні оперативні втручання на органах черевної порожнини, неналежна попередня підготовка до колоноскопії, використання проносних засобів і низька медична обізнаність та мотивація у хворого. У рекомендаціях ESGE (2019) прописано, що за 1 день до дослідження пацієнт має дотримуватися спеціальної дієти. Хворому рекомендують прийом симетикону та процедуру підготовки у два етапи (застосування діагностичного препарату ввечері й уранці перед дослідженням). Колоноскопію слід проводити не раніше ніж за 2 та не пізніше ніж за 5 год після останнього прийому лікарського засобу.

Для обстеження товстої кишки можна використовувати як препарати на основі велико- чи малооб'ємних розчинів поліетиленгліколю (ПЕГ), так і інші не-ПЕГ засоби. Процедура має тривати мінімум 30 хв, а у пацієнта з позитивним результатом тесту на приховану кров – 45 хв. Показник якості проведення колоноскопії включає частоту інтубації купола сліпої кишки, яка повинна сягати ≥95%.

При заповненні протоколу ендоскопічного дослідження потрібно вказувати виробника та модель колоноскопа, показання до ендоскопії, якість підготовки до процедури, рівень інтубації товстої кишки (у разі недосягнення купола сліпої кишки слід вказати причину), час виведення колоноскопа із купола сліпої кишки, локалізацію та розміри новоутворення, опис морфологічної будови (за Паризькою класифікацією), опис ямкового малюнка (за класифікацією S. Kudo), ендоскопічний діагноз кожного новоутворення та дії, застосовані щодо кожного з них, успіх та ускладнення після видалення новоутворень.

Для підвищення якості ендоскопічного дослідження варто постійно аналізувати показник виявлених аденом (adenoma detection rate, ADR) у всіх пацієнтів віком старше 50 років, направлених на колоноскопію. Якщо ADR складає ≥25%, то це означає, що дослідження проводиться якісно, а ризик інтервального раку в цьому випадку мінімальний. На жаль, в Україні тільки окремі спеціалісти використовують цей показник. З метою підвищення рівня ADR слід покращити якість підготовки пацієнта, постійно вдосконалювати свої навички шляхом проходження додаткового навчання, за можливості використовувати додаткові девайси та ендоскоп із високою роздільною здатністю.

Іншим індикатором якості ендоскопічного дослідження є застосування відповідної техніки поліпектомії, враховуючи розміри новоутворення. Якщо величина поліпа до 3 мм, можна застосовувати холодні біопсійні щипці, ≤5 чи 6-9 мм – холодну петльову поліпектомію, 10-19 мм – гарячу петльову поліпектомію у поєднанні з ін'єкцією чи без, а якщо розмір новоутворення >20 мм – ендоскопічну резекцію. При ідентифікації новоутворення невеликих розмірів з інвазивним ростом за ямковим чи судинним малюнком рекомендовано провести тільки біопсію та колоноскопичне татуювання для полегшення лікарям-хірургам виявлення місця новоутворення під час подальшого оперативного втручання. Кількість зразків біопсійного матеріалу з пухлини має складати не менше 6.

Про якість колоноскопії також свідчить і частота ускладнень – не більше 0,5% в 7-денний термін після процедури. Варто також проводити опитування пацієнтів після процедури та надавати відповідні рекомендації щодо потреби у проведенні наступної колоноскопії.

Спільну доповідь, присвячену МРТ як золотому стандарту доопераційного обстеження пацієнта з новоутвореннями ПК, представили **лікар-радіолог відділу променевої діагностики Національного інституту раку (м. Київ) Олександр Володимирович Ганіч** та **лікар-рентгенолог медичного центру «Омега-Київ» Наталія Володимирівна Дереш**.



О.В. Ганіч зробив акцент на стадіюванні та рестадіюванні РПК.

– Згідно з останніми настановами NCCN (2021), для діагностики новоутворень у ділянці ПК слід надавати перевагу МРТ малого таза з внутрішньовенним контрастуванням або без нього. Ендопротектальне УЗД потрібно проводити за наявності протипоказань до МРТ чи виявленні поверхневих новоутворень нижньоампулярного відділу ПК.

Кожен із пунктів стандартизованого протоколу опису МРТ важливий, оскільки є прогностичним фактором перебігу захворювання в цілому. Перший пункт – місце локалізації пухлини – нижній, середній чи верхньоампулярний відділ ПК. Варто зазначити відстань від нижнього краю пухлини до аноректального згину та зовнішнього анального отвору. Слід вказати категорію Т за класифікацією TNM (на МРТ чітко візуалізуються всі шари стінки кишки, мезоректальна жирова клітковина та мезоректальна фасція). При інвазії мезоректальної жирової клітковини на глибину ≥5 мм прогноз гірший, що свідчить про потребу інтенсивнішого лікування у передопераційний період.

У протоколі варто зазначити залучення мезоректальної фасції, яка в нижньоампулярному відділі ПК циркулярно охоплює мезоректальну жирову клітковину, на рівні середньо- та верхньоампулярного відділів ПК – передній і передньобічний контури ПК. Часто радіологи плутають вісцеральну очеревину кишки з мезоректальною фасцією, що може призвести до помилок у лікуванні.

Потрібно вказати у протоколі про залучення в процес дублікації очеревини та провести N-стадіювання, для

якого використовують критерії розміру та морфологічні критерії. Проте, згідно з даними J. Brown (2018), при застосуванні тільки критерію розміру гіпердіагностика становить 37%, тоді як при використанні морфологічних критеріїв оцінка є точнішою.

В. Markl та співавт. (2012) наводять дані про те, що збільшення лімфатичних вузлів та їх кількості є позитивним прогностичним фактором, оскільки свідчить про захист організму від поширення процесу. При встановленні інвазії мезоректальних вен пацієнта слід вести як хворого з IV стадією, призначаючи агресивну неоад'ювантну терапію (ПТ + хіміотерапія). Лікарю-радіологу потрібно також чітко диференціювати екстранодальні пухлинні депозити від лімфатичних вузлів мезоректуму, які можуть стати причиною рецидиву захворювання. Варто також вказати й ураження пухлиною сфінктерного апарату (залучення внутрішнього, зовнішнього сфінктерів, леваторів).



Н.В. Дереш зосередила увагу на пункті 12 стандартизованого протоколу опису МРТ – оцінюванні ефекту неоад'ювантної терапії.

– Після первинної МРТ слід виділити групи пацієнтів, яких необхідно направити на оперативне втручання або на неоад'ювантну терапію. Наступну МРТ слід провести через 4-6 тижнів, а при проходженні пацієнтом ПТ – до 12 тижнів для виключення хибних інтерпретацій ПТ. Якщо у пацієнта спостерігається добра відповідь на ПТ, йому виконують оперативне втручання зі збереженням сфінктерного апарату чи застосовують стратегію watch and wait або призначають подальше специфічне лікування.

Сьогодні регресування пухлини оцінюють з використанням модифікованої 5-бальної шкали (Magnetic resonance tumor regression grade, MR-TRG), де 1 бал – наявність повної радіологічної відповіді, а 5 – її відсутність у базовій T2W-послідовності. Для оцінювання відповіді на лікування слід проводити МРТ до його початку та після терапії. Проте при аналізі за шкалою MR-TGR, яка ґрунтується тільки на T2W-зображеннях, виникають труднощі щодо диференційної діагностики променевого фіброзу від залишкової життєздатної пухлини та десмопластичної реакції від фіброзної тракції, що може виникати у процесі лікування.

Для оцінювання життєздатності пухлини, рецидиву у рубцях і зонах операції використовують DWI-послідовність, високий сигнал якої відображає високу клітинність пухлини, що характерна для злоякісних новоутворень. Тому сьогодні рекомендують включати не тільки T2W, але й DWI-послідовність, що дає змогу точніше оцінити результати лікування. Слід пам'ятати й про артефакти сприйнятливості, які виникають на DWI-зображеннях через наявність газу в кишці, що залежить від попередньої підготовки пацієнта.

Виникають також труднощі оцінювання муцинозної пухлини, оскільки не завжди можна відрізнити колоїдну дегенерацію в немучинозній пухлині та первинно

муцинозну пухлину. У цьому випадку шкалу MR-TGR не використовують. Сьогодні рекомендують застосовувати модифіковані шкали з визначенням площі муцинозних озерець і в деяких випадках контрастне підсилення для покращення якості діагностики.



Про значення трансректальних ендоскопічних хірургічних втручань у ректальній хірургії розповів **заступник головного лікаря з хірургічної частини Національного інституту раку (м. Київ), доктор медичних наук Анатолій Анатолійович Шудрак**.

– Основними показаннями до проведення трансректальних ендоскопічних втручань у пацієнтів з новоутворенням ПК є наявність доброякісного новоутворення у ПК чи ранній РПК. Головним завданням хірургічного втручання у цій ситуації є видалення єдиним блоком у межах підслизового шару доброякісного новоутворення зі збереженням його цілості, не виходячи за межі стінки ПК. Перед початком дисекції новоутворення необхідно провести маркування здорових тканин і гідропрепарування з додаванням невеликої кількості вазоконстриктора для зменшення притоку крові в новоутворення та ймовірності виникнення кровотечі. Під час хірургічного втручання слід додатково застосовувати УЗД-дисектор, оскільки наявність фіброзних змін підслизового шару часто ускладнює процедуру дисекції.

Згідно з визначенням EAES, ранній РПК – прогностично сприятлива форма РПК, яка може бути безпечно видалена за допомогою трансанальних втручань (трансанальної ендоскопічної мікрохірургії (transanal endoscopic microsurgery, TEM), трансанальної малоінвазивної хірургії (transanal minimally invasive surgery), трансанальної ендоскопічної операції (transanal endoscopic operations) зі збереженням органа та обмеженим ризиком рецидиву після локального висічення.

За даними NCCN (2021), оперативне втручання TEM є стандартом при новоутвореннях cT1cN0. Після видалення пухлини через задній прохід і підтвердження T1 подальші дії лікаря зводяться до оцінювання ступеня ризику (високого чи низького). Факторами низького ризику є глибина інвазії пухлини не більше pT1sm2, ступінь диференціації G1-G2, латеральний край резекції >1 см. До факторів високого ризику належать позитивний край резекції, лімфоваскулярна інвазія, ступінь диференціації G3 та глибина інвазії pT1sm3 і більше. При пухлинах високого ризику T1 рекомендують оперативне втручання чи хіміопроменеву терапію.

Первинно трансанальна ендоскопічна операція завжди є діагностичною, проте при отриманні чітких даних про ранній РПК оперативне втручання стає лікувальним. Оптимальними кандидатами на процедуру є пацієнти, які пройшли ретельну клініко-радіологічну селекцію. Онкологічна тактика в Національному інституті раку при ранньому РПК полягає в проведенні радикального оперативного втручання при встановленні pT0, pTis, pTqsm1-2; G1-2; R0.

На завершення відбулася жвава дискусія на тему «Мультидисциплінарний підхід в лікуванні метастатичного КРР» за участю **хірурга-онколога відділення пухлин печінки, підшлункової залози та онковаскулярної хірургії Національного інституту раку В'ячеслава Ігоревича Копецького**, **провідного наукового співробітника відділення пухлин органів черевної порожнини Національного інституту раку, доктора медичних наук Костянтина Володимировича Копчака**, **заступника головного лікаря з хірургічної частини Національного інституту раку, доктора медичних наук Анатолія Анатолійовича Шудрака** та **завідувачки відділення онкології Національного інституту хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова (м. Київ) Юлії Ігорівни Зайвелевої**.



Дискусія розпочалася з визначення поняття «синхронні колопротектальні метастази», оскільки окремі науковці їх трактують як метастази, виявлені раніше чи на момент діагностики первинної пухлини, а інші – як ті, що виникли протягом 3 міс після лікування первинної пухлини. **К.В. Копчак** та **А.А. Шудрак** зазначили, що метастази, виявлені через 3 міс після лікування, є синхронними, проте на момент діагностики первинної пухлини вони залишалися субклінічними, що в цілому не відобразилося б на тактиці лікування хворих.

У рамках дискусії проведено розбір клінічних сценаріїв для вибору оптимальної в плані прогнозу тактики лікування у кожному з випадків. Перший клінічний сценарій включав ведення пацієнта з безсимптомною пухлиною правої половини ободової кишки та солітарним вогнищем у печінці. **К.В. Копчак** зазначив, що у цьому випадку можна розглянути проведення правобічної



геміколектомії з резекцією метастазів, проте слід розбирати клінічну ситуацію у рамках мультидисциплінарного підходу. **Ю.І. Зайвелева** погодилася з такою думкою, а також порекомендувала одномоментне видалення первинного вогнища та видалених метастазів без попередньої неоад'ювантної терапії.

Наступна клінічна ситуація стосувалася пацієнта з нерезектабельним КРР та наявністю безсимптомної первинної пухлини. **Ю.І. Зайвелева** наголосила на важливості уточнення даних про те, чи є ці метастази умовно резектабельними, чи в принципі нерезектабельними, оскільки у практиці були випадки переходу нерезектабельних метастазів у резектабельні після неоад'ювантної терапії, що дозволило згодом провести хірургічне втручання. У післяопераційний період слід віддати перевагу застосуванню таргетних препаратів.

Після цього експерти обговорювали вибір найбільш прогностично сприятливої тактики у пацієнта з резектабельною симптомною пухлиною та ендоскопічно підтвердженою кровотечею з неї і резектабельними метастазами. **А.А. Шудрак** наголосив на тому, що хірургічне втручання у такого хворого залежатиме від його загального стану та ступеня ураження печінки. **К.В. Копчак** додав, що у цьому випадку слід розглянути двоетапну резекцію.

Фхівці одностайно підтвердили важливість використання мультидисциплінарного підходу у складних клінічних ситуаціях, що допоможе обрати оптимальну тактику лікування, яка вплине на тривалість та якість життя хворих на КРР.



Два насичені дні науково-практичного заходу, присвяченого підвищенню обізнаності щодо КРР, стали для його учасників джерелом професійного вдосконалення у складних питаннях діагностики та лікування КРР.

Підготувала **Ірина Неміш**



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

НАЙВАЖЛИВІШЕ — ЦЕ СИЛА

НОВІ ДАНІ

KISQALI — інгібітор CDK4/6 з трьома показаннями до ТЕРАПІЇ ПЕРШОЇ ЛІНІЇ, що підтверджують дані ТРЬОХ ДОСЛІДЖЕНЬ ІІІ ФАЗИ*

НОВЕ ПОКАЗАННЯ

ПРЕМЕНОПАУЗА

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

НОВЕ ПОКАЗАННЯ

ПОСТМЕНОПАУЗА

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

ПОСТМЕНОПАУЗА

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

KISQALI (KISQALI)

Склад: діюча речовина: ribociclib; 1 таблетка містить рибоциклібу сульфат, що еквівалентно рибоциклібу 200 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Інгібітори протейнінази. Код АТХ L01X E42. **Клінічні характеристики. Показання.** Кіскалі показаний у комбінації з інгібітором ароматази або фулвестрантом для лікування жінок з місцевопоширеним 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 перменопаузі або перименопаузі ендокринну терапію слід проводити у комбінації з агоністом лютеїнізуючого гормону рилізінг-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. **Поводження інтервалу QT.** Не рекомендується застосовувати препарат Кіскалі у комбінації з тамоксифеном. Перед початком лікування слід провести ЕКГ. **Тяжкі шкірні реакції.** Повідомлялося про токсичний епідермальний некроліз. Рибоцикліб може взаємодіяти з лікарськими засобами, які метаболізуються за участю CYP3A4, що може призвести до підвищення концентрації субстратів CYP3A4 у сироватці крові. Жінкам репродуктивного віку слід рекомендувати використовувати ефективні методи контрацепції протягом лікування препаратом Кіскалі та щонайменше 21 день після отримання останньої дози препарату. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Препарат Кіскалі не рекомендується застосовувати у період вагітності та жінкам репродуктивного віку, які не використовують засоби контрацепції.

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

Термін придатності. 3 роки. **Упаковка. 1.** По 21 таблетці у блістері, по 3 блістери у картонній коробці. **2.** По 21 таблетці у блістері, по 3 блістери у картонній коробці, по 3 коробки у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Важливо.** Інформація представлена у скороченому вигляді, перед призначенням лікарського засобу слід ознайомитись із **повною Інструкцією для медичного застосування препарату КІСКАЛІ. Реєстраційне посвідчення** № UA/18157/01/01. Наказ МОЗ України № 1910 від 19.08.2020.

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

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

* **MONALEESA-7:** Під час лікування якість життя зберігалася від початку лікування до 17-го циклу в обох групах; у циклах 18-28 у групі КІСКАЛІ® зазначали покращення якості життя без попередньої ГТ, у групі плацебо — погіршення. Істотних розбіжностей медіани ЧДП загального стану здоров'я / якості життя на >10% не зазначали (BP = 0,795 (95% ДІ: 0,561-1,028)). Під час прогресування захворювання або завершення лікування загальна якість життя без попередньої ГТ погіршилася в обох групах.

MONALEESA-3: **Перша лінія терапії** (de novo або прогресування > 12 міс після завершення (нео)ад'ювантної ГТ). **Друга лінія терапії** (1 попередня лінія ГТ для лікування мРМЗ) і **застосування в пацієнтів із рецидивом на фоні ад'ювантної терапії** (прогресування <12 міс без ГТ для лікування мРМЗ). Під час лікування якість життя зберігалася від початку лікування та була подібною в обох групах. Істотних розбіжностей медіани ЧДП загального стану здоров'я / якості життя на >10% не зазначали (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 зазначали (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 лише для використання медичними та фармацевтичними працівниками. Інформація підлягає розповсюдженню на медичних чи фармацевтичних виставках, семінарах, конференціях та інших заходах чи прямій передачі медичним і фармацевтичним працівникам. Розповсюдження інформації будь-яким іншим чином, який відкриває доступ до неї невизначеного кола осіб, заборонене. Матеріал підготовлено відповідно до вимог локального законодавства, а також внутрішньої політики та процедур групи компаній «Новартис». 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 «Новартис 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.

Гормоночутливий рак грудної залози у молодих жінок — тактика лікування

Рак грудної залози (РГЗ) є найпоширенішим онкологічним захворюванням у жінок у світі. Зокрема, за 2018 р. було виявлено 2,1 млн нових випадків РГЗ. Естроген-рецепторпозитивний (ER+) люмінальний РГЗ є другою за частотою причиною смерті молодих жінок від онкологічних захворювань (GLOBOCAN, 2019). Поширеність РГЗ у жінок віком до 40 років сягає 6,5%, тоді як у молодших 30 років – 0,6%. Оскільки ризик розвитку РГЗ у жінок молодого віку є занадто низьким для того, щоб запроваджувати програми скринінгу в цій віковій групі, часто РГЗ виявляють вже на пізніх стадіях (W. Han et al., 2010). Особливостями РГЗ у молодих жінок є високий ризик і швидкий розвиток місцевого рецидиву, високий ризик смерті після локального рецидиву, розвитку раку другої молочної залози та складний взаємозв'язок між ендокринною й імунною системами. Крім цього, молоді жінки більшою мірою страждають не лише фізично, а й емоційно, рідше дотримуються режиму ендокринної терапії. Під час лікування РГЗ у молодих жінок необхідно враховувати їх спосіб життя та потенційні проблеми із фертильністю.



У рамках вебінару, присвяченого гормоночутливому РГЗ у молодих жінок, експерт МОЗ України за спеціальністю «Онкологія», завідувач кафедри онкології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», доктор медичних наук, професор Олексій Олексійович Ковальов розповів про сучасні можливості лікування пацієнток з ER+/HER2- РГЗ у пременопаузі.

— ER+ РГЗ є хронічним рецидивуючим захворюванням із найбільшим ризиком розвитку рецидиву у перші 5 років, який, втім, в окремих пацієнток зберігається і впродовж 20 років. Імовірність рецидиву та в подальшому смерті складає приблизно 5-10% у хворих із I стадією, 15-20% — II стадією та 50% — із III стадією раку. У 5-10% повторно діагностованих випадків метастатичного РГЗ (mРГЗ) має місце захворювання *de novo*.

Відомою є імуногістохімічна гетерогенність РГЗ. Зокрема, найчастіше, а саме у 80% випадків, зустрічається ER+ РГЗ, у 60% випадків — ER+ та прогестеронпозитивний (PG+), у 13% — ER+/PG-, а близько 2% становить ER-/PG+ РГЗ, хоча існування такої комбінації є суперечливим та потребує додаткового вивчення.

РГЗ — гетерогенна пухлина з молекулярно-генетичної точки зору, що було продемонстровано Charles M. Perou та співавт., які у 2000 р. запропонували першу молекулярно-генетичну класифікацію РГЗ. Окрім цього, у ході прогресування ER+ РГЗ може змінювати свої біологічні характеристики.

Клінічний випадок

Пацієнтка 59 років. Діагноз: ER+/HER2- рак грудної залози.

Через 2 роки після встановлення діагнозу було виявлено новоутворення в лівій легені. Обстеження дало змогу визначити такі характеристики пухлини: ER-/HER2-/хромогранін +. Встановлено діагноз карциноїд. Ще через 1 рік виявлено множинне ураження печінки метастазами РГЗ, при цьому

тканина пухлини мала такі характеристики: ER-/хромогранін -/HER2+++ (T. Foukalis et al., 2012).

Отже, нестабільність рецепторів РГЗ при його прогресуванні потребує проведення повторних біопсій пухлини та унеможливує використання архівних матеріалів для прийняття клінічних рішень.

Актуальною проблемою залишається розвиток гормонорезистентності у пацієнток з РГЗ. Виділяють первинну (прогресування впродовж перших 2 років ад'ювантної гормонотерапії (АГ) або впродовж перших 6 міс гормонотерапії 1-ї лінії з приводу мРГЗ) та вторинну (прогресування через 2 роки після АГ або після 12 міс гормонотерапії 1-ї лінії з приводу мРГЗ) резистентність ER+ РГЗ (F. Cardoso et al., 2020).

Причини гормонорезистентності ER+ РГЗ є різними. Важливо розрізняти резистентність до окремого препарату (може розвиватися при розладах метаболізму естрогену, модифікації стероїдних рецепторів, порушенні фосфорилування та низькій експресії ER тощо) від істинної резистентності, яка виникає при порушенні регуляції клітинного циклу.

У нормі клітина має обмежену кількість клітинних циклів. Порушення ліміту поділу (ліміту Хейфліка) є однією з 10 ознак ракової клітини (D. Hanahan, R.A. Weinberg, 2011). Ключову роль в управлінні поділом клітини відіграє особливий клас білків — цикліни. Цикліни активуються факторами росту й естрогенами, утворюють комплекси з цикліназалежними кінзамами (CDK4 і CDK6) та активують їх. Активований комплекс циклін D1/CDK 4/6 фосфорилує білок Rb (супресор), що стимулює прогресію клітинного циклу та перехід клітини із фази G1 у фазу S. Висока експресія генів циклінів характерна для багатьох видів раку (L. Hartwell, T. Hunt, P. Nurse, 2001). Мутації або ампліфікації «стартового» гена призводять до надмірної експресії білка цикліну D1, що прискорює прогресію клітинного циклу та поділ клітини. Тому цикліни стали мішенню для протипухлинної терапії (C. Bai et al., 1994). Так, механізм дії інгібіторів CDK 4/6 (iCDK 4/6) полягає

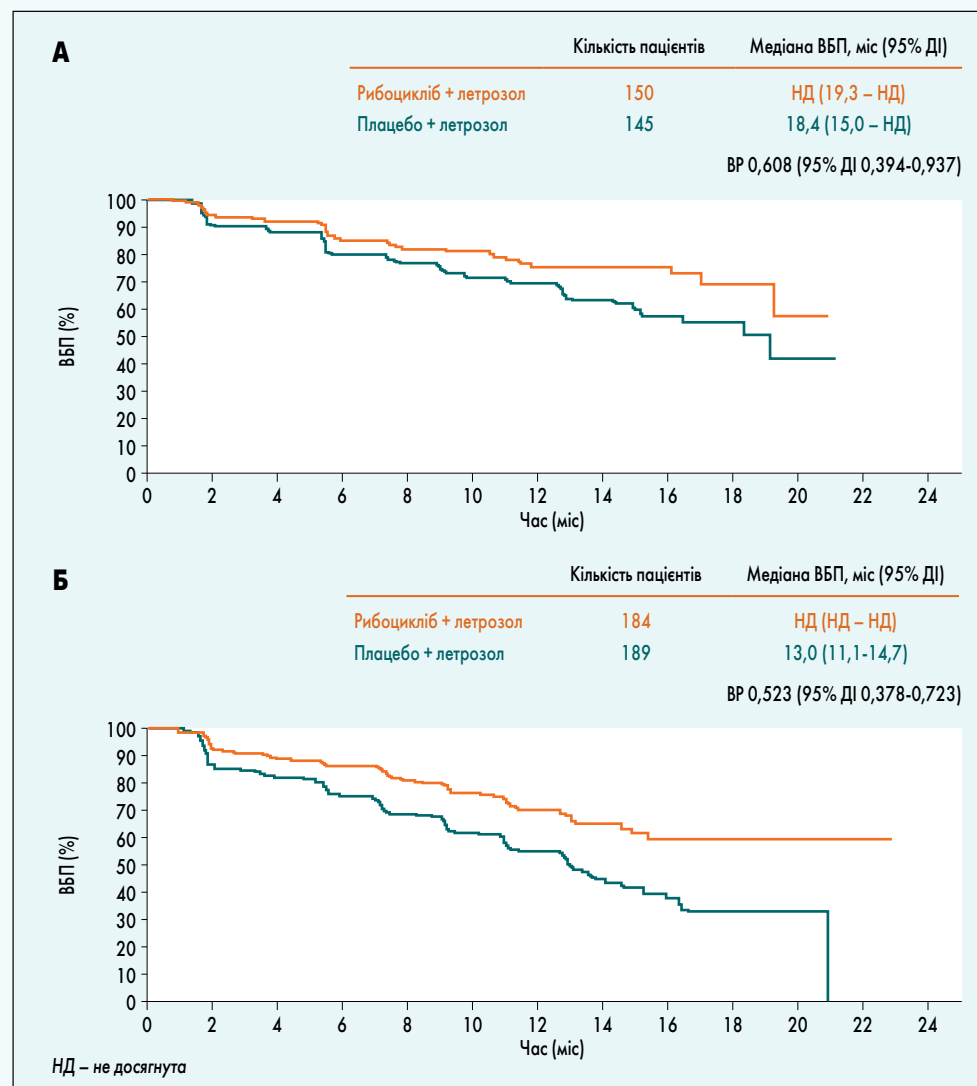


Рис. 2. Розрахунок ВБП за методом Каплана – Маєра у групах хворих віком ≥65 років (А) та ≤65 років (Б)

у зупинці клітини у фазі G1, інгібуванні Rb, епітеліально-мезенхімального переходу та проліферації, модуляції імунної системи (за рахунок продукції інтерферону ІІІ, зниження проліферації Treg та стимуляції проліферації NK), а також синергічній протипухлинній активності з інгібіторами фосфоїнозитид 3-кінази (PI3K; D. Fry, P. Toogood, 2014).

Історично для лікування мРГЗ ER+/HER2- використовували антиестрогени й інгібітори ароматази, а медіана виживаності таких пацієнтів у ХХ столітті становила від 16 до 20 міс. Поворотним моментом у лікуванні мРГЗ стало впровадження інгібіторів CDK 4/6 та mTOR, яке різко збільшило виживаність хворих і зумовило необхідність перегляду алгоритмів лікування ER+ РГЗ.

У дослідженні MONALEESA-2, яке включало 668 раніше не лікованих пацієнток у постменопаузі із ER+/HER2- РГЗ, порівнювали застосування комбінації рибоциклібу у дозі 600 мг/добу та летрозолу у дозі 2,5 мг/добу із монотерапією летрозолом 2,5 мг/добу (летрозол + плацебо). Згідно з отриманими результатами, додавання рибоциклібу дозволило збільшити виживаність без прогресування (ВБП) до 25,3 міс, в той час як у контрольній групі цей показник дорівнював 16 міс (рис. 1; G.N. Hortobagyi et al., 2018). Медіана загальної виживаності (ЗВ) сягала 33 міс у групі плацебо +

летрозол, а у групі рибоциклібу досягнуто не була. Варто зауважити, що ефективність рибоциклібу не залежала від локалізації метастазів і віку хворих (рис. 2А, Б; G.S. Sonke et al., 2018).

Наступним стало дослідження ІІІ фази MONALEESA-3. У ньому оцінювали ефективність рибоциклібу 600 мг/добу у поєднанні з фулвестрантом 500 мг у жінок у постменопаузі та чоловіків із ER+/HER2- РГЗ, які раніше не отримували або пройшли не більше одного курсу ендокринної терапії (ЕТ). Першу лінію лікування призначали пацієнтам із рецидивом через >12 міс після завершення ад'ювантної ендокринної терапії (АЕТ) або із РГЗ ІV стадії без попередньої ЕТ, а 2-гу — особам із рецидивом через >12 міс після завершення АЕТ, або із рецидивом через >12 міс після АЕТ із наступною 1-ю лінією ЕТ з приводу поширеної стадії, або РГЗ ІV стадії з прогресуванням після 1-ї лінії ЕТ (антиестрогени/інгібітори ароматази). Загалом було включено та рандомізовано на 2 групи (у співвідношенні 2:1) 726 пацієнтів. Особливістю цього дослідження було включення жінок у пременопаузі та чоловіків (вік хворих варіював від 31 до 89 років).

Згідно з отриманими результатами, ВБП значно покращилась у пацієнтів, які отримували рибоцикліб з фулвестрантом,

Продовження на стор. 36.

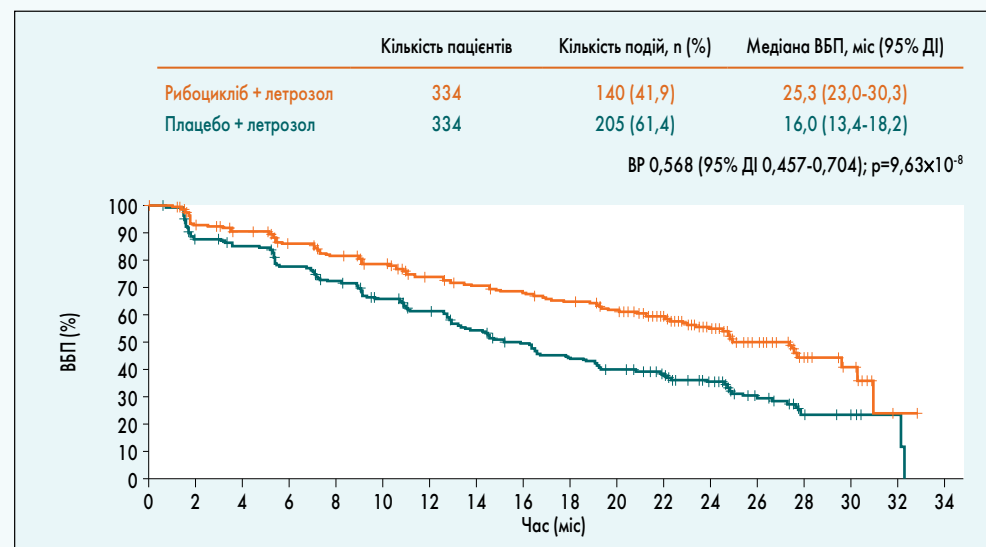


Рис. 1. Розрахунок ВБП за оцінкою дослідника за методом Каплана – Маєра

Гормоночутливий рак грудної залози у молодих жінок — тактика лікування

Продовження. Початок на стор. 35.

порівняно з контрольною групою: медіана ВБП складала 20,5 та 12,8 міс відповідно (відносний ризик — ВР — 0,593; 95% довірчий інтервал — ДІ — 0,480-0,732; $p < 0,001$; рис. 3А). Аналогічні результати отримані при оцінюванні ефективності терапії у підгрупах. Так, у пацієнтів, яким проводили 1-шу лінію терапії, медіана ВБП становила 33,6 міс (95% ДІ 27,1-41,3) у групі рибосиклібу та 19,2 міс (95% ДІ 14,9-23,6) у групі плацебо (рис. 3Б). Покращення ВБП вдалося досягти й у хворих із раннім рецидивом та тих, які отримували 2-гу лінію лікування (рис. 3В; D.J. Slamon et al., 2019).

Застосування рибосиклібу з фулвестрантом дозволило збільшити ЗВ пацієнтів, про що свідчило зменшення ризику смерті на 28% (ВР 0,72; 95% ДІ 0,57-0,92; $p = 0,00455$) порівняно з контрольною групою. ЗВ через 42 міс становила 57,8% (95% ДІ 52,0-63,2) у групі рибосиклібу та 45,9% (95% ДІ 36,9-54,5) у групі плацебо (рис. 4А). ЗВ при застосуванні рибосиклібу у 1-й лінії терапії досягнута не була, у 2-й сягала 40,2 міс, тоді як у групі

плацебо медіана ЗВ складала 45,1 та 32,5 міс відповідно (рис. 4Б, В).

При оцінюванні профілю безпеки найчастішими побічними реакціями 3-4 ступеня при застосуванні рибосиклібу були нейтропенія, подовження інтервалу $Q-T$ та гепатотоксичність. Враховуючи можливий розвиток подовження інтервалу $Q-T$ при призначенні рибосиклібу, було запропоновано забезпечувати пацієнтів портативними апаратами ЕКГ для можливості самостійного його моніторингу. Варто зауважити, що ефективність рибосиклібу не знижувалась при редукції дози.

Згідно з рекомендаціями Національної онкологічної мережі США (2020), комбінація рибосиклібу з інгібіторами ароматази та рибосиклібу з фулвестрантом є пріоритетними режимами 1-ї лінії лікування ER+/HER2- РГЗ. Інгібітори CDK 4/6 у комбінації з інгібіторами ароматази/фулвестрантом застосовують при мРГЗ *de novo*, первинній чи вторинній

Отже, завдяки покращенню ЗВ, ВБП і якості життя хворих, іCDK 4/6 у поєднанні з ЕТ є стандартом лікування пацієнтів з ER+/HER2- РГЗ. Інгібітори CDK 4/6 у комбінації з інгібіторами ароматази/фулвестрантом застосовують при мРГЗ *de novo*, первинній чи вторинній

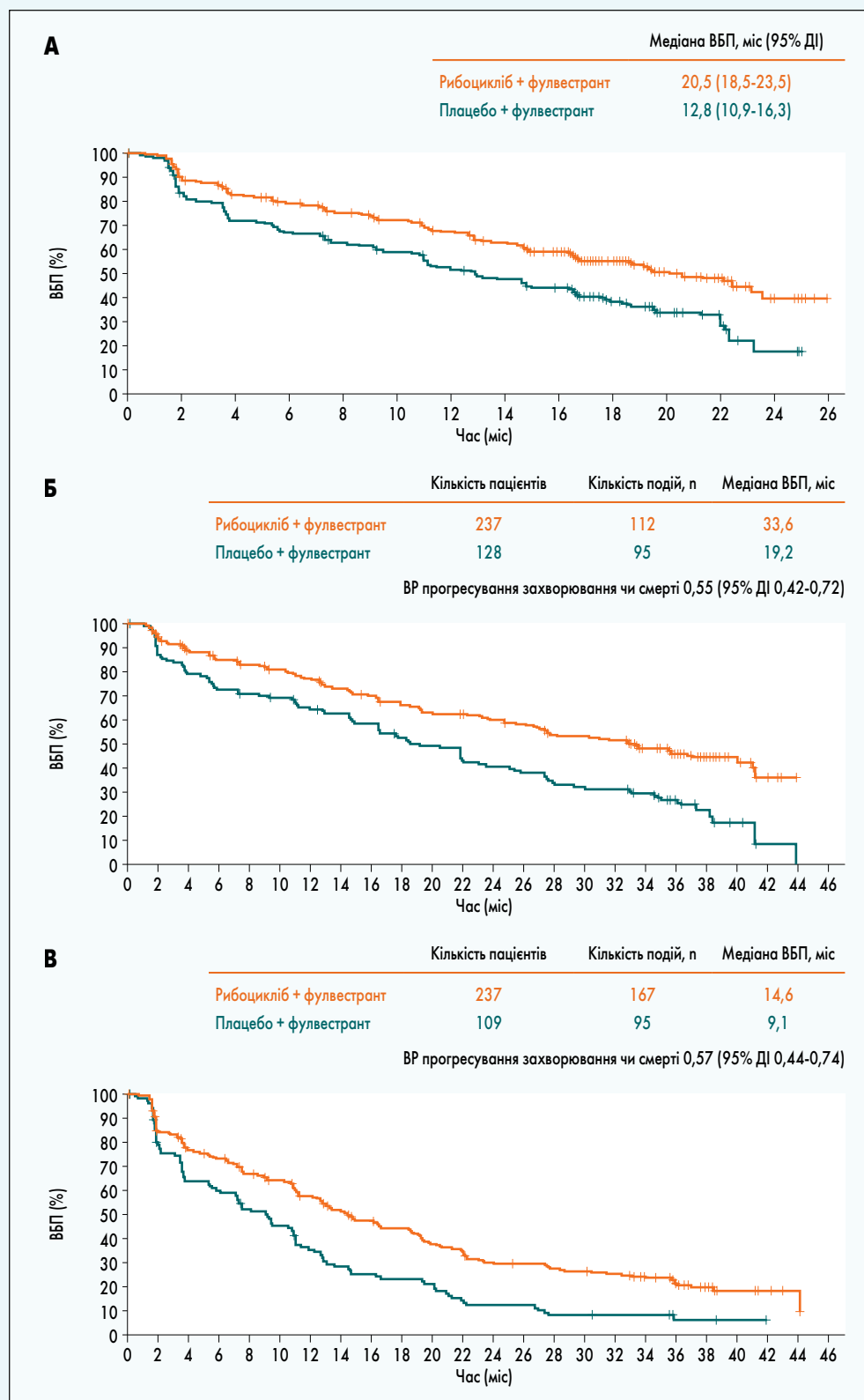


Рис. 3. Розрахунок ВБП за методом Каплана – Маєра: за оцінкою дослідника (А); у групі хворих, які отримували 1-шу лінію терапії (Б); у групі пацієнтів із раннім рецидивом або тих, які отримували 2-гу лінію терапії (В)

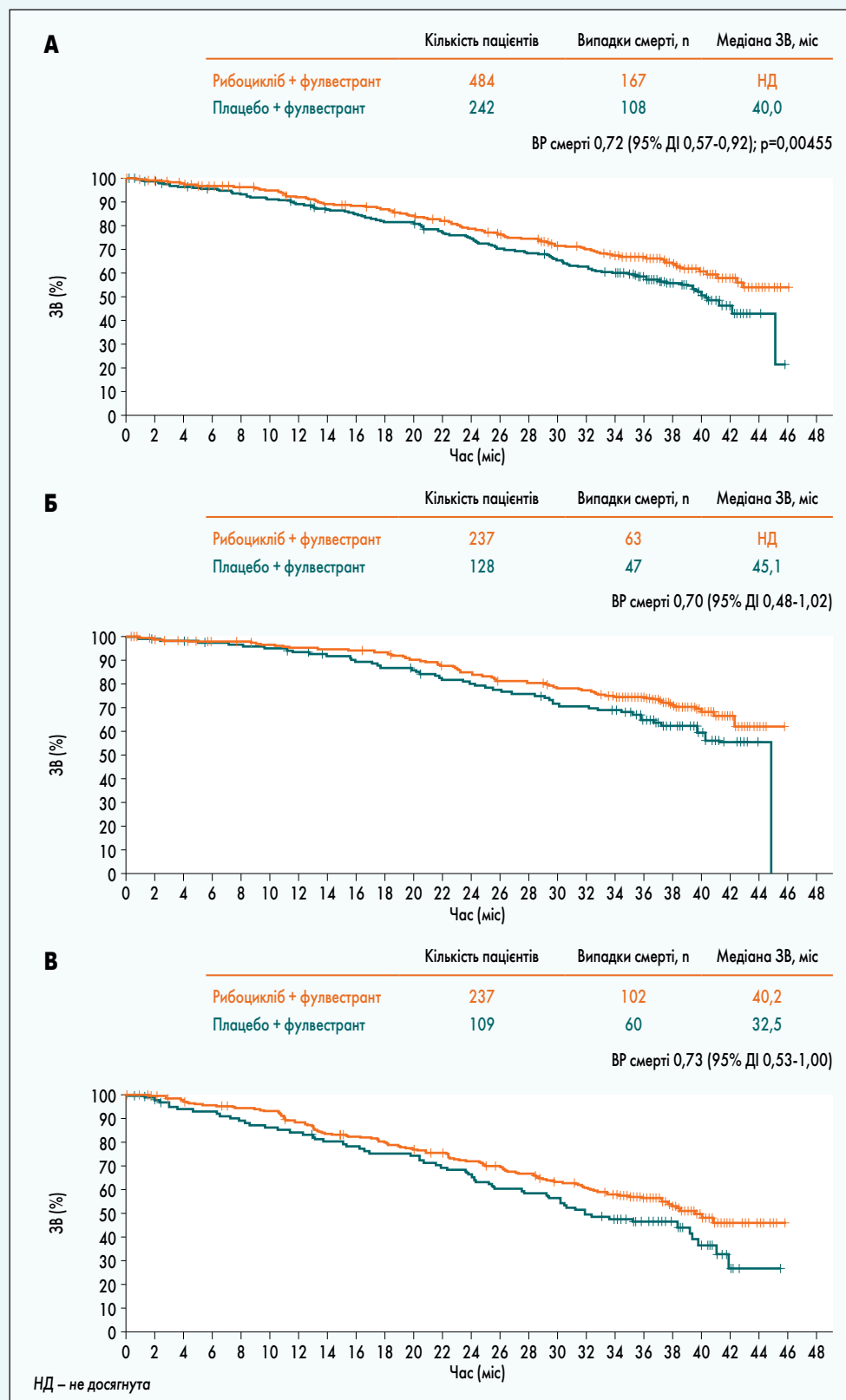


Рис. 4. Розрахунок ЗВ за методом Каплана – Маєра: загальний показник (А); у групі пацієнтів, які отримували 1-шу лінію терапії (Б); у групі пацієнтів, які отримували 2-гу лінію терапії (В)

резистентності, у жінок у постменопаузі, а також у жінок у пременопаузі та чоловіків у поєднанні з агоністами лютеїнізуючого гормону. Більшість експертів надає перевагу призначенню інгібіторів CDK 4/6 у 1-й лінії, проте існує невелика група пацієнтів із обмеженим метастатичним навантаженням та менш агресивною біологією пухлини, у яких можна використовувати лише ЕТ (F. Cardoso et al., 2020).

Загалом застосування іCDK 4/6 в 1-й лінії має переваги у всіх групах пацієнтів з ER+/HER2- РГЗ, крім рибосиклібу, ефективність якого не залежить від локалізації метастазів; дещо гірший прогноз спостерігається у пацієнтів із метастазами в печінці. Прогноз також може бути гіршим у пацієнтів із низькодиференційованою пухлиною (G3), PG- РГЗ та при короткому інтервалі до розвитку рецидиву. За наявності лише кісткових метастазів при високому рівні ECOG та тривалому безрецидивному періоді прогноз є сприятливішим.

Коли краще використовувати іCDK 4/6 — в 1-й чи 2-й лінії лікування? Якою є оптимальна комбінація іCDK 4/6? Ці питання наразі залишаються не вирішеними. Також на сьогодні не існує біомаркерів, що дозволили б ідентифікувати пацієнтів, для яких лікування було б найбільш ефективним, адже валідність наявних предиктивних маркерів не доведена. Окрім цього, актуальною залишається проблема

резистентності до іCDK 4/6. Щодо застосування іCDK 4/6 у поєднанні з ЕТ як підтримуючої терапії після хіміотерапії, то даних, які підтвердили б ефективність такої комбінації, немає, тому з цією метою рекомендовано проводити лише ЕТ. Можливість використання іCDK 4/6 в (нео)ад'ювантному режимі поки вивчається.

Кіскалі (рибосикліб) — єдиний іCDK 4/6, що забезпечує доведене збільшення тривалості життя пацієнток із ER+/HER2-мРГЗ. Клінічна ефективність препарату **Кіскалі** (рибосиклібу) в пацієнток у пременопаузі в комбінації із різними гормональними препаратами при гормоночутливому та гормонорезистентному РГЗ була доведена у трьох рандомізованих дослідженнях. **Кіскалі** (рибосикліб) значно покращив ЗВ у двох дослідженнях III фази, знижуючи ризик смерті приблизно на 30%. Терапія препаратом **Кіскалі** (рибосиклібом) дозволяла відкласти початок хіміотерапії, а також покращувала або зберігала якість життя пацієнтів (D.J. Slamon et al., 2019; S.A. Im et al., 2019).

Підготувала **Ольга Нестеровська**

Більше матеріалів тут:



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

Найважливіше на зимових симпозиумах ASCO

Продовження. Початок на стор. 10.

Натомість у дослідженні PENELOPE-B (включено 1250 хворих) додавання одно-річної ад'ювантної терапії палбоциклібом до стандартної ГТ не продемонструвало переваги (рис. 3) у пацієнтів з HR+/HER2-РГЗ і підвищеним ризиком рецидиву після неoad'ювантної хіміотерапії (ХТ) з неповним регресуванням пухлини й оперативного втручання (± опромінення; Loibl. SABCS, 2020. Abstr. GS1-02). Причинами різних результатів вважають тривалість терапії (абемацикліб – 2 роки, палбоцикліб – 1 рік), тривалість спостереження (абемацикліб – менше 20 міс, палбоцикліб – 42,8 міс), а також можливі відмінності деяких інших характеристик пацієнтів. До того ж, monarchE було відкритим дослідженням, а PENELOPE-B – подвійним сліпим плацебо-контрольованим.

Кілька важливих для рутинної практики повідомлень стосувалися деескалації ад'ювантної терапії при HR+/HER2-РГЗ. У дослідженні Prime II (включено 1326 хворих на РГЗ відносно низького ризику віком понад 65 років – після органозберігаючих операцій, без ураження лімфатичних вузлів, з пухлинами до 3 см, ER+ або PgR+) вивчали потребу у додатковому призначенні опромінення при ГТ. Під час 10-річного спостереження не виявлено значної різниці в ЗВ – 80,4% без опромінення проти 81,4% з опроміненням. Розвиток місцевих рецидивів дещо частіше спостерігали у групі без опромінення: 2,3 проти 0,5% при його призначенні (Kunkler. SABCS, 2020. Abstr. GS2-03).

У дослідженні RxPONDER (включено 5015 хворих на HR+/HER2-РГЗ із 1-3 позитивними лімфатичними вузлами та коефіцієнтом ризику RS ≤25) порівнювали ефективність ад'ювантної ХТ, після якої розпочиналася ГТ, і лише ГТ. Виявилося, що жінки в постменопаузі не отримали користі від додавання ХТ, тоді як у пацієток у пременопаузі спостерігалося зменшення випадків iDFS на 46% та смертності на 53%, це сприяло абсолютному поліпшенню 5-річної ЗВ на 1,3% (Kalinisky. SABCS, 2020. Abstr. GS3-00).

Розглянемо три дослідження, присвячені терапії занедбаного РГЗ, у яких брали участь українські онкологи. У дослідженні CONTESSA (включало 685 хворих, які раніше в ад'ювантному або паліативному режимі отримували таксани, причому допускалося не більше однієї лінії

паліативної терапії) вивчали ефективність перорального застосування комбінації тезетакселу (інша лікарська форма доцетакселу) з капецитабіном (у зниженій дозі). Виявилося, що ця комбінація істотно покращувала ВБП порівняно зі стандартною для таких випадків монотерапією капецитабіном у хворих з HR+/HER2-РГЗ: медіана ВБП склала 9,8 проти 6,9 міс (рис. 4; ВР 0,716; 95% ДІ 0,573-0,895; P=0,003). Найчастішим ускладненням передбачувано була нейтропенія. Це призвело до припинення лікування у 4,2% пацієнтів проти 1,5% у групі капецитабіну (O'Shaughnessy. SABCS, 2020. Abstr. GS4-01). Таким чином, запропонована ефективна комбінація пероральних засобів для хворих, які раніше отримували таксани.

За результатами дослідження KEYNOTE-355 пембролізумаб у комбінації з ХТ схвалений Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) як перша лінія терапії пацієнтів з PD-L1 позитивним (CPS ≥10) метастатичним потрійним негативним РГЗ. Оновлені результати щодо медіани ВБП у цій підгрупі склали 9,7 проти 5,6 міс лише при ХТ (ВР 0,65; 95% ДІ 0,49-0,86; P=0,0012). Ще більша користь від додавання імунотерапії отримана щодо медіани тривалості ефекту від лікування – 19,3 проти 7,3 міс відповідно (рис. 5). Ефект не залежав від типу ХТ (застосовували три режими – наб-паклітаксел, паклітаксел і комбінацію гемцитабіну з карбоплатином; Rugo. SABCS, 2020. Abstr. GS3-01).

Упродовж останніх років онкологи покладають надії на новий клас таргетних препаратів з групи інгібіторів протеїнкінази АКТ, яка є ключовим компонентом шляху PI3K/АКТ. У дослідженні IPrATunity130 вивчали вплив інгібітора АКТ іпатасертибу на ефект від першої лінії ХТ паклітакселом. До нього включали пацієнтів із порушеннями у шляху PIK3CA/АКТ1/PTEN. На SABCS повідомлено, що в когорті А (пацієнти з потрійним негативним РГЗ, які раніше не отримували жодного системного лікування) використання іпатасертибу не сприяло поліпшенню ефекту паклітакселу. Раніше аналогічні результати отримано в когорті В (пацієнти з HR+ РГЗ могли отримувати паліативну ГТ), про що повідомлялося на конференції ESMO-2020. Дослідники шукають біомаркери, які дали б можливість виділити чутливих до інгібіторів АКТ хворих (Dent. SABCS, 2020. Abstr. GS3-04).

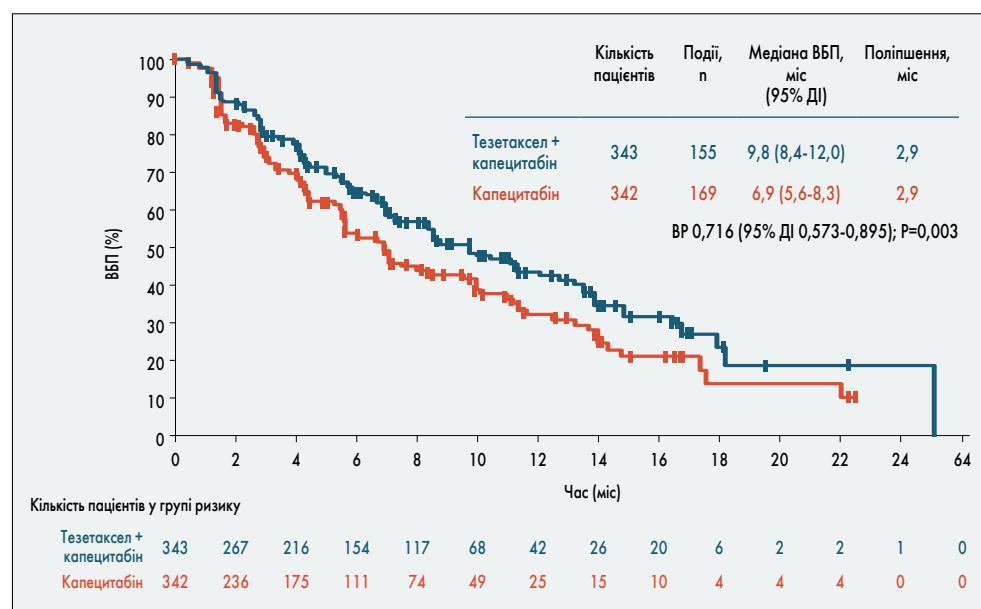


Рис. 4. Дослідження CONTESSA: ВБП за оцінкою незалежних експертів

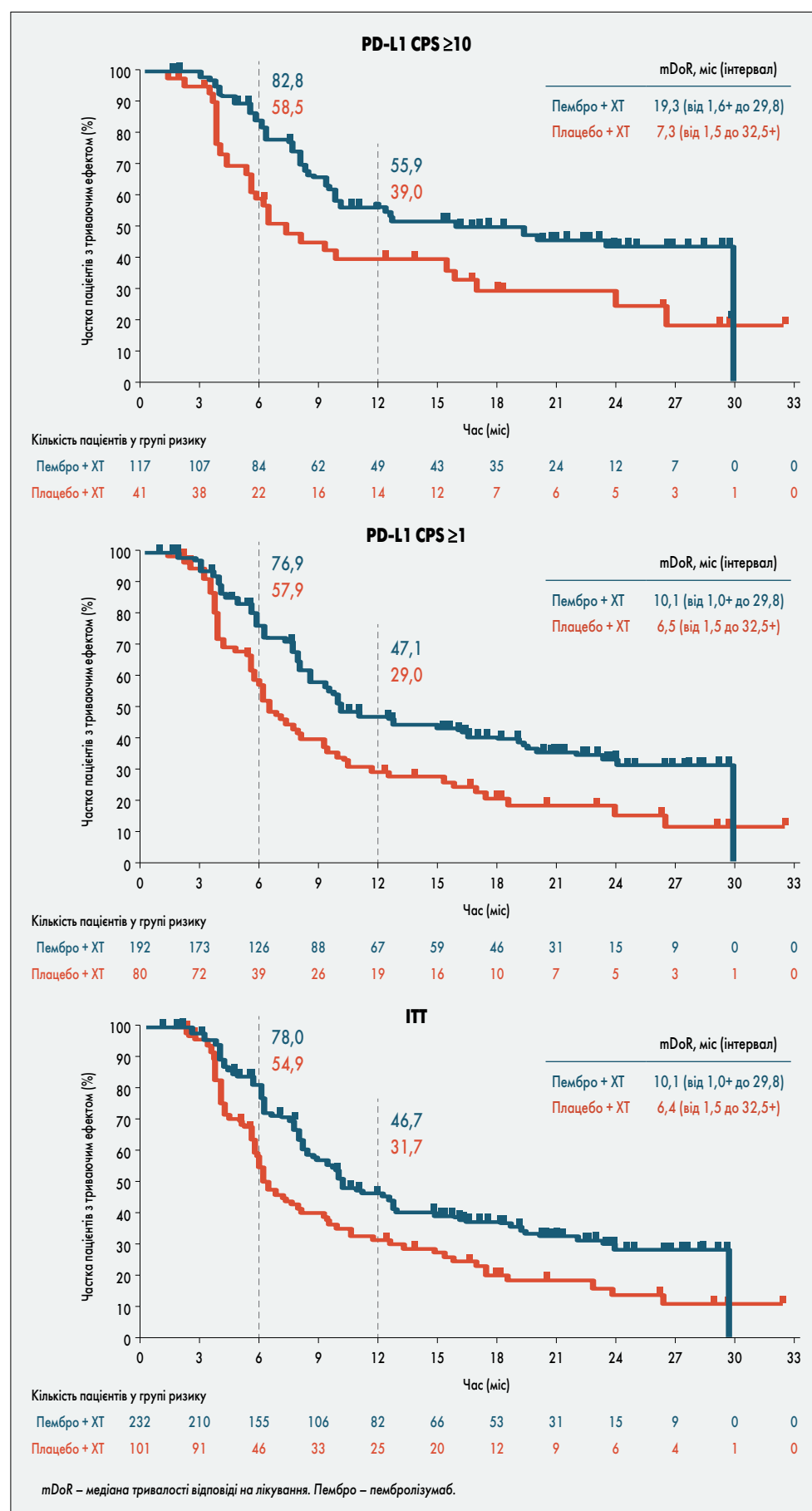


Рис. 5. Дослідження KEYNOTE-355: тривалість ефекту залежно від експресії PD-L1

Симпозіум ASCO щодо лікування раку органів шлунково-кишкового тракту (15-17 січня 2021 р.)

За результатами клінічного дослідження KEYNOTE-177 монотерапія пембролізумабом затверджена FDA 29.06.2020 р. як перша лінія при метастатичному колоректальному раку з мікросателітною нестабільністю (MSI-H) або дефіцитом репарації помилково спарених нуклеотидів (dMMR). Остаточний аналіз ВБП продемонстрував перевагу пембролізумабу над ХТ (медіана ВБП 16,5 проти 8,2 міс відповідно; ВР 0,60; 95% ДІ 0,45-0,80; P=0,0002; Andre. NEJM, 2020; 383: 2207). На цьому симпозіумі ASCO повідомили результати аналізу виживаності до другого прогресування (ВБП2), які також були кращими у групі пембролізумабу, незважаючи на те що 56 зі 154 пацієнтів групи ХТ після прогресування захворювання отримували лікування пембролізумабом. ВБП2 через 12 та 24 міс становила 55,3 та 48,3% при застосуванні пембролізумабу проти 37,3 та 18,6% при ХТ (рис. 6). Тобто можна сказати, що у цій групі хворих використання

пембролізумабу у першій лінії має переваги над його застосуванням після прогресування на тлі першої лінії стандартної ХТ (Shiu. ASCO GI, 2021. Abstr. 6).

Загальновизнаними стандартами ХТ при метастатичному колоректальному раку є комбінації на основі оксаліплатину і/або іринотекану. Однак певні підгрупи хворих (наприклад, похилого віку, з вираженою супутньою патологією або незначним пухлинним навантаженням) не відповідають вимогам стандартної комбінованої ХТ. Для них ця терапія є занадто інтенсивною. У такому випадку рекомендують комбінацію пероральних фторпіримідинів із таргетними засобами (традиційно капецитабін + бевацизумаб 7,5 мг/кг маси тіла через кожні 3 тижні, режим С-В). У дослідженні II фази TASC01 (включено 153 хворих) у першій лінії порівнювали ефективність вказаного режиму терапії з комбінацією трифлуридин/типірацил у стандартних дозах + бевацизумаб у дозі 5 мг/кг через кожні 2 тижні (ТТ-В).

Продовження на стор. 38.

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

Найважливіше на зимових симпозиумах ASCO

Продовження. Початок на стор. 10.

Медіана ЗВ становила 22,31 міс у групі ТТ-В та 17,67 міс у групі С-В (ВР 0,78; 95% ДІ 0,55-1,10). Імовірність виживаності через 18 міс при використанні ТТ-В становила 62% (95% ДІ 0,50-0,72), а при С-В – 47% (95% ДІ 0,35-0,57; Van Cutsem. ASCO GI, 2021. Abstr. 14). Зауважимо, що на основі попередніх результатів цього дослідження проводиться (у тому числі у 12 українських клініках) аналогічне

дослідження III фази SOLSTICE. Судячи з усього, невдовзі онкологи отримають додаткову опцію лікування першої лінії за неабданого колоректального раку.

Цікавий терапевтичний підхід застосовано у рандомізованому дослідженні NRG-GI002 (включено 185 пацієнтів) для хворих на місцевий знебданний рак прямої кишки. Усі пацієнти розпочинали лікування з неoad'ювантної ХТ (8 циклів mFOLFOX6). Через 3-4 тижні після введення останньої дози проводили

променеви терапію (45 Гр за 25 фракцій упродовж 5 тижнів + 3 додаткових посилюючих (boost) дози загальною 5,4 Гр), на тлі якої у дні опромінення застосовували капецитабін 825 мг/м² площі поверхні тіла перорально 2 рази на день. Операцію виконували через 8-12 тижнів після опромінення. Досліджували вплив додаткової до вказаного лікування імунотерапії пембролізумабом (200 мг через кожні 3 тижні, починаючи з першого дня опромінення; всього 6 доз до операції). Всі із запланованих 6 доз пембролізумабу отримали 46% пацієнтів. З'ясувалося, що додавання пембролізумабу до стандартної неoad'ювантної терапії не покращило ефективності лікування. Частота повного морфологічного регресування (pCR) склала 29,4% у групі пембролізумабу проти 31,9% в контрольній групі (p=0,75), повного клінічного регресування (cCR) – 13,6 проти 13,9% (p=0,95), сфінктерозберігаючих втручань – 71,0 проти 59,4% (p=0,15; Rahma. ASCO GI, 2021. Abstr. 8).

Вже за першими результатами дослідження III фази TAGS (включено 507 пацієнтів), у якому у хворих на знебданний рак шлунка, рефрактерний до принаймні двох попередніх ліній ХТ, вивчали ефективність трифлуридину/типірацилу проти плацебо (це терапевтичне показання 22.02.2019 р. зареєстроване FDA). На симпозиумі ASCO GI підтверджено й уточнено попередні результати, зокрема продемонстровано

поліпшення виживаності у пацієнтів із ≥3 попередніми лініями незалежно від попереднього лікування; кращу виживаність після 3 ліній терапії порівняно з більшою кількістю попередніх ліній (рис. 7). Водночас з'ясовано, що рання втрата маси тіла пов'язана з несприятливим прогнозом щодо виживаності незалежно від групи лікування (трифлуридин/типірацил чи плацебо; Taberner. ASCO GI, 2021. Abstr. 229).

Відомо, що метастатичний рак шлунка порівняно погано піддається системній медикаментозній терапії, що зумовлює активний пошук нових перспективних терапевтичних мішеней. У рандомізованому дослідженні II фази FIGHT (включено 155 пацієнтів) вивчали активність бемаритузумабу, першого у своєму класі гуманізованого моноклонального антитіла IgG1, спрямованого на рецептор фактора росту фібробластів 2b (FGFR2b), у поєднанні з ХТ режимом mFOLFOX у першій лінії. Застосовували єдину ін'єкцію цього препарату (на 8-й день першого циклу ХТ). Виявлено істотне поліпшення ВБП і ЗВ (рис. 8) у хворих на знебданний рак шлунка або шлунково-стравохідного з'єднання при надмірній експресії FGFR2b або ампліфікації гена *FGFR2* порівняно лише з ХТ (Wainberg. ASCO GI, 2021. Abstr. LBA160).

Упродовж останніх років інтенсивно вивчають роль імунотерапії при гепатоцелюлярному раку. Пембролізумаб ще у 2018 р. був затверджений FDA як друга лінія терапії (після прогресування на тлі використання сорафенібу). Комбінація атезолізумабу з бевацизумабом затверджена FDA 29.05.2020 р. вже як перша лінія терапії за даними первинного аналізу результатів

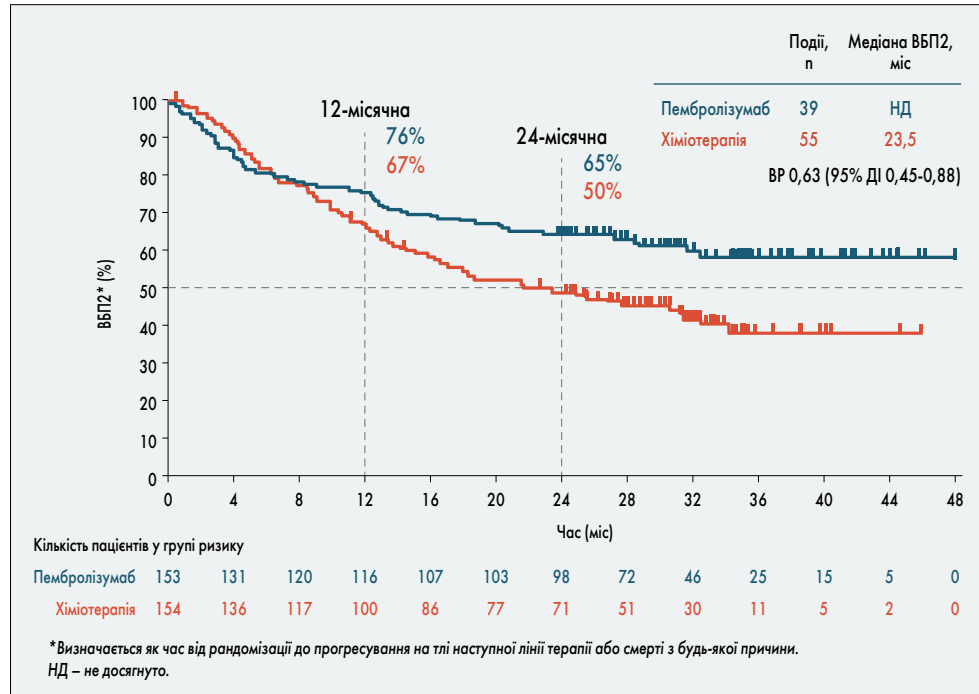


Рис. 6. Дослідження KEYNOTE-177: час до другого прогресування

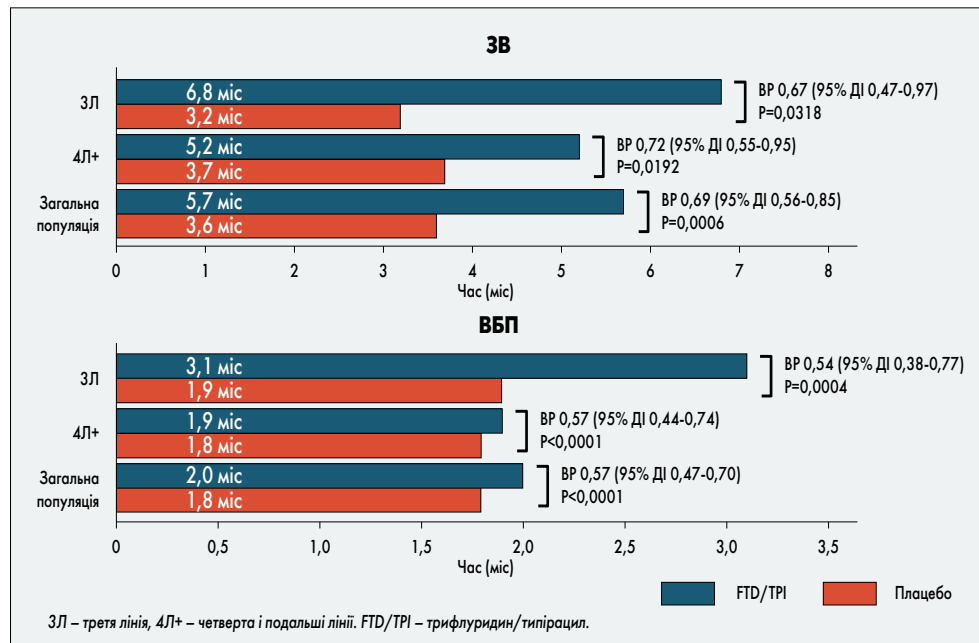


Рис. 7. Дослідження TAGS: медіана ЗВ і ВБП у загальній популяції залежно від лінії терапії

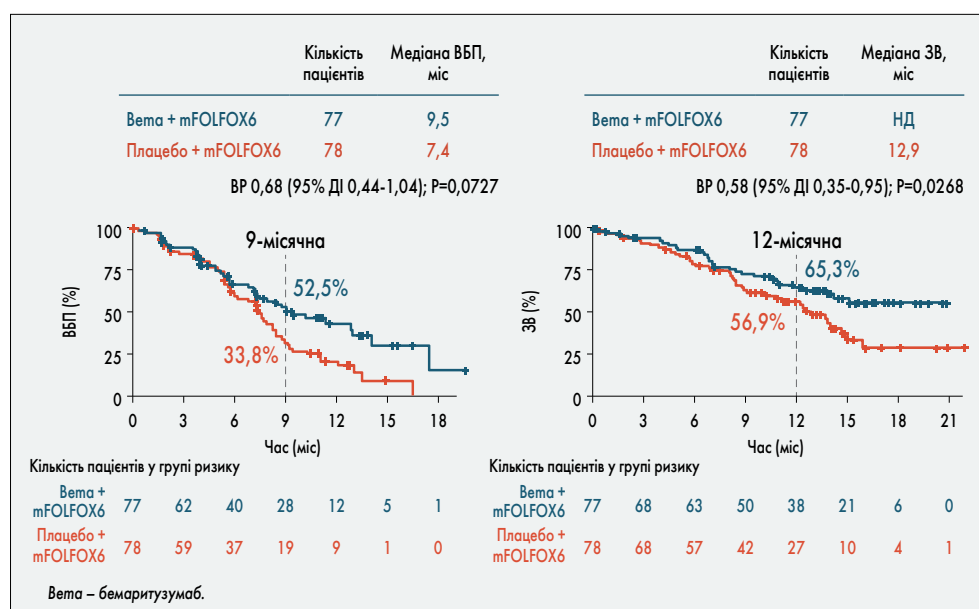


Рис. 8. Дослідження FIGHT: ВБП і ЗВ

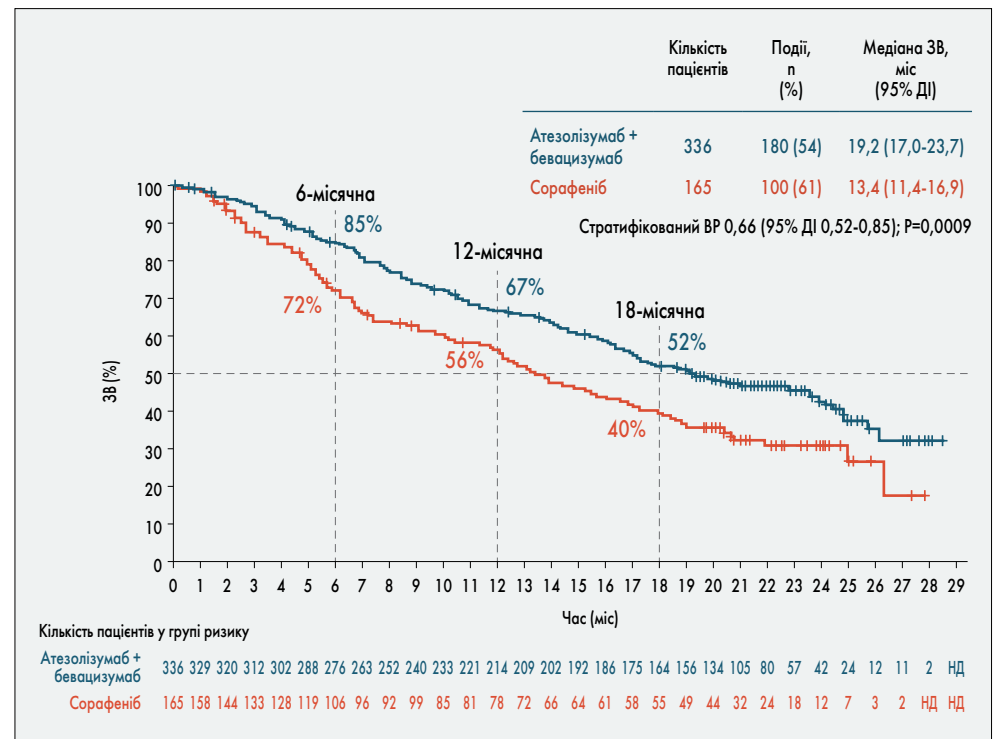


Рис. 9. Дослідження IMbrave150: оновлені дані щодо ЗВ

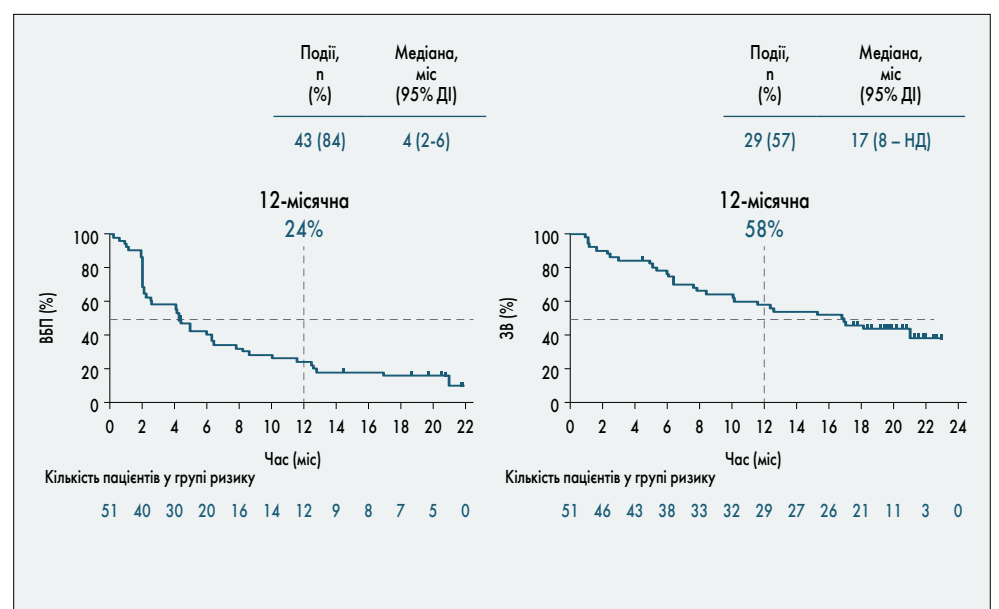


Рис. 10. Дослідження KEYNOTE-224: ВБП і ЗВ

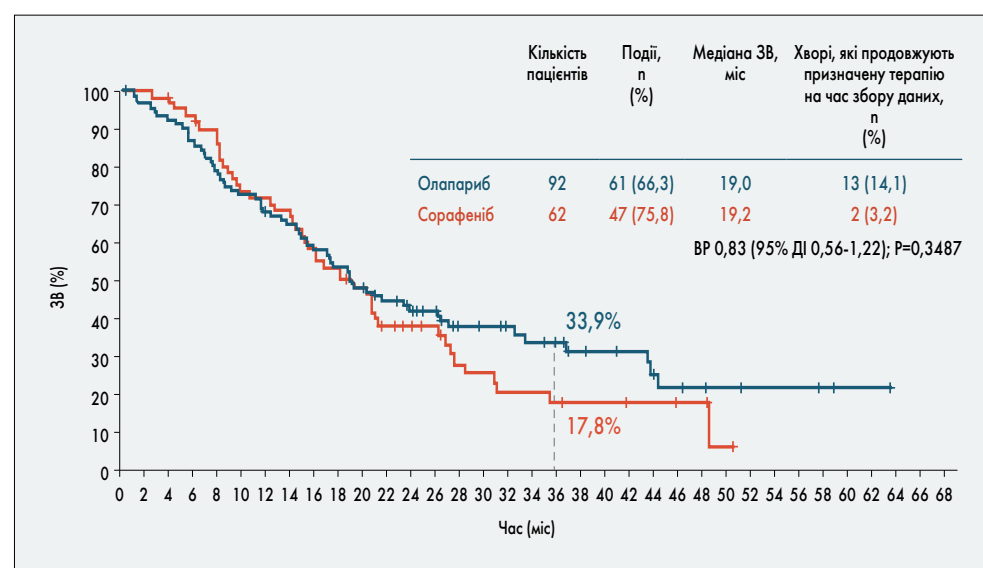


Рис. 11. Дослідження POLO: фінальні дані щодо ЗВ

IMbrave150. На симпозиумі ASCO GI повідомлено оновлені результати цього дослідження: медіана ЗВ склала 19,2 проти 13,4 міс у контрольній групі, де застосовували сорафеніб. Особливо відзначено, що криві виживаності досить швидко розходилися, і ця різниця зберігалася упродовж відносно тривалого спостереження (рис. 9; Finn. ASCO GI, 2021. Abstr. 267).

У дослідженні II фази KEYNOTE-224 (включено 51 пацієнта) монотерапія пембролізумабом у першій лінії забезпечила тривалу протипухлинну активність і перспективну ЗВ у пацієнтів із занедбаним гепатоцелюлярним раком, зокрема медіана ЗВ склала 17 міс (рис. 10; Van Laethem. ASCO GI, 2021. Abstr. 297). Експерти, однак, вважають, що монотерапія інгібіторами контрольних точок недостатньо ефективна. На порядку денному — комбінована терапія, і найближчим часом очікуються повідомлення результатів кількох таких досліджень III фази із використанням при гепатоцелюлярному раку комбінацій дурвалумаб + тремеліумаб, ніволумаб + іпіліліумаб, пембролізумаб + ленватиніб та атезолізумаб + кабозантиніб. Автори сподіваються, що медіана виживаності наблизиться до 2 років.

Занедбаний рак підшлункової залози залишається значною терапевтичною проблемою. Ефективність першої лінії ХТ все ще невисока, а у хворих, у яких досягнуті регресування чи стабілізація процесу, доволі швидко розвивається прогресування. Це стало підставою для вивчення ролі підтримуючої терапії. У сліпому плацебо-контрольованому дослідженні III фази POLO у пацієнтів після платиновмісної ХТ тривалістю принаймні 16 тижнів і відсутності прогресування упродовж ще 4-8 тижнів після її завершення, а також при наявності зародкової мутації генів *BRCA1/2* застосовували олапариб. На симпозиумі ASCO GI повідомлено результати тривалого спостереження у дослідженні POLO. Медіана ЗВ у групі олапарибу була такою ж, як у групі плацебо, але через 3 роки терапії у першій групі залишався живим кожен третій (!) хворий, тоді як у групі плацебо їх було майже удвічі менше (рис. 11; Golan. ASCO GI, 2021. Abstr. 378). Це показання ще 27.12.2019 р. зареєстроване FDA.

Неоад'ювантна ХТ є одним із стандартів лікування місцевого занедбаного раку підшлункової залози (це дає можливість досягнути медіани ЗВ 18-23 міс). У дослідженні II фази Alliance A021501 (включено 126 хворих) проводили 8 циклів неоад'ювантної ХТ комбінацією mFOLFIRINOX без променевої терапії або 7 циклів mFOLFIRINOX із подальшим стереотаксичним опроміненням (33-40 Гр за 5 фракцій) або гіпофракційним опроміненням (25 Гр за 5 фракцій). З'ясувалося, що у групі з променевою терапією результати дещо гірші: медіана ЗВ становила 17,1 (95% ДІ

12,8-24,4) проти 31,0 міс (95% ДІ 22,2 – НД) у групі без опромінення (Katz. ASCO GI, 2021. Abstr. 377).

Симпозиум, присвячений раку сечостатевого органу (11-13 лютого 2021 р.)

На жаль, можна констатувати, що більшість презентацій цього річного симпозиуму українські онкологи в найближчому майбутньому застосовувати не зможуть. Вони стосувалися нових препаратів (зокрема, ніволумабу, енфортумабу ведотину при раку сечового міхура, апалутаміду при раку передміхурової залози тощо), які не зареєстровані в Україні. Тому розглянемо повідомлення, які були пов'язані із раком нирки. У лікуванні саме цього типу раку отримано найважливіші, на нашу думку, результати. Це стосується поєднання імунотерапії з таргетною терапією.

Центральною подією симпозиуму ASCO GU, на думку експертів, стала презентація відомого онкоуролога Роберта Мотцера (його критерії донедавна були стандартом визначення прогнозу при метастатичному раку нирки) щодо ефективності комбінації пембролізумабу з ленватинібом. Ленватиніб — мультитирозинкіназний інгібітор, спрямований, зокрема, проти кіназ рецепторів ендотеліального фактора росту VEGFR1, VEGFR2 та VEGFR3. Цей препарат вже зареєстрований FDA для лікування раку щитоподібної залози, печінки, нирки (в комбінації з еверолімусом), матки (разом з пембролізумабом). Сьогодні ленватиніб вивчають у понад 200 клінічних дослідженнях при найрізноманітніших видах пухлин (кілька з них відбуваються і в Україні). У дослідженні CLEAR (включено 1069 пацієнтів) порівнювали ефективність комбінації пембролізумаб + ленватиніб або ленватиніб + еверолімус із монотерапією сунітинібом (донедавна визнаним стандартом першої лінії лікування при занедбаному світлоклітинному нирковоклітинному раку). З'ясувалася перевага першої з названих опцій щодо безпосереднього ефекту, а також ВБП і ЗВ (рис. 12, 13) — медіана ВБП наблизилася впритул до 2 років (Motzer. ASCO GU, 2021. Abstr. 269). Значимість цих результатів підтверджується і тим, що одночасно з повідомленням на симпозиумі ASCO GU ці результати опубліковані у The New England Journal of Medicine (DOI: 10.1056/NEJMoa2035716). Експерти вважають, що ця комбінація невдовзі стане новим стандартом першої лінії терапії при занедбаному раку нирки.

Представлено цікавий аналіз однієї з підгруп з дослідження KEYNOTE-426, у якому ще раніше підтверджено переваги комбінації пембролізумабу з акситинібом над сунітинібом у першій лінії лікування раку нирки. На симпозиумі ASCO GU проаналізовано результати лікування хворих, які повністю отримали дворічний курс

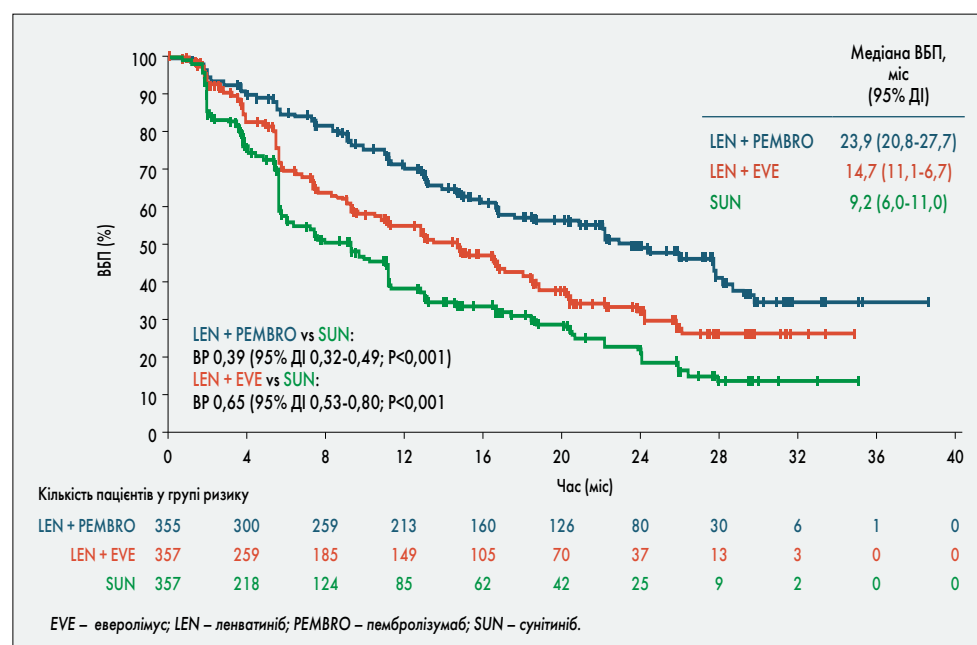


Рис. 12. Дослідження CLEAR: ВБП

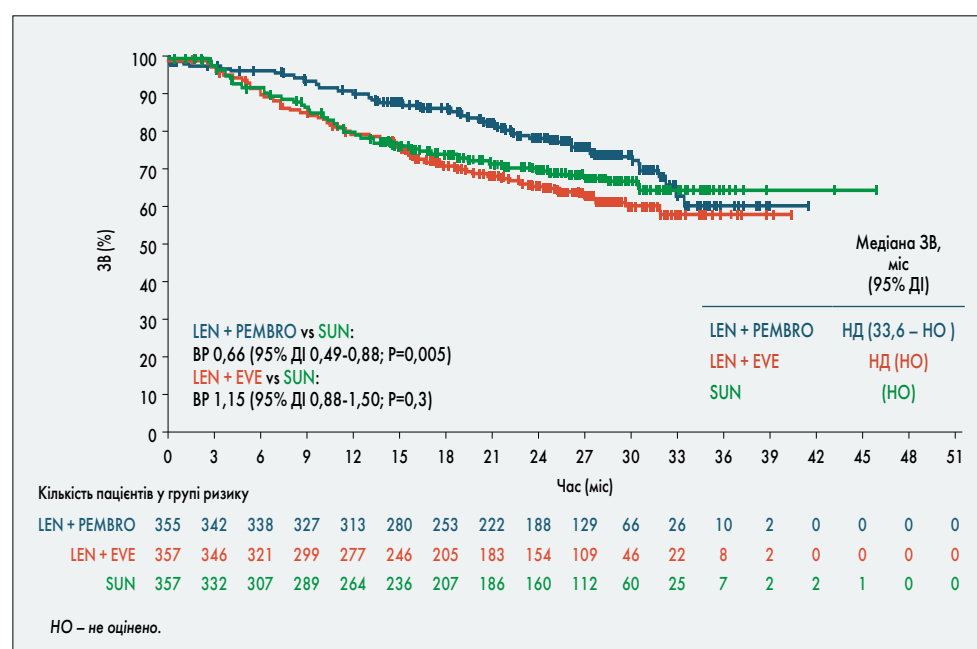


Рис. 13. Дослідження CLEAR: ЗВ

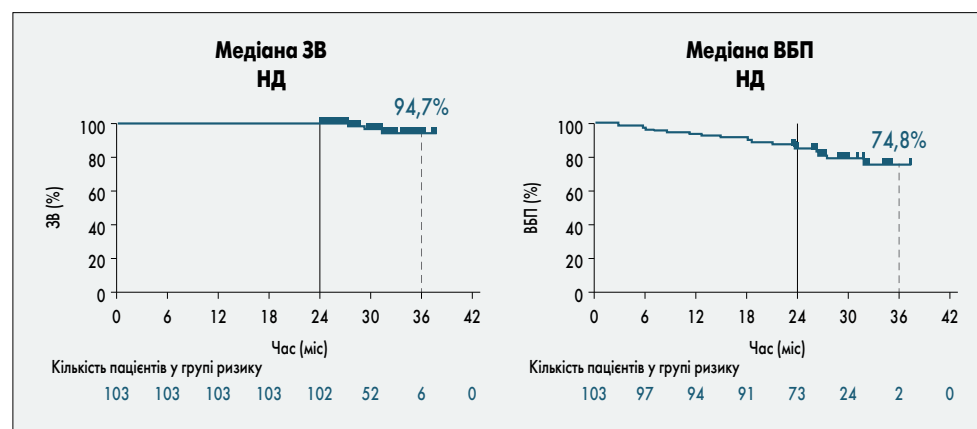


Рис. 14. Дослідження KEYNOTE-426: ЗВ і ВБП у підгрупі хворих, що закінчили 2-річний курс терапії комбінацією пембролізумабу з акситинібом

імунотерапії у поєднанні з таргетною терапією (таких було 103 з 432 пацієнтів досліджуваної групи). Трирічна ЗВ у цій підгрупі склала 94,7% (рис. 14). Визначено, що кращого результату можна чекати у хворих молодшого віку (менше 65 років) з непорушеним загальним станом ($\geq 90\%$ за шкалою Карновського), сприятливим або проміжним прогнозом за критеріями International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium, з нефректомією в анамнезі та мінімальним метастатичним навантаженням (один метастаз), а також саркоматоїдними елементами в гістологічній структурі (Plimack. ASCO GU, 2021. Abstr. 327). Приємно, що в авторський колектив включено трьох українських онкологів, чим відзначено активну участь нашої країни у дослідженні.

Лікування занедбаного папілярного раку нирки — недостатньо вивчена проблема (причиною є відносна рідкість цього гістологічного підтипу і зумовлена цим невелика кількість клінічних досліджень).

Найчастіше емпірично пропонують таке саме лікування, як при типовому світлоклітинному нирковоклітинному раку (зокрема, сунітинібом). У дослідженні II фази SWOG 1500 (включено 147 хворих) кабозантиніб порівняно з сунітинібом істотно покращив ВБП — 9,0 проти 5,6 міс (BP 0,6; P=0,019) та безпосередній ефект (23 проти 4%; P=0,010). Дослідники пропонують кабозантиніб як новий стандарт системного лікування при метастатичному папілярному раку нирки (Pal. ASCO GU, 2021. Abstr. 270).

Таким чином, на симпозиумах ASCO онкологи отримали додаткові докази ефективності відомих методів лікування раку грудної залози, органів шлунково-кишкового тракту та нирки. Фахівці також покладають сподівання на впровадження нових підходів, пов'язаних, головним чином, з імунотерапією та таргетною терапією.

POWER

сила змінити
лікування **ТКЛШ**

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



ONCOLOGY



брентуксимабу ведотин

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.** Лікування дорослих пацієнтів з раніше нелікованою CD30-позитивною лімфомою Ходжкіна IV стадії у комбінації з доксорубіцином, вінбластином і дакарбазином (AVD). Лікування дорослих пацієнтів з CD30-позитивною лімфомою Ходжкіна за наявності підвищеного ризику рецидиву або прогресування захворювання після аутологічної трансплантації стовбурових клітин. 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. Лікування дорослих пацієнтів з рецидивною або рефрактерною системною анапластичною великоклітинною лімфомою. 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.** При використанні Адцетрис® в монотерапії 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 та біль у животі. При використанні Адцетрис® в комбінованій терапії найбільш поширеними побічними реакціями (≥ 10%) були: нейтропенія, нудота, запор, блювання, втомлюваність, периферична сенсорна невропатія, діарея, пірексія, алопеція, периферична моторна нейропатія, зниження маси тіла, біль у животі, анемія, токсичність, фебрильна нейтропенія, біль у кістках, безсоння, зниження апетиту, кашель, головний біль, артралгія,

біль у спині, диспное, міалгія, інфекція верхніх дихальних шляхів, підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ). **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. 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, рефр актерних до багатокомпонентної хіміотерапії, незалежно від попереднього трансплантаційного статусу. Направлений на CD30 механізм дії брентуксимабу ведотину, постійна експресія CD30 при вказаній патології, 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. **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, симпозіумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище, або про скаргу на якість препарату, Ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за тел. (044) 390 0909. ТОВ «Такеда Україна»: 03110, м. Київ, вул. Солом'янська, 11, тел.: (044) 390 0909; www.takeda.ua

T-клітинні лімфому шкіри: труднощі первинної диференційної діагностики і таргетна терапія

T-клітинні лімфому шкіри (ТКЛШ) – рідкісна група неходжкінських лімфом, первинна діагностика яких сьогодні викликає труднощі у дерматологів та онкологів. Причиною цього є відсутність позашкірних уражень на ранній стадії захворювання, схожість морфологічних елементів висипу з такими при інших дерматологічних нозологіях і потреба у виконанні декількох біопсій для остаточного підтвердження діагнозу.

З метою підвищення якості діагностики та лікування пухлин шкіри за ініціативи освітньої платформи Medical Knowledge Hub та Українського товариства дерматоонкології для дерматологів, онкологів, онкохірургів і патоморфологів 12-14 березня відбулася Друга школа дерматоонкології, в рамках якої досвідом і найактуальнішими рекомендаціями ділилися кращі фахівці України та зарубіжжя.



Онколог-гематолог Департаменту клінічної та експериментальної медицини Університету Модени та Реджо-Емілії (Модена, Італія) Тетяна Валеріївна Скрипєць поділилася з учасниками заходу власним досвідом і сучасними рекомендаціями щодо мультидисциплінарного ведення пацієнтів з ТКЛШ.

— Первинні лімфому шкіри (ПЛШ) – гетерогенна група неходжкінських лімфом, які характеризуються ураженням шкіри та відсутністю позашкірних проявів на момент встановлення діагнозу. Більшу частину пухлин цієї групи (близько 65-75%) складають ТКЛШ. Найпоширенішими формами ТКЛШ є грибоподібний мікоз (ГМ), синдром Сезарі (СС) і CD30+ лімфопроліферативні захворювання. Сьогодні кількість хворих на ТКЛШ продовжує зростати – захворюваність становить 6,4 на 1 млн осіб (R. Willemze et al., 2019; R.A. Wilcox et al., 2017). Згідно з метааналізом даних близько 17 тис. осіб, найбільша поширеність ПЛШ відзначається в Азії, Південній Америці порівняно з країнами Європи (G. Dobos et al., 2020). Патогенез ТКЛШ до кінця не з'ясований, проте окремі дані свідчать про вплив на розвиток захворювання генетичних факторів, вірусів, інфекцій, лікарських засобів і професійних чинників.

Окремої уваги заслуговує питання актуальності та цінності реєстрів ТКЛШ, створення яких допоможе визначити роль різних методів дослідження в стадіюванні й оцінюванні відповіді на терапію, прогноз при різних підтипах ТКЛШ, а також оптимальні терапевтичні підходи.

Встановлення діагнозу ТКЛШ займає багато часу (в середньому – 3 роки) з моменту появи первинних шкірних симптомів. Однією з причин труднощів діагностики є те, що ТКЛШ – рідкісна група захворювань, які можуть мати безсимптомний перебіг ранньої стадії або схожі з іншими хворобами шкіри морфологічні елементи висипу. Крім того, остаточне підтвердження ТКЛШ часто потребує проведення декількох біопсій протягом певного часу. Під час первинного встановлення діагнозу важлива роль належить дерматологу, який оглядає хворого, збирає анамнез і проводить біопсію з подальшим стадіюванням та призначенням початкового лікування. На пізній стадії захворювання важливе значення має мультидисциплінарне ведення хворого за участю дерматолога, онколога/гематолога, радіолога та сімейного лікаря.

Найчастішим підтипом ТКЛШ є ГМ, який уражає людей у середньому віці 55 років і частіше діагностується у чоловіків, ніж у жінок. У дітей ці осіб молодого віку ГМ розвивається рідко. ГМ характеризується млявим перебігом, прогресуючою моноклональною хронічною проліферацією CD4+ церебриформних епідермотропних ефекторних Т-клітин пам'яті (M. Pulitzer et al., 2017).

СС – лейкомічна форма ТКЛШ, яку діагностують при наявності еритродермії, лімфаденопатії та змін у периферичній крові. Вживаність пацієнтів із СС гірша, ніж при інших захворюваннях, що пов'язано з дисемінованим характером патології, імунними порушеннями, інтеркурентними інфекціями та складним лікуванням (M. Pulitzer et al., 2017).

Терапія ГМ і СС залежить від клінічної стадії захворювання та спрямована на стимуляцію протипухлинної відповіді. Лікування на ранніх стадіях передбачає місцеве використання кортикостероїдів, на пізніх – їх поєднання із системною терапією. Застосування азотистого іприту у цієї групи пацієнтів обмежене через можливий розвиток місцевих запальних реакцій. Іміквімод можна використовувати тільки на обмежених ділянках шкіри. При призначенні фототерапії слід враховувати кумулятивну дозу опромінення через можливий ризик розвитку раку шкіри. Ультрафіолетове опромінення (UVB) з довжиною хвилі 311-313 нм використовують на стадії плями,

фотохіміотерапію (PUVA) – на стадії плями, папул і бляшок. PUVA-терапію можна комбінувати з пероральним прийомом ретиноїдів (S. Whittaker et al., 2016). Локальну променеви терапію використовують при локальних бляшках чи пухлинах. Тотальний вплив на шкіру пучком електронів (Total skin electron beam, TSEB) застосовують при поширенні процесу чи при немієлоаблятивних режимах кондиціювання алогенної трансплантації стовбурових клітин (алоТСК). TSEB також може бути корисним в усуненні свербіжів при еритродермії (S. Whittaker et al., 2016).

Імуномодулятори на ранній стадії використовують у 2-й лінії терапії, а при дифузному ураженні шкіри чи пізніх стадіях – у 1-й лінії. Важливе значення у лікуванні ГМ і СС належить моноклональним антитілам. Зокрема, Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США для лікування CD30+ лімфом та CD30+ трансформації ГМ схвалений брентуксимабу ведотин (**Адцетрис**[®]). Цей лікарський засіб ефективний також при низькій експресії CD30. При застосуванні брентуксимабу ведотину в пацієнтів може відмічатися розвиток периферичної нейропатії, проте вона є контрольованою. Хіміотерапія має обмежені можливості та використовується у 2-й лінії терапії на пізніх стадіях. АлоТСК проводять тільки окремим хворим. Інгібітори гістондеацетилази, мікроРНК, білка програмованої клітинної смерті-1 використовують на пізніх стадіях ГМ і СС.

Лімфоматоїдний папульоз – хронічне рецидивуюче папулонекротичне чи папулонодулярне ураження шкіри зі сприятливим прогнозом (5-річна загальна виживаність складає 100%; Swerdlow et al., 2008). За наявності декількох зон ураження можна застосовувати тактику спостереження чи використовувати топічні кортикостероїди. При поширених, рефрактерних чи некротичних формах лімфоматоїдного папульозу призначають фототерапію, метотрексат у низьких дозах чи брентуксимабу ведотин (препарат **Адцетрис**[®]).

Первинна шкірна анапластична лімфома переважно характеризується наявністю одиничних/згрупованих/багатовогнищевих лілових вузликів (переважно зі звиразкуванням), інколи спостерігається утворення бляшок. При зверненні пацієнта до дерматолога слід провести обов'язкове стадіювання, що визначить подальшу тактику лікування. При поодиноких ураженнях шкіри призначають локальну променеви терапію чи хірургічне висічення, а у разі множинних уражень застосовують брентуксимабу ведотин чи його поєднання з циклофосфамідом, доксорубіцином і преднізолоном (режим СНР), а також системну хіміотерапію, бексаротен, інтерферон альфа, інгібітори гістондеацетилази.

Таким чином, забезпечення кращого прогнозу для пацієнтів із ТКЛШ залежить від раннього встановлення діагнозу та подальшої злагодженої роботи мультидисциплінарної команди за участю дерматолога, онколога/гематолога, радіолога та сімейного лікаря.



Про диференційну діагностику клінічних проявів ТКЛШ з акцентом на ГМ і СС розповів **професор кафедри дерматовенерології, алергології, клінічної та лабораторної імунології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук Ігор Ваніфатійович Свістун**.

— ГМ – первинна епідермотропна ТКЛШ, яка характеризується проліферацією малих і середніх Т-лімфоцитів з церебриформними ядрами, сприятливим перебігом протягом кількох років та можливим залученням лімфатичних вузлів і внутрішніх органів на пізніх стадіях. При класичному варіанті ГМ перебіг захворювання стадійний і включає три клінічних фази: еритематозну, бляшкову та пухлинну. Згідно з рекомендаціями Міжнародного товариства

лімфом шкіри та Європейської організації з вивчення і лікування онкологічних захворювань, стадіювання ГМ необхідно проводити з урахуванням типу шкірного висипу, наявності/відсутності великоклітинної трансформації та позашкірних уражень.

Для полегшення діагностування ГМ на ранній стадії Міжнародне товариство лімфом шкіри розробило відповідний алгоритм діагностики, в основі якого лежить бальна система оцінки клінічних, гістопатологічних, молекулярно-біологічних та імунопатологічних ознак. Діагноз ГМ встановлюють при загальній сумі балів ≥ 4 . На ранній стадії основними клінічними критеріями вважаються: зрілий і похилий вік, виражений свербіж, який, як правило, передую висипу (винятком є атопічний дерматит, для якого також характерний свербіж), спонтанні ремісії захворювання, строкатість і мінливість елементів висипу (від екземоподібних до псоріазоформних із подальшою ліхеніфікацією, як при атопічному дерматиті). Диференційну діагностику слід проводити від інших захворювань залежно від клінічної стадії пухлинного процесу.

СС – ТКЛШ, яка характеризується наявністю еритродермії, генералізованої лімфаденопатії та злоякісних циркулярних Т-лімфоцитів (клітин Сезарі). Це захворювання маніфестує розвитком еритродермії, яка супроводжується вираженим свербіжем, лущенням шкіри, що створює труднощі для диференційної діагностики від еритродермії Вільсона – Брока. Згодом у пацієнтів з'являються долонно-підшововий гіперкератоз, алопеція та оніходистрофія. Збільшення периферичних лімфатичних вузлів може відбуватися внаслідок дерматопатичної лімфаденопатії чи залучення лімфатичних вузлів у пухлинний процес. При лабораторному дослідженні виявляють зміни у периферичній крові.

За даними Міжнародного товариства лімфом шкіри та Європейської організації з вивчення і лікування онкологічних захворювань, виділяють такі діагностичні критерії СС: відсутність попередньо діагностованого ГМ, наявність генералізованої еритродермії (дифузної еритеми, яка охоплює не менше 80% поверхні тіла з лущенням чи без нього), виявлення в крові (методом полімеразної ланцюгової реакції чи вестерн-блоту) домінантного клону Т-лімфоцитів. Крім того, необхідна також наявність однієї або більше з таких ознак: абсолютна кількість клітин Сезарі $\geq 1000/\text{мм}^3$, підвищена концентрація CD3+ чи CB4+ клітин периферичної крові зі співвідношенням CD4/CD8 ≥ 10 (виявляють за допомогою проточної цитометрії), підвищений вміст CD4+ клітин периферичної крові з аберантним імунофенотипом, який включає відсутність експресії CD7 (≥ 40 CD4+CD7- клітин) чи CD26 ($\geq 30\%$ CD4+CD26- клітин). Можливе проведення гістологічного, імуногістохімічного та молекулярно-біологічного дослідження біоптату шкіри та лімфатичних вузлів, якщо їх розмір більше ніж 1,5 см.

Диференційну діагностику СС слід проводити від еритродермічної форми ГМ, інших еритродермічних ТКЛШ і доброякісного запального дерматозу, що характеризуються еритродермією та збільшеною кількістю клітин Сезарі в периферичній крові (наприклад, актинічного ретикулоїду чи синдрому медикаментозно індукованої псевдолімфоми).

Отже, встановлення первинного діагнозу ГМ і СС викликає труднощі та потребує ретельної диференційної діагностики від інших захворювань. Проте в епоху сучасних клінічних настанов, котрі базуються на доказовій медицині, мультидисциплінарного підходу у веденні пацієнтів з ТКЛШ та інноваційних таргетних препаратів відкриваються нові можливості для забезпечення високої якості життя хворих і покращення прогнозу в цілому.

Підготувала **Ірина Неміш**

C-APROM-UA/ADCE/0043

Предиктивні та прогностичні біомаркери персоналізованого лікування пухлин шлунково-кишкового тракту

Рак шлунково-кишкового тракту є однією з основних причин онкологічної смертності у всьому світі. Хоча багато хіміотерапевтичних засобів та їх комбінацій доступні у клінічній практиці, загальний прогноз у пацієнтів із запущеним раком шлунково-кишкового тракту залишається поганим. Глибоке знання молекулярної патології дає можливість розробляти нові мішеневі персоналізовані методи лікування. Однак під час тестування серед невибраної популяції багато таргетних препаратів виявляють обмежену ефективність, що робить вибір пацієнтів та біомаркерів критичною потребою оптимального застосування цього методу лікування. У міру того, як онкологія, що ґрунтується на генетиці, рухатиметься вперед, медичні рішення все більше залежатимуть від геномних і протеомічних особливостей пухлин.

Біомаркери — це біологічні молекули, що містяться у тканинах, крові й інших рідинах організму. Вони є ознаками, що представляють нормальний чи ненормальний процес або стан чи захворювання. Прогностичні біомаркери пов'язані з клінічним результатом і використовуються для виявлення пацієнтів з більш агресивним перебігом захворювання. Предиктивні біомаркери — це показники ймовірності або відсутності відповіді на певне лікування; їх визначення дає змогу ідентифікувати пацієнтів, які, найімовірніше, отримають користь від певного лікування, тим самим позбавляючи інших пацієнтів від токсичного впливу неефективної терапії.

Виявлення біомаркерів раку шлунково-кишкового тракту сприяло затвердженню кількох нових таргетних засобів. При колоректальному раку (КРР) для пацієнтів, відібраних за статусом вірусу саркоми-2 шурів (RAS), схвалено різні препарати для мішеневої терапії рецепторами епідермального фактора росту (EGFR). Інші розробки ліків ґрунтуються на основі певних молекулярних механізмів.

КРР

КРР є одним з найпоширеніших видів раку у світі, становлячи приблизно 10% усіх діагнозів раку. Це друга за частотою причина смерті від раку у світі. Однак прогрес у способах лікування та ідентифікації молекулярних біомаркерів, що дозволяють персоналізоване лікування, сприяв поліпшенню загальної виживаності (ЗВ) пацієнтів із метастатичним КРР (мКРР).

Аналіз молекулярного профілю КРР встановив гетерогенність цього захворювання та декілька характерних генних мутацій, включаючи вірус саркоми-2 шура Кірстен (KRAS), нейробластоми-RAS (NRAS), BRAF та фосфатидилінозитол-4,5-бісфосфонат 3-кіназу, каталітичний субодиничний альфа-поліпептидний ген (PIK3CA). Класично при КРР виділяють дві підгрупи новоутворень із різними прогностичними та лікувальними підтекстами: стабільні пухлини та пухлини з мікросателітною нестабільністю (МСН). Ці генетичні зміни та класифікації використовують для персоналізованого підходу до лікування та прогнозування результатів захворювання.

RAS і КРР

На сьогодні єдиним прийнятним негативним прогностичним біомаркером при лікуванні мКРР є мутація протоонкогена RAS. KRAS кодує невеликий білок, що зв'язує гуанозинтрифосфат (GTP), який діє як самоінактивуючий перетворювач сигналу, переходячи від гуанозиндифосфату (GDP) до зв'язаних з GTP станів. Мутації RAS можуть призвести до постійної активації сигнальних шляхів, які контролюють проліферацію, диференціювання, адгезію, апоптоз і міграцію клітин. KRAS є ланкою сигнальних шляхів RAS/

RAF/мітогенактивованої протеїнкінази (MAPK) та PI3K/AKT (протеїнкінази B), які активуються EGFR. Такі мутації виявляють приблизно у 30-50% усіх пухлин КРР. Три гени RAS були пов'язані з раком: HRAS, KRAS і NRAS. Мутації в KRAS та NRAS виявляють приблизно у 50% прогресуючих пухлин при КРР, причому більшість мутацій (90%) залучають екзон 2 KRAS. Початково клінічні дослідження, у яких оцінювали ефективність засобів, спрямованих на EGFR при КРР, проводили у невідібраної популяції пацієнтів. Згодом виявилось, що наявність мутацій у кодонах 12 і 13 KRAS, оцінена у клінічних дослідженнях при лікуванні панітумумабом та цетуксимабом, має предиктивне значення щодо відсутності відповіді на лікування. Результати клінічних досліджень, у яких оцінювали цетуксимаб та панітумумаб у поєднанні з хіміотерапією в умовах першої лінії лікування, а також перевіряли статус KRAS, підтвердили відсутність користі такого лікування для пацієнтів, що мають мутації KRAS. На основі цих результатів анти-EGFR терапія була обмежена для пацієнтів з мутацією KRAS «дикого» типу.

Також були проведені дослідження для з'ясування ролі мутацій поза KRON-ексоном 2 у контексті анти-EGFR-агентів. Результати ранніх ретроспективних досліджень, присвячених мутаціям RAS, дали змогу припустити, що ці мутації мають додаткове предиктивне значення з точки зору клінічних результатів. Дані розширеного RAS-аналізу в рандомізованих дослідженнях III фази у пацієнтів з мКРР, які отримували хіміотерапію та анти-EGFR-агенти, забезпечили докази, що підтверджують необхідність вибору пацієнтів на основі статусу мутації RAS. У клінічному дослідженні PRIME оцінили ефективність панітумумабу у поєднанні з оксаліплатином, фторурацилом і лейковорином (FOLFOX4) у пацієнтів з мутацією «дикого» типу KRAS екзон 2. У пацієнтів без мутацій RAS застосування панітумумабу та режиму FOLFOX4 асоціювалося зі значним поліпшенням (порівняно з лише FOLFOX4) виживаності без прогресування (ВБП) — 10,1 проти 7,9 міс (відношення ризиків — BP — 0,72; 95% довірчий інтервал — ДІ — 0,58-0,90; P=0,004) та ЗВ — 26,0 проти 20,2 міс (BP 0,78; 95% ДІ 0,62-0,99; P=0,04). У пацієнтів із мутацією KRAS «дикого» типу екзону 2 та іншими мутаціями RAS використання панітумумабу + FOLFOX4 не покращувало ВБП (BP 1,28; 95% ДІ 0,79-2,07; P=0,33) або ЗВ (BP 1,29; 95% ДІ 0,79-2,10; P=0,31).

Статус KRAS також оцінювали як прогностичний біомаркер, зокрема, у нещодавно проведеному дослідженні MAVERICC. У цьому рандомізованому клінічному дослідженні II фази порівнювали комбінацію FOLFOX + бевацизумаб проти FOLFIRI + бевацизумаб, причому KRAS було визнано прогностичним біомаркером. У пацієнтів із мутацією «дикого» типу медіана

ЗВ становила 26,1 міс у групі FOLFOX і 36,7 міс у групі FOLFIRI порівняно з 22,5 та 26,9 міс відповідно у групі з KRAS мутаціями.

У пошуках неінвазивних біомаркерів у декількох дослідженнях вивчали використання циркулюючої ДНК пухлини для аналізу мутаційного статусу. Найбільша оцінка циркулюючої ДНК пухлини була в контексті дослідження III фази CORRECT (оцінка активності регорафенібу vs плацебо). Аналіз мутацій проводили за допомогою BEAMing-методики, що ґрунтується на використанні емульсійної полімеразної ланцюгової реакції, для ідентифікації KRAS, PIK3CA та BRAF у ДНК плазми крові 503 пацієнтів. Мутації KRAS виявлені у 349 (69%) пацієнтів, PIK3CA — у 84% (17%), а BRAF — у 17 (3%) пацієнтів. У 48% пацієнтів, які отримували анти-EGFR терапію та мали мутацію KRAS «дикого типу» у архівних зразках пухлини, було виявлено також мутацію KRAS за допомогою BEAM-аналізу. Клінічна користь застосування регорафенібу спостерігалася незалежно від статусу KRAS-мутацій. Результати цього дослідження підтверджують можливість отримання генотипової інформації, пов'язаної з пухлиною, неінвазивним способом — шляхом BEAM-аналізу циркулюючої ДНК. Це становить особливий інтерес, оскільки мутаційний профіль зразка пухлини, отриманого під час діагностики, може не представляти фактичний генотип після декількох ліній лікування. Крім того, ці аналізи також пропонують можливість виявлення мутацій, які наділяють стійкістю до лікування.

Отже, статус RAS є негативним предиктивним біомаркером ефективності анти-EGFR лікування, а також відіграє прогностичну роль при мКРР. Мутації RAS зараз широко досліджуються з метою визначення найефективнішого лікування пацієнтів з мКРР та відповідно до нової тенденції оцінювати майбутню користь визначення циркулюючої ДНК пухлини в крові.

BRAF при КРР

BRAF є головним ефектором RAS у каскаді сигналів. BRAF-активуючі мутації виявляють приблизно в 10-15% усіх випадків мКРР. Найчастіша BRAF-мутація — заміна в амінокислоті валіну на глутамінову кислоту (V600E), що призводить до конститутивної активації сигнального каскаду MAPK. Мутації BRAF є раннім етапом колоректального туморогенезу і пов'язані з трансформацією епітелію в традиційні та сидячі зазубрені аденоми. Мутації BRAF пов'язані з МСН; у спорадичних пухлинах КРР мутації BRAF виявляють приблизно у 40-60% пухлин із МСН, та лише у приблизно 5-10% мікросателітно стабільних пухлин. Мутації BRAF та KRAS, як правило, взаємовиключні.

Прогностична роль BRAF була вивчена в низці ретроспективних і клінічних

досліджень. Мутація BRAF V600E була пов'язана з поганим прогнозом мКРР. У дослідженні Samowitz та співавт. у когорті з 911 пацієнтів із I-IV стадією КРР 5-річна ЗВ пацієнтів із мутацією BRAF була значно нижчою порівняно з такою при пухлинах «дикого» типу (47,5 проти 60,7%; P<0,01).

Прогностична роль мутацій BRAF щодо ефективності препаратів, спрямованих на EGFR, недостатньо вивчена. У кількох дослідженнях з'ясовано, що мутація BRAF асоціюється з поганими результатами анти-EGFR терапії. У дослідженнях з оцінювання ефективності анти-EGFR препаратів у пацієнтів з мутацією BRAF не показано користі такого лікування. Проте у деяких дослідженнях не продемонстровано негативного зв'язку між мутацією BRAF та відповіддю на лікування. Крім того, малий обсяг вибірки у цих дослідженнях ускладнює висновки.

З метою розроблення ефективних стратегій для поліпшення результатів лікування BRAF-позитивного КРР комбінації інгібіторів BRAF з іншими цільовими агентами вивчались із заохоченням попередньої ефективності. У I-II фази дослідження з використанням дабрафенібу (пероральний селективний інгібітор BRAF-кінази) та траметинібу (селективний інгібітор мітогенактивованої протеїнкінази (MEK)-1 та -2) при мутації BRAF V600E у 12% пацієнтів досягнуто часткової відповіді або краще, включаючи одного пацієнта, у якого отримано тривалу повну відповідь.

МСН

Мікросателіти — це короткі повторювані послідовності ДНК, розташовані в декількох ділянках геному. Кількість повторів, що містяться в будь-якому конкретному мікросателіті, однакова в кожній клітині. МСН виникає, коли деякі клітини демонструють один або два алелі з різною кількістю повторень. МСН присутня у 15-20% випадків КРР. Це може бути наслідком втрати функції в генах репарації невідповідності (MMR) MLH1, MSH2, PMS2 або MSH6 чи гіперметиловання в промоторі гена *MLH1*, тобто може мати генетичне походження або спорадичний характер.

Синдром Лінча є аутосомно-домінантним розладом у генах *MMR*, пов'язаним зі схильністю до багатьох видів злоякісних новоутворень, включаючи рак товстої кишки, прямої кишки, ендометрія, шлунка та тонкої кишки. Виявлення МСН або MMR використовується не тільки з метою попереднього скринінгу для встановлення синдрому Лінча, але також як предиктивний та прогностичний фактор. У кількох дослідженнях оцінювали вплив МСН з точки зору прогнозу. МСН асоціюється із сприятливим результатом, особливо у пацієнтів із II або III стадією раку товстої кишки. МСН також пропонується як негативний прогностичний біомаркер для ад'ювантної терапії 5-фторурацилом.

З'являються нові дані, що стосуються взаємозв'язку МСН та відповіді на імунотерапію. Високе мутаційне навантаження на пухлини з МСН створює багато пухлинно-специфічних неоантигенів. Крім того, новоутворення з МСН мають вищий рівень лімфоцитів, що їх інфільтрують. Пухлини з МСН регулюють експресію багатьох імунних контрольних точок, включаючи білок програмованої клітинної смерті-1 (PD-1), ліганд PD-1 (PD-L1), цитотоксичний Т-лімфоцитасоційований антиген 4 (CTLA-4), ген активації лімфоцитів 3 (LAG-3) та індолеамін 2,3-діоксигенази (IDO).

Незважаючи на те що анти-PD-1 та анти-PD-L1 препарати продемонстрували ефективність при меланомі, раку нирки та легень, відповідь на лікування у хворих на КРР вважають поганою. Однак це може бути пов'язано з використанням невідібраних популяцій пацієнтів з КРР у відповідних клінічних дослідженнях. Оскільки МСН характеризуються високою експресією імунних контрольних точок, застосування анти-PD-1 та анти-PD-L1 препаратів може зумовити кращі результати у цій підгрупі пацієнтів. Таким чином, пацієнти з КРР і МСН вважаються добрими кандидатами на імунотерапію, і в цій групі пацієнтів розпочато клінічні дослідження.

HER2 та КРР

Надмірна експресія білка HER2 та ампліфікація гена *HER2* відносно рідкісні у пацієнтів з КРР. Оцінка прогнозного значення статусу HER2 щодо відповіді на анти-EGFR терапію дала суперечливі результати. Хоча деякі дослідники показали, що ампліфікація гена *HER2* пов'язана з резистентністю до терапії анти-EGFR, інші пропонують статус HER2 як маркер користі анти-EGFR-терапії. Нещодавно було проведено дослідження II фази для оцінювання ефективності використання трастузумабу (гуманізованого моноклонального антитіла, що зв'язує HER2) та лапатинібу (подвійного інгібітору тирозинкінази, що блокує шляхи HER2 та EGFR) у пацієнтів з HER2-позитивним KRAS екзоном 2 «дикого» типу мКРР після неефективного стандартного лікування. Ці дослідження показують потенційну прогностичну цінність HER2 щодо відповіді на лікування анти-HER2, а також негативну прогностичну цінність для анти-EGFR лікування, хоч і недостатньо підтверджуючих доказів.

Підтипи КРР

Типи експресії генів широко застосовують для класифікації захворювань. Для КРР існує кілька класифікацій із суперечливими результатами. Нещодавно консорціум, сформований для оцінювання спектра підтипів КРР, визначив чотири консенсусні молекулярні підтипи (CMS). CMS1, МСН, імунний, що становить 14% випадків, характеризується гіпермутаціями та сильною імунною активацією. CMS2, канонічний підтип, на який припадає 37% випадків, — епітеліальні пухлини, хромосомно нестабільні з помітною активацією сигналів WNT та MYC. CSM3, метаболічний підтип, який становить 13% випадків, включає епітеліальні пухлини з вираженою метаболічною дисрегуляцією. CMS4, мезенхімальний підтип, на який припадає 23% випадків, характеризується активацією трансформуючого фактора росту- β , стромальною інвазією та ангіогенезом. Змішані типи становлять 13% випадків.

Рак шлунка

Рак шлунка є четвертою за поширеністю причиною смерті від раку у всьому світі. Незважаючи на останні досягнення, прогноз при раку шлунка залишається поганим, а 5-річна виживаність коливається від

20 до 30%. Виявлено декілька молекулярних механізмів, що беруть участь у канцерогенезі раку шлунка, та запропонована молекулярна класифікація, яка виділяє чотири підтипи раку шлунка. Пухлини, позитивні щодо вірусу Епштейна — Барр, частіше мають мутації *PIK3CA*, гіперметилування ДНК та ампліфікацію *JAK2*, PD-L1 та PD-L2. Друга підгрупа — пухлини з МСН — мають підвищений рівень мутацій. Третя група — геномно стабільні пухлини — з частими мутаціями *RHOA*; пухлини з хромосомною нестабільністю демонструють анеуплоїдію та фокальну ампліфікацію рецептора тирозинкінази. Ця класифікація пухлин забезпечує більш глибоке знання раку шлунка та можливість вибору пацієнтів для мішеневої терапії.

HER2 та рак шлунка

Унікальним підтвердженням сучасним біомаркером відповіді на лікування раку шлунка є HER2, що належить до сімейства EGFR і є трансмембранним білком з активністю тирозинкінази у своєму внутрішньоклітинному домені. Ампліфікацію *ERBB2* або надмірну експресію HER2 спостерігають у 10–27% пухлин, і це частіше буває при карциномах шлунково-стравохідного з'єднання та раку шлунка кишкового типу.

Значення HER2 як прогностичного фактора є предметом дискусій. У деяких дослідженнях продемонстровано, що ампліфікація *ERBB2* пов'язана з поганим прогнозом та агресивними захворюваннями, тоді як в інших не показано різниці щодо прогнозу та не підтверджено значення HER2 як незалежного прогностичного фактора. Проте HER2 є біомаркером клінічної відповіді на лікування трастузумабом.

Біомаркери відповіді на імунотерапію раку шлунка

Імунна дерегуляція пов'язана з деякими підтипами раку шлунка, особливо спричиненими вірусними інфекціями або високим рівнем мутацій. Як було згадано вище, в атласі геному раку (TCGA) запропоновано класифікувати рак шлунка на чотири підгрупи, і імунна відповідь на пухлину, швидше за все, відіграватиме важливу роль при вірусах Епштейна — Барр та МСН. Незважаючи на відсутність затверджених біомаркерів користі імунотерапії при раку шлунка, саме конкретні підтипи раку шлунка та рівень експресії PD-L1 є перспективними напрямками подальших досліджень.

Рак підшлункової залози

Аденокарцинома підшлункової залози є четвертою провідною причиною смертності від раку в США та економічно розвинутих країнах. Приблизно 80% пацієнтів мають запущену хворобу, а 5-річна виживаність складає менше 5%. Для кращого визначення можливих мішеневих змін при раку підшлункової залози було проаналізовано пухлини та проведено секвенування його геному. Biankin та співавт. виконали секвенування екзому для визначення геномних аберацій у когорті хворих зі спорадичною протоковою аденокарциномою підшлункової залози I та II стадій. Виявлено шістнадцять мутуованих генів: *KRAS*, *TP53*, *CDKN2A*, *SMAD4*, *MLL3*, *TGFBR2*, *ARID1A* і *SF3B1*, а також нові мутовані гени, включаючи додаткові, що беруть участь у модифікації хроматину (*EPC1* і *ARID2*), відновленні пошкоджень ДНК (*ATM*) та інших механізмах (*ZIM2*, *MAP2K4*, *NALCN*, *SLC16A4* та *MAGEA6*). Waddell та співавт. проводили секвенування геному та виділили чотири підтипи з потенційною клінічною користю: стабільні, локально перебудовані, розсіяні та нестійкі. У пацієнтів були виявлені різні мутації деяких онкогенів, таких

як *ERBB2*, *MET*, *FGFR1*, *CDK6* та *PIK3CA*, з низькою поширеністю.

BRCA та рак підшлункової залози

Спадковість як етіологічний чинник виявляється приблизно при 10% випадків раку підшлункової залози. Відносний ризик раку цього органа для носіїв мутацій *BRCA1* та *BRCA2* становить від 2,3 до 7,0. У пацієнтів із раком підшлункової залози у сімейному анамнезі поширеність мутацій *BRCA* може становити до 17%. У загальній когорті пацієнтів поширеність мутацій *BRCA* становить від 5 до 7%. Waddell та співавт. рак підшлункової залози класифікували на чотири підтипи на основі профілів структурних змін і причетних молекулярних механізмів. Нестабільний підтип складається з пухлин з великою кількістю структурних змін. Цей рівень геномної нестабільності передбачає дефекти у підтримці ДНК, що потенційно визначає чутливість до ДНК-пошкоджуючих агентів. Часткове накладання шкідливих мутацій *BRCA1*, *BRCA2* та *PALB2* з нестабільними геномами та мутаційний підпис *BRCA* показали, що мутації в цих генах були пов'язані з його верхнім квінтелем.

Метою ретроспективного аналізу даних 71 пацієнта з раком підшлункової залози та мутаціями *BRCA* було дослідження впливу зародкових мутацій *BRCA* на перебіг і результати лікування препаратами платини. Дещо сприятливіший результат спостерігався при встановленні мутації *BRCA1/2* у хворих на рак підшлункової залози. Крім того, було висловлено припущення, що пацієнти з раком підшлункової залози та мутацією *BRCA* можуть отримати користь від лікування препаратами на основі платини.

Інгібітори полі-(АДФ-рибози)-полімерази (PARP) вивчали як потенційні терапевтичні засоби при раку молочної залози та яєчника. Пухлини з явним дефектом гомологічного відновлення ДНК, імовірно, чутливі до терапії інгібіторами PARP. Сюди входять пухлини із мутаціями *BRCA1* та *BRCA2*. У дослідженні II фази монотерапію олапарибом проводили пацієнтам із запущеним раком та мутацією *BRCA1/2*. Всього включено 317 пацієнтів, 23 з яких мали аденокарциному підшлункової залози. Пацієнти з раком підшлункової залози попередньо отримували в середньому дві лінії хіміотерапії з приводу метастатичного захворювання. Частота відповіді на лікування у пацієнтів з раком підшлункової залози становила 21,7%, а у 4 пацієнтів досягнуто повного регресування пухлини. Наявність регресування у хворих, що отримували попереднє лікування, становить особливий інтерес. Це дає змогу припустити, що пацієнти з пухлиною підшлункової залози та мутацією в генах *BRCA* реагуватимуть на інгібітори PARP, а отже, мутація *BRCA* є потенційним біомаркером відповіді на лікування інгібіторами PARP.

Експресія рівноважного нуклеозидного транспортера 1 людини (hENT1) при раку підшлункової залози

Гемцитабін є одним із найбільш широко використовуваних препаратів при лікуванні раку підшлункової залози. Це гідрофільна молекула, і пасивна дифузія через гідрофобні клітинні мембрани відбувається таким чином повільно. Для проникнення через мембрани потрібні спеціалізовані мембранні транспортери, а hENT1 є основним транспортером гемцитабіну.

CA19,9 при раку підшлункової залози

CA19,9 — антиген групи крові Lewis, вуглевод, що продукується клітинами екзокринного епітелію, і є одним з найдокладніше вивчених пухлинних маркерів у хворих на рак підшлункової залози.

У пацієнтів з локальним раком передопераційний рівень CA19,9 не може використовуватись як прогностичний біомаркер. Проте у кількох дослідженнях спостерігалось покращення ЗВ у пацієнтів із низьким рівнем CA19,9 після оперативного лікування.

Були спроби оцінити прогностичне значення базового рівня CA19,9 та його зміни під час лікування при поширеному раку підшлункової залози. В аналізі шести досліджень II фази у пацієнтів, які отримували хіміотерапію гемцитабіном, зміни CA19,9 мали прогностичне значення. У дослідженні III фази MPACT, у якому оцінювали ефективність комбінації гемцитабіну та наб-паклітакселу в порівнянні з лише гемцитабіном, аналізували рівні CA19,9 та зміни під час лікування. Постатистичний багатовимірний аналіз не дав змоги виявити прогностичне значення початкового рівня CA19,9. У пацієнтів зі зниженням CA19,9 (80%) під час лікування порівняно з пацієнтами без таких змін (20%) покращилася ЗВ (медіана 11,1 проти 8,0 міс; P=0,001). Майже у всіх пацієнтів, які досягли часткової або повної відповіді в обох групах, рівень CA19,9 знизився. Таким чином, CA19,9 може бути раннім маркером протипухлинної активності у пацієнтів з метастатичним раком підшлункової залози, а зниження рівня CA19,9 є показником ефективності лікування, особливо при застосуванні наб-паклітакселу.

Висновки

Біомаркери стають все більш корисними інструментами для визначення прогнозу та відповіді на лікування у хворих на рак. Крім того, вони дозволяють покращити розуміння механізмів дії лікування та стійкості до нього.

З'ясування значення мутацій RAS при КРР змінило клінічну практику, сприяючи досягненню кращих результатів у певній групі пацієнтів та уникненню зайвого лікування в іншій. Крім того, виявлено кілька біомаркерів, які будуть основою використання нових терапевтичних засобів, що зможе покращити результати для деяких прогностично поганих груп.

При раку шлунка дослідження ToGA є прикладом випробування з використанням відбору пацієнтів за допомогою молекулярного маркера, що дозволяє затвердити мішеневі анти-HER2 агенти при цьому типі пухлин. У пацієнтів з раком підшлункової залози (хоч існує необхідність перевірки різних досліджень) станом на сьогодні мутація *BRCA* є прогностичним біомаркером реакції на лікування препаратами платини, що покращить результати у цих пацієнтів. Зазначена мутація також може використовуватись для ширшого застосування інгібіторів PARP. Крім того, CA19,9 можна використовувати для оцінки прогнозу та відповіді на терапію.

Щоб нові відкриття впроваджувалися у клінічну практику якомога швидше, оцінювання біомаркерів є критично важливим аспектом, який слід враховувати при розробленні дизайну клінічних досліджень. Більше того, відбір пацієнтів за допомогою молекулярних маркерів сприятиме створенню лікарських засобів, що дозволить отримати попереднє схвалення щодо загальної популяції хворих. Для цього необхідні активніші зусилля щодо перевірки біомаркерів, а також доклінічні та клінічні дослідження для виявлення нових біомаркерів, які покращать виживаність, пропонуючи пацієнтам оптимальну терапію та обмежуючи її токсичність.

За матеріалами Verdaguer H., Sauri T., Macarulla T. Predictive and prognostic biomarkers in personalized gastrointestinal cancer treatment. J Gastrointest Oncol. 2017; 8(3): 405-417. <http://dx.doi.org/10.21037/jgo.2016.11.15>.

Підготував Назар Лукавецький



ВПЕВНЕНІСТЬ, ЩО ҐРУНТУЄТЬСЯ НА ДОКАЗАХ

ДОКАЗИ...

Потужної клінічної ефективності¹⁻¹⁰

Реального клінічного досвіду¹¹

Якості життя пацієнта^{12,13}

Прогнозованого профілю безпеки^{1-3,6-8,10,14,15}

Простого моніторингу лікування^{*,1}

Зручного режиму дозування^{†,1}

При лікуванні широкого кола жінок з HR+/HER2- метастатичним раком молочної залози[†]

Pfizer Oncology

PP-IBR-UKR-0065

‡ HR+ - гормон-рецептор-позитивний; HER2- негативний за рецептором епідермального фактора росту людини 2 типу. *Згідно Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Ібранс, під час лікування у пацієнтів потрібно контролювати лише показники загального аналізу крові. В індивідуальних випадках може знадобитися моніторинг додаткових параметрів. †Рекомендована доза становить 125 мг палбоциклібу перорально 1 раз на добу протягом 21 дня поспіль із подальшою 7-денною перервою. **1.** Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Ібранс. **2.** Ruqo H, et al. Breast Cancer Res Treat. 2019;174(3):719-729. **3.** Finn RS, et al. N Engl J Med. 2016;375(20):1925-1936. **4.** Turner NC, et al. SABCS 2016; poster P4-22-06. **5.** IBRANCE EPAR Public assessment report. 25 Nov 2016. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ibrance-epar-public-assessment-report_en.pdf, Accessed October 2020. **6.** Cristofanilli M, et al. Lancet Oncol. 2016;17(4):425-439. **7.** Ruqo H, et al. Eur J Cancer. 2018;101:123-133. **8.** Loibl S, et al. Oncologist. 2017;22(9):1028-1038. **9.** Turner NC, et al. N Engl J Med. 2018;379(20):1926-1936. **10.** Turner NC, et al. Ann Oncol. 2018;29(3):669-680. **11.** FDA Approved drugs. IBRANCE. <https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm549978.htm>, Accessed October 2020. **12.** Harbeck N, et al. Ann Oncol. 2016; 27(6):1047-1054. **13.** Ruqo HS, et al. Ann Oncol. 2018;29(4):888-894. **14.** Dieras V, et al. J Natl Cancer Inst. 2019;111(4):419-430. **15.** Verma S, et al. Oncologist. 2016; 21:1165-1175. **16.** Durairaj C, et al. Anticancer Drugs. 2018;29(3):271-280.

ІБРАНС (IBRANCE®) - 1 капсула містить 75 мг, 100 мг або 125 мг палбоциклібу. Коротка інструкція для медичного застосування. Показання до застосування. Ібранс показаний для лікування гормон-рецептор-позитивного (HR-позитивного), негативного за рецептором епідермального фактора росту людини 2 (HER2) місцево-поширеного або метастатичного раку молочної залози: в комбінації з інгібітором ароматази; в комбінації з фулвестрантом у жінок, які попередньо отримували ендокринну терапію. У жінок в перименопаузі і перименопаузі, ендокринну терапію слід проводити у комбінації з агоністом лютеїнізуючого гормон-рилізуючого гормону (ЛГРГ). Спосіб застосування та дози. Рекомендована доза становить 125 мг палбоциклібу перорально 1 раз на добу протягом 21 дня поспіль із подальшою 7-денною перервою (режим 3/1), щоб утворити повний цикл з 28 днів. Лікування препаратом Ібранс слід продовжувати доти, доки зберігається клінічна ефективність терапії, або до появи його неприйнятної токсичної дії. При одночасному застосуванні з палбоциклібом інгібітор ароматази слід застосовувати за схемою, зазначеною в інструкції для медичного застосування цього лікарського засобу. Для отримання більш детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування лetrozolu. При лікуванні жінок в пре- або перименопаузі періоді комбіновану терапію палбоциклібом і лetrozолом слід завжди поєднувати з агоністом ЛГРГ. При одночасному застосуванні з палбоциклібом рекомендована доза фулвестранту становить 500 мг внутрішньом'язово, яку застосовують в 1-й, 15-й, 29-й день лікування, а потім 1 раз на місяць. Для отримання більш детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування фулвестранту. Жінкам в пре/перименопаузі періоді перед початком та під час комбінованої терапії палбоциклібом та фулвестрантом, слід застосовувати агоністи ЛГРГ відповідно до локальних стандартів клінічної практики. Пацієнтам слід рекомендувати приймати дозу препарату Ібранс приблизно в один і той самий час кожного дня. Якщо у пацієнта виникло блювання або він пропустив дозу, додаткову дозу приймати не потрібно. Наступну призначену дозу слід прийняти у звичайний час. Зміна дози. Рекомендується змінювати дозування препарату Ібранс з огляду на індивідуальні показники безпеки та переносимості. Лікування деяких побічних реакцій може вимагати тимчасового призупинення терапії/відтермінування застосування дози та/або зниження дози препарату або остаточного припинення прийому препарату відповідно до схем зниження дози (для більш детальної інформації дивись повну інструкцію). Рекомендована модифікація дози препарату Ібранс у разі виникнення побічних реакцій: рекомендована доза 125 мг/добу, перше зниження дози 100 мг/добу, друге зниження дози 75 мг/добу. Якщо необхідно подальше зниження дози (нижче 75 мг/добу), слід припинити лікування. До початку лікування препаратом Ібранс та на початку кожного циклу, а також на 15-й день перших 2 циклів та у разі клінічної потреби необхідно проводити загальний аналіз крові. Рекомендується застосовувати препарат Ібранс, якщо абсолютна кількість нейтрофілів (АКН) $\geq 1000/\text{мм}^3$ і тромбоцитів $\geq 50000/\text{мм}^3$. Спосіб застосування. Ібранс призначений для перорального застосування. Препарат слід приймати з їжею, бажано з тією, яка б забезпечила стійку експозицію палбоциклібу. Слід уникати прийому палбоциклібу з грейпфрутом або грейпфрутовим соком. Капсули Ібранс слід ковтати цілими (не розковуючи, не ламаючи та не відкриваючи їх перед проковтуванням). Не слід приймати капсули, якщо вони зламані, тріснуто або мають інші пошкодження. Протипоказання. Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Застосування препаратів, що містять зв'язуючі. Побічні реакції. Найбільш поширені побічні реакції ($\geq 20\%$) будь-якого ступеня, що були зареєстровані у пацієнтів, які приймали палбоцикліб в рандомізованих клінічних дослідженнях, включали нейтропенію, інфекції, лейкопенію, підвищену втомлюваність, нудоту, стоматит, анемію, діарею, алопецію і тромбоцитопенію. Найбільш поширеними побічними реакціями ($\geq 2\%$) 3 ступеня або вище при застосуванні палбоциклібу були нейтропенія, лейкопенія, інфекції, анемія, збільшення рівня аспартатамінотрансферази (АСТ), підвищена втомлюваність і збільшення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ). Зниження або модифікація дози внаслідок виникнення будь-яких побічних реакцій були потрібні 38.4 % пацієнтів, які отримували Ібранс в рандомізованих клінічних дослідженнях незалежно від комбінації. Діти. Безпека та ефективність застосування препарату Ібранс дітям і підліткам (віком < 18 років) не встановлені. Дані відсутні. Застосування у період вагітності або годування груддю. Жінки репродуктивного віку, які отримують цей лікарський засіб, або їх партнери-чоловіки повинні використовувати надійні методи контрацепції (наприклад подвійний бар'єрний метод контрацепції) під час терапії і впродовж не менш 3 тижнів або 14 тижнів після завершення терапії для жінок і чоловіків відповідно. Дані щодо застосування палбоциклібу вагітним жінкам відсутні або наявні з обмеженою кількістю. Дослідження на тваринах продемонстрували репродуктивну токсичність. Не проводилися дослідження впливу палбоциклібу на вироблення молока у людей і тварин, його присутності в грудному молоці або його впливу на немовлят, які знаходяться на грудному вигодовуванні. Невідомо, чи проникає палбоцикліб у грудне молоко. Годування груддю заборонено пацієнтам, які отримують лікування палбоциклібом. Особливості застосування. Жінки в пре/перименопаузі періоді: Оваріальна абляція або супресія агоністом ЛГРГ є обов'язковою умовою для жінок в пре/перименопаузі періоді, яким призначено лікування препаратом Ібранс в комбінації з інгібітором ароматази, що обумовлено механізмом дії інгібіторів аромат. Безпека і ефективність застосування палбоциклібу пацієнтам з критичними вісцеральними захворюваннями не досліджувались. У разі розвитку нейтропенії ступеня 3 або 4 рекомендується тимчасове припинення застосування препарату, зниження дози або відтермінування початку циклу лікування. Оскільки Ібранс чинить місесупресивну дію, можлива схильність пацієнтів до розвитку інфекцій. Лікарі повинні інформувати пацієнтів про необхідність негайного повідомлення про будь-які випадки лихоманки. Оскільки дані відсутні, Ібранс слід застосовувати з обережністю пацієнтам з помірними і тяжкими порушеннями функції печінки та з тяжкими порушеннями функції нирок. Слід уникати одночасного застосування потужних інгібіторів та індукторів CYP3A з палбоциклібом. Цей лікарський засіб містить лактозу. Його не слід призначати пацієнтам з рідкісними спадковими порушеннями толерантності до галактози, дефіцитом лактази Лаппа або синдромом порушення всмоктування глюкози-галактози. Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Палбоцикліб метаболізується головним чином за допомогою CYP3A та ферменту сульфотрансферази SULT2A1. In vivo палбоцикліб є слабким інгібітором CYP3A, активність якого змінюється у часі. Слід уникати одночасного застосування з потужними інгібіторами CYP3A (наприклад з кларитроміцином, ідинавіром, ітраконазолом, кетоконазолом, лопінавіром/ритонавіром, нелфінавіром, позаконазолом, саквінавіром, теллапревіром, телітроміцином, вориконазолом та грейпфрутами або грейпфрутовим соком). Слід уникати одночасного застосування з потужними індукторами CYP3A (наприклад з фенітоїном, рифампіном, карбамазепіном, еназалутамідом та зв'язуючим продрідривленням). На основі даних, отриманих у in vivo дослідженнях, очікується, що палбоцикліб пригнічує активність транспортерів Р-глікопротеїну (Р-gp) у кишечнику та білка резистентності раку молочної залози (BCRP). Тому застосування палбоциклібу з лікарськими засобами, які є субстратами Р-gp (наприклад з дигоксином, дабігратаном, колхіцином) або BCRP (наприклад з правастатином, розувастатином, сульфасалазином), може збільшувати їх терапевтичний ефект і побічні реакції. Для більш детальної інформації дивись повну інструкцію. Фармакологічні властивості. Палбоцикліб є високоселективним, оборотним інгібітором циклізуючої кінзи (CDK) 4 та 6. Циклін D1 та CDK4/6 є компонентами багатьох низхідних сигнальних шляхів, які активують клітинну проліферацію. Категорія відпуску: За рецептом. Затверджено: Наказ МОЗ № 54 від 23.01.2017. Реєстраційне посвідчення № UA/15747/01/01, UA/15747/01/02, UA/15747/01/03. Зміни Внесено: Наказ МОЗ №134 від 26.01.2021. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначена для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах на медичну тематику. Перед застосуванням препарату необхідно ознайомитись з повною інструкцією. За додатковою інформацією звертайтесь в Представництво "Пфайзер Експорт Бі.Ві." в Україні: 03680, м. Київ вул. Амосова, 12. Тел. (044) 391-60-50.

Angela DeMichele, Massimo Cristofanilli, Adam Brufsky et al.

Ефективність палбоциклібу у комбінації з летрозолом порівняно з монотерапією летрозолом як першої лінії лікування HR+/HER2- метастатичного раку молочної залози у клінічній практиці в США

За оцінками, у 13% жінок протягом життя буде діагностовано інвазивний рак молочної залози (РМЗ), а 3% помруть від цієї хвороби [1]. Метастатичний РМЗ (МРМЗ) є невиліковною хворобою, за якої 5-річна виживаність у жінок становить 28,1% [2]. Для лікування пацієнток з гормон-рецепторпозитивним (HR+) та негативним за експресією рецепторів людського епідермального фактора росту 2 типу (HER2-) МРМЗ сучасні настанови рекомендують комбінувати інгібітор циклінзалежної кінрази 4/6 (CDK4/6) з ендокринною терапією. Така рекомендація ґрунтується на результатах численних проспективних рандомізованих досліджень III фази, у яких цей підхід застосовували у першій та другій лініях терапії [3-5].

Палбоцикліб – перший у своєму класі інгібітор CDK4/6. Він схвалений для лікування HR+/HER2- МРМЗ у комбінації з інгібітором ароматази або фулвестрантом [6]. Схвалення палбоциклібу Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів (FDA) США базувалося на результатах 3 опорних клінічних досліджень:

- PALOMA-1 [7, 8] та PALOMA-2 [9, 10], у ході яких палбоцикліб оцінювали у комбінації з летрозолом порівняно з монотерапією летрозолом або комбінацією плацебо + летрозол у жінок у постменопаузі, котрі мали поширений РМЗ;

- PALOMA-3 [11-15], у якому оцінювали комбіноване лікування палбоциклібом і фулвестрантом порівняно з монотерапією фулвестрантом у жінок у пре- або постменопаузі з прогресуванням захворювання після ендокринної терапії.

Остаточні результати оцінки загальної виживаності (ЗВ) у дослідженні PALOMA-1 продемонстрували, що лікування палбоциклібом у комбінації з летрозолом характеризувалося більшою медіаною ЗВ, ніж монотерапія летрозолом, хоча це покращення не було статистично значущим (37,5 порівняно з 34,5 міс; відношення ризиків – ВР – 0,90; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,62-1,29; P=0,281) [8]. Аналогічні дані щодо покращення ЗВ (хоча й статистично недостовірні) були отримані у дослідженні PALOMA-3 (34,9 порівняно з 28,0 міс; ВР 0,81; 95% ДІ 0,64-1,03; P=0,09) [15]. Дані щодо ЗВ у дослідженні PALOMA-2 поки що недоступні.

Для розуміння безпеки й ефективності нових схем прийому препаратів у клінічній практиці все частіше використовуються отримані у ній дані [16, 17]. Опубліковані дані досліджень, проведених у реальних умовах, демонструють, що ефективність і профіль безпеки палбоциклібу узгоджуються з такими у клінічних дослідженнях; однак ці дослідження були обмежені невеликими розмірами вибірок, відсутністю контрольної групи та/або короткою тривалістю періоду подальшого спостереження [18-20]. Мета нашого дослідження полягала в отриманні реальних доказів ефективності застосування палбоциклібу у комбінації з летрозолом порівняно з монотерапією летрозолом у великій когорті пацієнток у рутинній клінічній практиці у США.

Методи

Дизайн дослідження та джерела даних

Для проведення цього ретроспективного аналізу використовували деідентифіковані дані з лонгітудинальної аналітичної бази даних Flatiron. Вона містить структуровані та неструктуровані електронні

медичні карти (ЕМК) з понад 280 онкологічних клінік США та відображає інформацію про 2,4 млн пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями, котрі отримували протипухлинне лікування. Пацієнтки, включені до цього аналізу, відповідали таким критеріям: жінки віком ≥18 років з HR+/HER2- МРМЗ, діагностованим перед або до 60 днів після дати підтвердження метастазування; перше призначення (індексна дата) комбінації палбоциклібу з летрозолом або лише летрозолу як першої лінії терапії МРМЗ, починаючи з дати схвалення палбоциклібу FDA (3 лютого 2015 р.) та протягом наступних 4 років (до 28 лютого 2019 р.); тривалість періоду подальшого спостереження ≥3 міс з індексної дати до дати припинення внесення даних дослідження (31 травня 2019 р.).

Кінцеві точки

У пацієнток з МРМЗ, котрі отримували палбоцикліб у комбінації з летрозолом або монотерапію летрозолом у першій лінії, було проведено порівняльний аналіз із метою оцінювання реальної виживаності без прогресування (рВБП, первинна кінцева точка) та ЗВ (вторинна кінцева точка) [21, 22]. Реальна ВБП визначалася як час (у місяцях) від початку лікування комбінацією палбоциклібу та летрозолу або лише летрозолом до настання смерті чи прогресування захворювання. Прогресування захворювання визначали за документально зафіксованою оцінкою лікаря-клініциста, яка була зроблена ним на основі даних клінічного та рентгенологічного обстеження, гістологічного дослідження та лабораторних аналізів. ЗВ визначалася як кількість місяців, що минули від початку лікування палбоциклібом у комбінації з летрозолом або лише летрозолом до настання смерті пацієнтки з будь-якої причини.

У цьому дослідженні порівняльний аналіз виконували за допомогою 3 методів: нескоригованого аналізу даних (без урахування факторів, що потенційно здатні спотворити результати), методу зважування стабілізованої зворотної ймовірності лікування (sIPTW, первинний аналіз, який враховував наявні фактори, здатні спотворити результати) та непараметричного методу відбору подібного за ймовірністю (аналіз чутливості, який оцінював надійність результатів первинного аналізу).

Результати

Пацієнтки

Загалом у базі даних Flatiron були ідентифіковані дані 1430 жінок з HR+/HER2- МРМЗ, які розпочали лікування палбоциклібом у комбінації з летрозолом (n=772) або лише летрозолом (n=658) у першій лінії з 3 лютого 2015 по 28 лютого 2019 р.

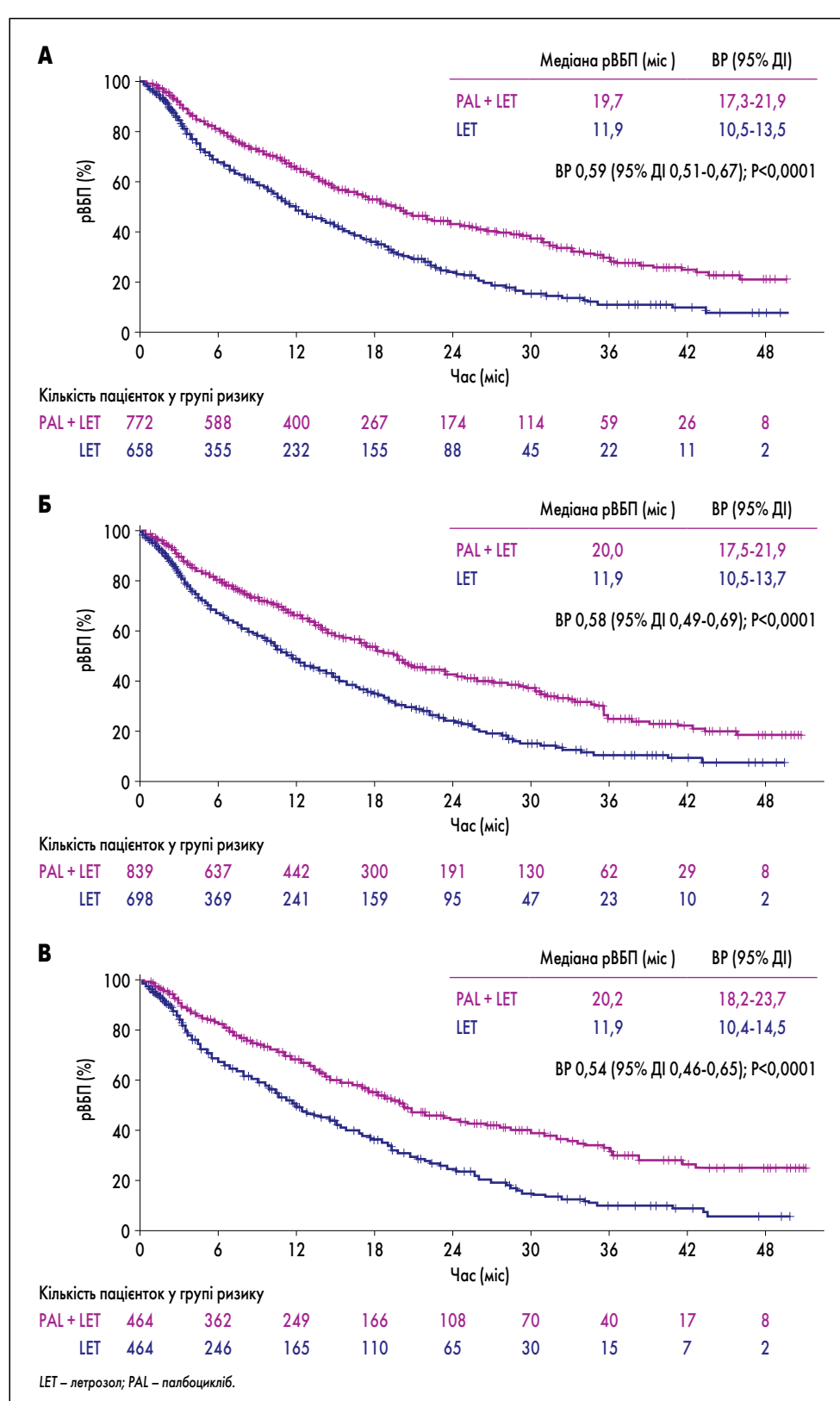


Рис. 1. Криві Каплана – Меєра, що відображають рВБП при: А – нескоригованому аналізі; Б – sIPTW-скоригованому аналізі; В – аналізі із застосуванням непараметричного методу відбору подібного за ймовірністю

Більшість пацієнток (94%) лікувалися амбулаторно, 6% – в умовах клініки. Демографічні та клінічні характеристики пацієнток з групи палбоциклібу та летрозолу та з групи монотерапії летрозолом дещо різнилися. Порівняно із групою монотерапії летрозолом, пацієнтки у когорті

комбінованого лікування палбоциклібом і летрозолом були молодші та мали кращий функціональний статус, вищу частоту наявності метастазів у внутрішніх органах і більшу кількість ділянок метастазування.

Продовження на стор. 46.

Angela DeMichele, Massimo Cristofanilli, Adam Brufsky et al.

Ефективність палбоциклібу у комбінації з летрозолом порівняно з монотерапією летрозолом як першої лінії лікування HR+/HER2- метастатичного раку молочної залози у клінічній практиці в США

Продовження. Початок на стор. 45.

Середній вік (стандартне відхилення) склав 66,8 (11,2) року у групі палбоциклібу й летрозолу та 67,1 (11,1) року у групі летрозолу. Приблизно 68% пацієнток у кожній групі були представницями європеїдної раси. Медіана тривалості періоду подальшого спостереження складала 24,2 міс (міжквартильний діапазон 14,2-34,9) у пацієнток, котрі отримували

палбоцикліб у комбінації з летрозолом, та 23,3 міс (міжквартильний діапазон 12,7-34,3) – у пацієнток, яким проводилася монотерапія летрозолом.

Реальна ВБП

При нескоригованому аналізі даних повної когорти (n=1430) медіана рВБП виявилася достовірно довшою у пацієнток групи комбінованого лікування палбоциклібом і летрозолом порівняно з групою,

у якій застосовувався лише летрозол (P<0,0001; рис. 1А). Після корекції за sPRTW рВБП склала 20,0 міс (95% ДІ 17,5-21,9) у пацієнток, які отримували лікування палбоциклібом у комбінації з летрозолом (n=839), та 11,9 міс (95% ДІ 10,5-13,7) у пацієнток, яким проводили монотерапію летрозолом (n=698; ВР 0,58; 95% ДІ 0,49-0,69; P<0,0001; рис. 1Б). При проведенні аналізу чутливості з використанням методу відбору подібного за ймовірністю (n=928) медіана рВБП також була достовірно більшою у пацієнток, які отримували палбоцикліб у комбінації з летрозолом, – 20,2 міс (95% ДІ 18,2-23,7) порівняно з 11,9 міс (95% ДІ 10,4-14,5; ВР 0,54; 95% ДІ 0,46-0,65; P<0,0001; рис. 1В).

Стабільна перевага щодо ВБП на тлі лікування палбоциклібом у комбінації з летрозолом порівняно із монотерапією летрозолом спостерігалася загалом в усіх оцінених окремих підгрупах пацієнток. Слід зазначити, що при лікуванні комбінацією палбоциклібу та летрозолу порівняно з застосуванням лише летрозолу спостерігалася аналогічна перевага в плані рВБП у молодших пацієнток (18-50 років; n=104) та у групах хворих старшого віку (51-69 років; n=779; ≥70 років; n=654), а також у пацієнток із метастазами у внутрішніх органах та без них або з метастатичним ураженням лише кісток.

Загальна виживаність

При нескоригованому аналізі даних пацієнток, які отримували монотерапію летрозолом, медіана ЗВ склала 40,3 міс (95% ДІ 34,2 – не оцінено); у хворих, які отримували комбінацію палбоциклібу та летрозолу, медіана ЗВ досягнута не була (P<0,0001; рис. 2А). Після скоригованого за sPRTW аналізу у пацієнток, які отримували палбоцикліб у комбінації з летрозолом, медіана ЗВ також не була досягнута (95% ДІ не оцінено), тоді як у групі монотерапії летрозолом вона склала 43,1 міс (95% ДІ 34,3 – не оцінено; ВР 0,66; 95% ДІ 0,53-0,82; P=0,0002; рис. 2Б). У групі монотерапії летрозолом померло більше пацієнток (n=266; 40,4%), ніж у групі комбінованого лікування палбоциклібом і летрозолом (n=210; 27,2%).

При проведенні етапного аналізу через 2 роки подальшого спостереження ЗВ склала 78,3% у пацієнток, котрі отримували палбоцикліб із летрозолом, порівняно з 68,0% у пацієнток, яким проводили монотерапію летрозолом. Через 3 роки подальшого спостереження у групі комбінованого лікування палбоциклібом і летрозолом ЗВ склала 64,8%, а у групі монотерапії летрозолом – 53,2%. При проведенні аналізу чутливості з використанням методу відбору подібного за ймовірністю медіана ЗВ складала 43,1 міс (95% ДІ 34,2 – не оцінено) у групі монотерапії летрозолом, тоді як у групі комбінованого лікування палбоциклібом і летрозолом вона не була досягнута (ВР 0,58; 95% ДІ 0,46-0,73; P<0,0001; рис. 2В).

При проведенні підгрупових аналізів ЗВ перевага комбінованого лікування палбоциклібом та летрозолом порівняно з монотерапією летрозолом загалом спостерігалася в усіх оцінених підгрупах. Як і при оцінюванні результатів рВБП, у плані ЗВ

спостерігалася аналогічна перевага комбінованого лікування палбоциклібом і летрозолом над монотерапією летрозолом у підгрупах молодших пацієнток (18-50 років), пацієнток старшого віку (51-69 та ≥70 років), а також пацієнток із наявністю метастазів у внутрішніх органах та без них або з метастатичним ураженням лише кісток.

Обговорення

Оскільки лише приблизно 3% пацієнток із РМЗ беруть участь у рандомізованих клінічних дослідженнях [29], отримані в реальних умовах докази є важливими для оцінювання можливості узагальнення результатів клінічних досліджень у гетерогенній популяції хворих та тих осіб, які не відповідають критеріям включення до клінічних досліджень [16]. Проаналізувавши дані ЕМК, які зберігаються у великій багатоцентровій аналітичній базі даних Flatiron, ми виявили, що комбіноване застосування палбоциклібу та летрозолу у першій лінії було асоційоване з достовірним збільшенням рВБП та ЗВ порівняно з монотерапією летрозолом. Етапний аналіз ЗВ, проведений через 2 та 3 роки подальшого спостереження, продемонстрував достовірно вищу ЗВ у групі комбінованого лікування із застосуванням палбоциклібу.

Ці дані, отримані у великій когорті пацієнток в умовах клінічної практики, доповнюють результати оцінювання клінічної ефективності палбоциклібу у поєднанні з ендокринною терапією, отримані у рандомізованих контрольованих дослідженнях [7, 10, 12]. Перевага комбінованого лікування палбоциклібом і летрозолом порівняно з монотерапією летрозолом (ВР 0,58; 95% ДІ 0,49-0,69; P<0,0001) у плані рВБП, яка була виявлена у нашому дослідженні, узгоджується з результатами оцінювання ВБП у дослідженні PALOMA-2 (ВР 0,56; 95% ДІ 0,46-0,69; P<0,0001) [9, 10]. Поточний аналіз реальних даних також демонструє достовірну перевагу комбінації палбоциклібу та летрозолу порівняно з монотерапією летрозолом (ВР 0,66; 95% ДІ 0,53-0,82) в плані ЗВ. Перевага в плані ЗВ загалом виявилася стабільною у більшості підгруп пацієнток. Однак поки що не відомо, чи будуть ці реальні дані щодо переваги у ЗВ узгоджуватися з результатами її оцінювання у дослідженні PALOMA-2, оскільки наразі вони не доступні.

Висновки

Отримані у клінічній практиці докази надають лікарям подальшу підтримку в процесі прийняття клінічних рішень щодо ведення пацієнток із РМЗ у своїй практиці [16, 32]. У цьому порівняльному аналізі застосування комбінації палбоциклібу та летрозолу у першій лінії було асоційоване з досягненням вищих рВБП і ЗВ у гетерогенній популяції та у різних підгрупах пацієнток з РМЗ, ніж на тлі монотерапії летрозолом. Хоча дані про ЗВ в учасниць рандомізованого контрольованого дослідження PALOMA-2 поки що недоступні, вже отримані в умовах клінічної практики результати використання палбоциклібу у комбінації з інгібітором ароматази летрозолом надають додаткові докази ефективності застосування цього режиму у першій лінії терапії у пацієнток з HR+/HER2- РМЗ.

A. DeMichele et al. Comparative effectiveness of first-line palbociclib plus letrozole versus letrozole alone for HR+/HER2- metastatic breast cancer in US real-world clinical practice. Breast Cancer Research. 2021; 23: 37.

<https://doi.org/10.1186/s13058-021-01409-8>.

Стаття друкується у скороченні.

Список літератури знаходиться в редакції.

Переклала з англ. Вікторія Новікова

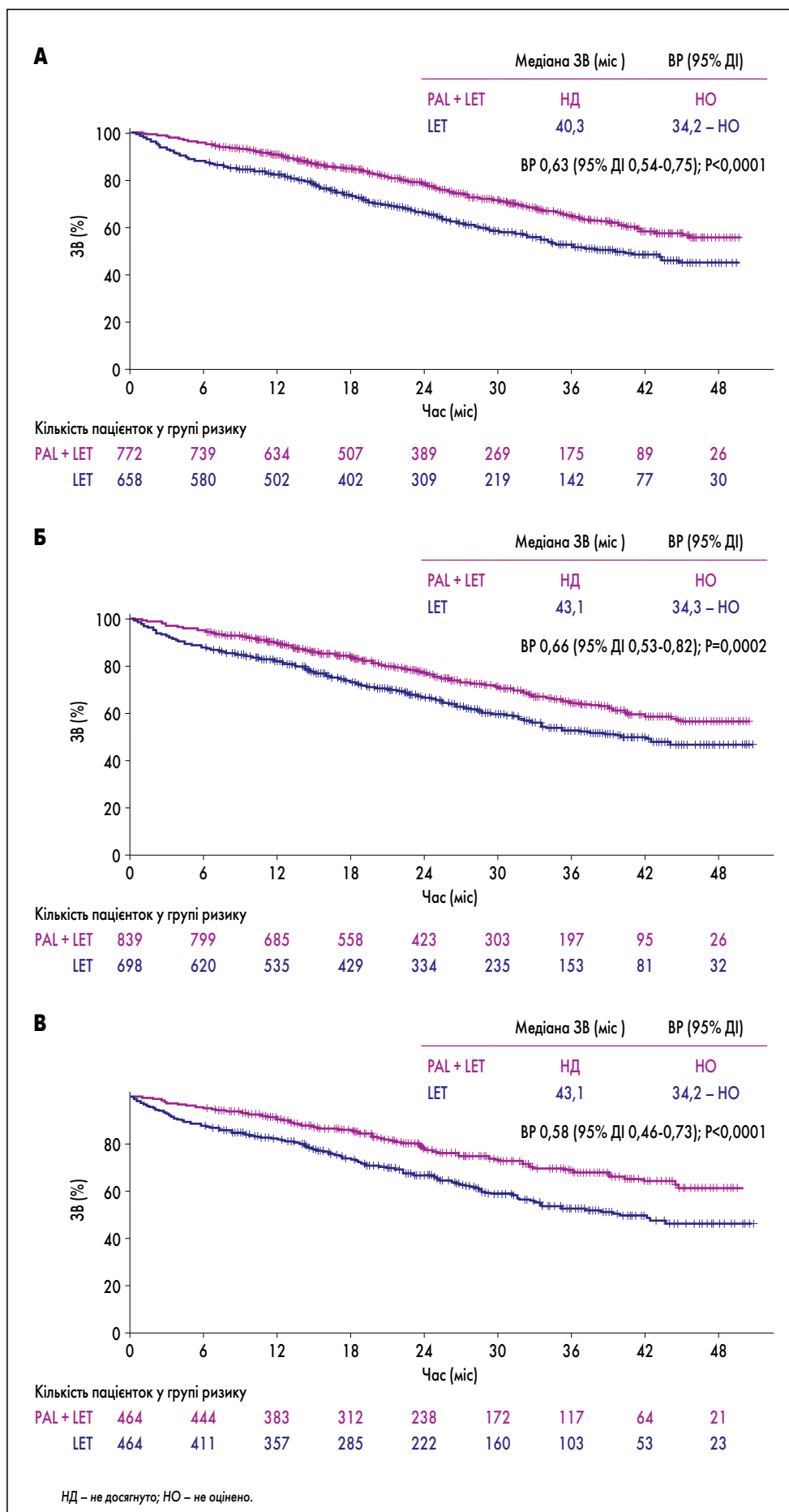


Рис. 2. Криві Каплана – Меєра, що відображають ЗВ при: А – нескоригованому аналізі; Б – sPRTW-скоригованому аналізі; В – аналізі із застосуванням непараметричного методу відбору подібного за ймовірністю

ОНКОДАЙДЖЕСТ

FDA схвалило нову імунотерапію раку ендометрія

Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) схвалило за прискореною процедурою імунотерапію достарлімабом (Jemperli) для лікування рецидивуючого або запущеного раку ендометрія з дефіцитом репарації помилково спарених нуклеотидів (deficient mismatch repair, dMMR), який є генетичною аномалією, що порушує відновлення ДНК.

Достарлімаб – моноклональне антитіло до білка програмованої клітинної смерті 1 (PD-1), яке з високою спорідненістю зв'язується з рецептором PD-1 і блокує його взаємодію з лігандами PD-L1 та PD-L2.

Використання нового препарату дозволено для пацієнток, у яких відмічається прогресування захворювання на тлі або після попередньої платиновмісної хіміотерапії. Прийнятність такого лікування також повинна бути визначена тестом на біомаркер dMMR, затвердженим FDA.

За даними FDA, приблизно 25-30% хворих на запущений рак ендометрія мають пухлини із dMMR. Як заявив директор Онкологічного центру FDA і виконавчач обов'язків директора Управління онкологічних захворювань Центру оцінки та досліджень лікарських засобів FDA, доктор медицини Richard Pazdur, це схвалення є свідченням прогресу FDA у застосуванні прецизійної медицини для розширення можливостей лікування хворих на рак. Він пояснив, що було спеціально вивчено вплив імунотерапії на рак ендометрія із dMMR і використано наукові знання щодо механізму імунної відповіді.

Новий препарат також задовольняє медичну потребу, оскільки в ситуації після попереднього стандартного лікування платиновмісними хіміопрепаратами терапевтичні можливості обмежені. Схвалення достарлімабу базується на даних клінічного дослідження щодо його безпеки та ефективності, в якому взяла участь 71 пацієнтка з рецидивуючим або запущеним раком ендометрія і dMMR. Серед хворих, які отримували достарлімаб, відповідь досягнута у 42,3% жінок. Для 93% пацієнток цієї групи відповідь тривала 6 місяців і довше.

Виробник препарату, компанія GlaxoSmithKline, на сьогодні проводить додаткові, поглиблені дослідження за участю більшої кількості хворих із dMMR-пухлинами ендометрія для перевірки та подальшого опису клінічних переваг.

Поширені побічні ефекти достарлімабу включають втому, нудоту, діарею, анемію та запор. Крім того, новий препарат може спричинити серйозні стани, відомі як імунно-опосередковані побічні ефекти, у тому числі пневмоніт, коліт, гепатит, ендокринопатії та нефрит.

Достарлімаб протипоказаний у період вагітності та грудного вигодовування, оскільки він може завдати шкоди плоду або новонародженому.

FDA Approves New Immunotherapy for Endometrial Cancer // medscape.com;
GSK receives CHMP positive opinion recommending approval of dostarlimab for women with recurrent or advanced endometrial cancer.

Нова CAR-T-клітинна терапія подовжує ремісію у пацієнтів із рецидивом множинної мієломи

За даними міжнародного клінічного дослідження, проведеного у UT Southwestern Medical Center, новий тип CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T-Cell)-клітинної терапії сприяє досягненню більш ніж утричі вищої за очікувану тривалості ремісії у пацієнтів із повторними рецидивами мієломи. Результати дослідження з вивчення нової CAR-T-клітинної терапії, опубліковані нещодавно у New England Journal of Medicine, показали її істотні переваги над іншими методами у рефрактерних пацієнтів із тяжкими рецидивами мієломи, які вже отримали лікування з використанням 3 основних класів препаратів. Майже у 3/4 пацієнтів досягнута принаймні часткова відповідь на терапію. Близько 1/3 досягли повної ремісії зі зникненням усіх ознак раку.

Медіана часу без прогресування хвороби на тлі нового лікування становить 8,8 міс, але один зі співавторів дослідження, доктор Larry D. Anderson зазначив: у пацієнтів, які отримували максимальну дозу CAR-T-препарату під час дослідження, спостерігали тривалішу ремісію з медіаною більш ніж 12 міс. Раніше пацієнти, які лікувалися наявними на той час методами після кількох рецидивів, мали в середньому лише 3-4 міс ремісії до рецидиву захворювання.

«У нас є пацієнти, яким вже понад 2 роки не потрібно проводити CAR-T-клітинну терапію, і вони все ще перебувають у стадії ремісії, – розповідає L.D. Anderson. – Ці результати означають справжній прорив із безпрецедентною глибиною та тривалістю ремісії. Незважаючи на те, що ми ще не знаємо, чи можна вилікувати деяких із цих пацієнтів, і багато в кого з них хвороба рецидивує протягом 1-2 років, ми можемо принаймні виграти час для наших хворих, поки не стануть доступними інші варіанти лікування. Більшість пацієнтів також мають хорошу якість життя з відносно низьким ризиком серйозних побічних ефектів, пов'язаних із CAR-T-клітинною терапією».

Множинна мієлома – другий за поширеністю рак крові. Його діагностують у понад 32 000 осіб на рік (в афроамериканців удвічі частіше, ніж у загальній популяції). Зараз доступні 3 основні класи засобів для лікування множинної мієломи: інгібітори протеасом, препарати для модуляції імунної системи та препарати антитіл. Серед більш ніж 10 методів терапії мієломи, затверджених FDA за останнє десятиліття, більшість забезпечують лише кілька місяців ремісії для пацієнтів із рецидивами цього захворювання. Досі більшість методів лікування викликають відповідь лише в 1/3 пацієнтів, а повна ремісія досягається рідко.

У дослідженні брали участь 128 пацієнтів віком від 18 років, які перед тим лікувалися за схемами з використанням 3 основних класів препаратів. 120 хворих раніше перенесли трансплантацію стовбурових клітин.

Для учасників дослідження спроектували власні Т-клітини для націлювання на так званий антиген дозрівання В-клітин (B-cell maturation antigen, BCMA), який міститься лише в плазматичних клітинах і клітинах мієломи. Цей новий Т-клітинний засіб для хворих на мієлому називається ідекабтаген віклеуцел (idecabtagene vicleucel), або Ide-cel, чи bb2121.

Протягом 2 тижнів госпіталізації хворим проводили інфузії спроектованих Т-клітин. Лікарі спостерігали за можливими побічними ефектами, такими як анемія, нейтропенія і тромбоцитопенія. Хоча зниження показників крові були звичним явищем, вони були керованими, а інші тяжкі побічні ефекти – рідкісними.

«Одна з позитивних речей, яку ми відмітили в цьому дослідженні, – зниження частоти випадків тяжкої токсичності, пов'язаної з CAR-T-клітинною терапією множинної мієломи, порівняно з такими, що ми бачили при аналогічному лікуванні лімфоми, – зазначив Larry D. Anderson. – Багато пацієнтів мали деякі побічні ефекти, але більшість із них були нетяжкими і керованими, можна сказати, що ця терапія набагато краще переноситься, ніж трансплантація стовбурових клітин».

Запроваджена наприкінці 1980-х років CAR-T-клітинна терапія є перспективним методом лікування раку крові. CAR – химерний антигенний рецептор, частина його назви означає химеру, міфічну істоту із хвостом змії і головою лева. У сучасній медицині голова химери – це антитіло, а хвіст – рецептор Т-клітин. CAR-T-клітинна терапія передбачає взяття власних Т-лімфоцитів пацієнта, їх реінжиніринг у лабораторії, щоб після введення пацієнту вони могли розпізнавати, атакувати і руйнувати пухлинні клітини.

CAR-T-клітинна терапія на сьогодні схвалена FDA для використання тільки при лімфомі та лейкозі. На підставі цих результатів фармацевтичні компанії Bristol Myers Squibb та bluebird bio домагаються затвердження FDA препарату Ide-cel як стандартної терапії рецидивів мієломи.

Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma // NEJM;
New CAR T-Cell therapy extends remission in heavily relapsed multiple myeloma patients // ScienceDaily.

Дослідження розкриває ефективну терапевтичну стратегію запобігання прогресуванню колоректального раку

Дослідники з Університету Наґоя (Японія) виявили, що тканини колоректального раку містять принаймні два типи фібробластів: фібробласти, що сприяють розвитку раку, і такі, що стримують розвиток онкологічного захворювання; баланс між ними має велике значення у прогресуванні колоректального раку. Висновки дослідження, нещодавно опубліковані в журналі Gastroenterology (doi.org/10.1053/j.gastro.2020.11.011), дозволяють припустити, що штучна зміна балансу між двома типами клітин дає змогу стримувати поширення колоректального раку, що може стати ефективною стратегією запобігання прогресуванню раку.

Тканини пухлини містять як ракові, так і незлоякісні клітини, такі як фібробласти. У попередніх дослідженнях показано, що поширення фібробластів значною мірою бере участь у прогресуванні колоректального раку. Як ішлося вище, фібробласти у тканинах пухлини, асоційовані із раком (cancer-associated fibroblasts, CAFs), поділяються на дві популяції: ті, які сприяють прогресуванню раку, і ті, які його стримують. Перешкода функції CAFs може бути перспективним методом запобігання прогресуванню раку, але недосконале розуміння того, що саме лежить в основі гетерогенності CAFs, стає на заваді розвитку цього напрямку.

У нормальних тканинах товстої кишки білки кісткового морфогенезу (bone morphogenetic proteins, BMPs), які секретируються стромальними клітинами, як відомо, відіграють вирішальну роль у регулюванні гомеостазу кишечника, тоді як у ракових тканинах товстої кишки вони вважаються пов'язаними із прогресуванням онкологічного захворювання. У цьому контексті дослідницька група на чолі із професорами Ацуші Еномото і Масахіде Такахаші з Вищої школи медицини Університету Наґоя провела дослідження, щоб визначити, як клітини строми запускають механізми участі BMPs у прогресуванні колоректального раку.

Команда вчених вперше проаналізувала вичерпні дані профілювання експресії генів, пов'язаних із BMPs, які виражені в колоректальних CAFs. Були ідентифіковані два типи білків для кодування генами – meflin і gremlin 1. Далі, щоб вивчити актуальність цих білків при прогресуванні колоректального раку, професор Еномото та його колеги, які раніше показали, що білок meflin відіграє певну роль у пригніченні прогресування раку підшлункової залози, провели дослідження у співпраці з ученими з Університету Аделаїди і Південно-Австралійського інституту охорони здоров'я та медичних досліджень, які з'ясовували роль білка gremlin 1 як інгібітора BMPs у кишечнику.

Об'єднана дослідницька група вивчила прогнозу значимість експресії білків meflin і gremlin 1 у хворих на колоректальний рак і виявила, що пацієнти з високим рівнем протеїну meflin мають сприятливий прогноз, а хворі з високим вмістом gremlin 1 – гірший прогноз.

Крім того, експерименти на мишачій моделі показали, що проліферація клітин колоректального раку може бути пригнічена шляхом введення gremlin 1-нейтралізувальних антитіл або надмірної експресії білка meflin.

Study reveals effective therapeutic strategy to prevent colorectal cancer progression // news-medical.net.



НАДАЙТЕ ВАШИМ ПАЦІЄНТАМ КЛЮЧ ДО ВИЩОГО РІВНЯ ВИЖИВАННЯ*

* На основі даних досліджень, наведених у зносках 1–10, щодо зареєстрованих показань.

Посилання: **1.** Hamid O., Robert C., Daud A. et al. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *Annals of Oncology* 0: 1–7, 2019. **2.** Eggermont A.M.M. et al. Adjuvant Pembrolizumab Versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med.* 2018; 378 (19): 1789–1801. **3.** Roy S., Herbst, Paul Baas, Dong-Wan Kim et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016; 387 (10027): 1540–1550. **4.** Martin Reck, M.D., Ph.D., Delvys Rodriguez-Abreu, M.D., Andrew G. Robinson, M.D., et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1823–1833. **5.** Leena Gandhi, M.D., Ph.D., Delvys Rodriguez-Abreu, M.D., Shirish Gadgeel, M.B., B.S., et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378: 2078–2092. **6.** Chung H.C., Pihl-Paul S.A., Lopez-Martin J. et al. Pembrolizumab After Two or More Lines of Previous Therapy in Patients With Recurrent or Metastatic SCLC: Results From the KEYNOTE-028 and KEYNOTE-158 Studies. *J Thorac Oncol.* 2020; 15 (4): 618–627. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31870883>. **7.** Bellmunt J., de Wit R., Vaughn D.J. et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2017 Mar 16; 376 (11): 1015–1026. **8.** Vuky J. et al. Long-Term Outcomes in KEYNOTE-052: Ph II First-Line Pembrolizumab in Cis-Ineligible Pat with Loc Adv or Met UC. *J Clin Oncol* 38: 2658–2666. Available at: <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.19.01213>. Last accessed 24 March 2021. **9.** Seiwert T.Y., Burtress B., Mehra R. et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. *Lancet Oncol.* 2016 Jul; 17 (7): 956–965. **10.** Chen R., Zinzani P.L., Fanale M.A. et al. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. *Clinical Oncology* 35, no. 19, 2017 2125–2132. **11.** Armand P.S. et al. Pembrolizumab in Patients with Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma (PMBCL): Data from the Keynote-013 and Keynote-170 Studies. *Blood* 2018. 132: 228; doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-110220>. Accessed: 29.03.21. **12.** Andre T. et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability–High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2020; 383: 2207–2218. **13.** Fuchs C.S., Doi T., Jang R.W. et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. *JAMA Oncol.* 2018 May 10; 4 (5): e180013. **14.** Takashi Kojima et al. Randomized Phase III KEYNOTE-181 Study of Pembrolizumab vs Chemo in Advanced Esophageal Cancer. *J Clin Oncol* 38: 4138–4148. ASCO 2020. **15.** Chung H.C. Pembrolizumab treatment of advanced cervical cancer: Updated results from the phase 2 KEYNOTE-158 study. *Journal of Clinical Oncology* 36, no. 15, suppl (May 20 2018) 5522–5522. **16.** Andrew X. Zhu et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 940–952. **17.** Nghiem P. et al. Durable Tumor Regression and Overall Survival in Patients With Advanced Merkel Cell Carcinoma Receiving Pembrolizumab as First-Line Therapy. *J Clin Oncol* 37: 693–702. ASCO 2019. **18.** Rini B.I., Plimack E.R., Stus V. et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019; 380 (12): 1116–1127. **19.** Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Кітруда®. Реєстраційне посвідчення № UA/116209/01/01, наказ МОЗ № 2759 від 30.11.2020 року. Термін дії реєстраційного посвідчення: з 01.08.2017 по 01.08.2022 року.

Кітруда® (KEYTRUDA®)

Склад. діюча речовина: pembrolizumab; 1 мл концентрату містить 25 мг пембролізумабу; 1 флакон (4 мл) концентрату містить 100 мг пембролізумабу. **Допоміжні речовини:** L-гістидин, L-гістидин моногідроклорид моногідрат, полісорбат 80, сахароза, вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Концентрат для розчину для інфузій. **Основні фізико-хімічні властивості.** Від прозорого до легка опалесцюючого, від безбарвного до світло-жовтого кольору розчин. Рідина, практично вільна від видимих часток, pH 5,2–5,8. **Фармакотерапевтична група.** Протипухлинні засоби, моноклональні антитіла. Код АТХ L01XC18. **Показання.** Меланома. Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з нерезектабельною або метастатичною меланомою. Препарат Кітруда® показаний для ад'ювантної терапії пацієнтів з меланомою з ураженням лімфатичного(-их) вузла(-ів) після повної резекції. **Недрібноклітинний рак легень.** Препарат Кітруда® у комбінації з хіміотерапією пеметрекседом і препаратом платини показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним нелінійноклітинним недрібноклітинним раком легень (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) при відсутності мутації в гені епідермального фактора росту (EGFR) або кінази анапластичної лімфоми (ALK). Препарат Кітруда® у комбінації з карбоплатином та паклітакселом або паклітакселом, зв'язаним з білком, показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним плоскоклітинним NSCLC. Препарат Кітруда® як монотерапія показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з NSCLC, коли пухлини експресують PD-L1 (Tumor Proportion Score (TPS) ≥ 1%), що підтверджено валідованим тестом, у разі прогресування захворювання під час або після платиномісної хіміотерапії. Для пацієнтів з EGFR або ALK геномними абераціями, Кітруда® може призначатися після прогресії на таргетній терапії у відповідності зі стандартами терапії зазначених аберацій. **Дрібноклітинний рак легень.** Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з метастатичним дрібноклітинним раком легень (Small Cell Lung Cancer, SCLC) з прогресуванням захворювання під час або після хіміотерапії на основі платини і принаймні ще однієї попередньої лінії терапії. **Площоклітинний рак голови та шиї.** Препарат Кітруда® у комбінації з платиною та фторурацилом (ФУ) показаний як терапія першої лінії для пацієнтів з метастатичним або нерезектабельним, рецидивуючим карциномою клітин Меркеля (Merkel Cell Carcinoma, MCC). Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з метастатичним або нерезектабельним, рецидивуючим HNSCC, коли пухлини експресують PD-L1 (Combined Positive Score (CPS) ≥ 1), що підтверджено валідованим тестом. Препарат Кітруда® показаний як монотерапія для лікування пацієнтів з рецидивуючим чи метастатичним HNSCC, що прогресує при проведенні чи після проведення хіміотерапії з препаратами платини. **Класична лімфома Ходжкіна.** Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з метастатичною або нерезектабельною В-крупноклітинною лімфомаю (Primary Medastinal Large B-Cell Lymphoma, PMBL) або при II рецидиві після проведення 2 або більше ліній попередньої терапії. **Обмеження застосування:** препарат Кітруда® не рекомендується для лікування пацієнтів з РМБСЛ, які потребують термінової циторедуктивної терапії. **Уротеляльна карцинома.** Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з місцевим прогресуючим або метастатичною уротеляльною карциномою, яким не показана цисплатиновісна хіміотерапія та коли пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 10), що підтверджено валідованим тестом, або пацієнтів, яким не підходить будь-яка платиномісна хіміотерапія, незалежно від статусу експресії білка PD-L1. Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з місцевим прогресуючим або метастатичною уротеляльною карциномою, у яких захворювання прогресувало при проведенні чи після завершення платиномісної хіміотерапії, або протягом 12 місяців невалідованої чи валідованої платиномісної хіміотерапії. Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з раком сечового міхура високого ризику без простатання у язвувості при неадекватності терапії GUX (башироа Кальметта–Герена), з карциномою п'язи з рапильними пухлинками або без них, які не підлягають або не згодні на проведення цистектомії. **Рак з високою мікрosatелітною нестабільністю.** Препарат Кітруда® показаний для лікування дорослих і дітей з нерезектабельним або метастатичним раком з високою мікрosatелітною нестабільністю (Microsatellite Instability-High Cancer, MSI-H) або рефрактним муковісцеральною респіраторною недостатністю (Mucopolysaccharidosis (MPS)) солідні пухлини, що прогресували при попередньому лікуванні, а також при відсутності вибору альтернативного лікування, або колоректальний рак, що прогресував після лікування фторопіримідинами, оксаліплатином та іринотеканом. **Обмеження застосування:** безпеку та ефективність застосування препарату Кітруда® дітям з раком центральної нервової системи MSI-H не встановлено. **Рак шийки.** Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з рецидивуючою місцевим прогресуючим або метастатичною аденокарциномою шийки або гастрозоезофагіальною с'єнцією, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1), що підтверджено валідованим тестом, а захворювання прогресує під час або після проведення двох або більше курсів хіміотерапії, що включають фторопіримідини або платину, і терапії спрямованої на білок HER2/neu. **Езофагіальний рак.** Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з рецидивуючим місцевим прогресуючим або метастатичним плоскоклітинним езофагіальним раком, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 10), що підтверджено валідованим тестом, з прогресуванням захворювання після однієї або декількох попередніх ліній системної терапії. **Рак шийки матки.** Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з рецидивним або метастатичним раком шийки матки у разі прогресування цього захворювання під час або після хіміотерапії, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1), що підтверджено валідованим тестом. **Гепатоцелюлярна карцинома.** Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з гепатоцелюлярною карциномою (Hepatocellular Carcinoma, HCC), яким раніше проводили лікування сорafenібом. **Карцинома клітин Меркеля.** Препарат Кітруда® показаний для лікування дорослих і дітей з рецидивуючою місцевим поширеною або метастатичною карциномою клітин Меркеля (Merkel Cell Carcinoma, MCC). **Нирково-клітинний рак.** Препарат Кітруда® у комбінації з актинібіом показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з прогресуючим нирково-клітинним раком (Renal Cell Carcinoma, RCC). **Протипоказання.** Також гіперчутливість до діючої речовини (пембролізумабу) або будь-якої допоміжної речовини препарату. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Офіційні дослідження фармакокінетичної взаємодії інших лікарських засобів із пембролізумабом не проводилися. Оскільки пембролізумаб виводиться з системою кровообігу за допомогою катаболізму, метаболічні взаємодії з іншими препаратами не очікуються. **Пацієнти літнього віку.** З 3991 пацієнтів з меланомою, NSCLC, HNSCC, cHL або уротеляльною карциномою, які отримували препарат Кітруда® в клінічних дослідженнях, 46% були віком 65 років і старші, і 16% були віком 75 років і старші. Загалом не спостерігалося відмінностей в безпеці або ефективності між пацієнтами літнього віку та молодшими пацієнтами. **Передозування.** Немає інформації про передозування препарату Кітруда®. **Особливості застосування.** Імунотерапевтичні побічні реакції, включаючи серйозні та летальні випадки, спостерігалися у пацієнтів, які отримували препарат Кітруда®, включаючи гіпотиреоз ступеня тяжкості 2 (6,2%) і 3 (0,1%). Гіпотиреоз призвів до відміни препарату Кітруда® у 1 (< 0,1%) пацієнта. Гіпотиреоз викликував у 48 (20%) із 237 пацієнтів. **Цукровий діабет 1 типу.** Препарат Кітруда® може бути причиною розвитку цукрового діабету 1 типу, включаючи діабетичний кетозидоз, про що повідомлялося у 6 (0,2%) із 2799 пацієнтів, які отримували цей лікарський засіб. **Імунотерапевтичний нефрит і порушення функції нирок.** Нефрит спостерігався у 9 (0,3%) із 2799 пацієнтів, які отримували препарат Кітруда®, включаючи нефрит ступеня тяжкості 2 (0,1%), 3 (0,1%) і 4 (< 0,1%). Нефрит призвів до відміни препарату Кітруда® у 3 (0,1%) пацієнтів. Нефрит викликував у 5 (56%) із 9 пацієнтів. **Тяжкі шкірні реакції.** Можуть виникати імунотерапевтичні висипи, включаючи випадки синдрому Стивенса–Джонсона (SJS), токсичного епідермального некролізу (TEN) (у тому числі з летальним наслідком), експлозійний дерматит і бульбозний пемфігоїд. **Побічні реакції, пов'язані з проведенням інфузії.** Препарат Кітруда® може бути причиною розвитку тяжких або загрозливих для життя побічних реакцій, пов'язаних з проведенням інфузії, включаючи гіперчутливість і анафілаксію, про що повідомлялося у 6 (0,2%) із 2799 пацієнтів, які отримували цей лікарський засіб. Слід спостерігати за станом пацієнтів стосовно появи ознак та симптомів побічних реакцій, пов'язаних з проведенням інфузії, включаючи ригор, озноб, свистяче дихання, свербіж, гіперемію, висип, гіпотензію, гіпоксемію і ліхоманку. **Термін придатності.** Невідкритий флакон – 2 роки. Після приготування розчину для інфузії – з мікробіологічної точки зору, розведений препарат слід використовувати негайно та одноразово. Розведений розчин не можна заморожувати. Якщо розчин не використаний негайно, хімічна та фізична стабільність при використанні препарату Кітруда® була продемонстрована протягом 24 годин при температурі від 2 до 8 °C. Таке 24-годинне утримання може включати до 6 годин зберігання при кімнатній температурі (не вище 25 °C). При зберіганні у холодильнику перед застосуванням флакон і/або мішки для внутрішньовенних інфузій слід витримати до досягнення препаратом кімнатної температури. Не використовувати препарат після дати, вказаної на упаковці. **Умови зберігання.** Зберігати в холодильнику при температурі від 2 до 8 °C. Не заморожувати. Зберігати в оригінальній упаковці, в захищеному від світла та недоступному для дітей місці. **Виробник.** Шерінг-Плау Лабо Н.В., Бельгія/Schering-Plough Labo NV, Belgium. **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** Індустріепарк 30, Хейст-оп-ден-Берг, 2220, Бельгія/Industriepark 30, Heist-op-den-Berg, 2220, Belgium. **Реєстраційне посвідчення.** № UA/116209/01/01, наказ МОЗ № 2759 від 30.11.2020 року, термін дії реєстраційного посвідчення: з 01.08.2017 по 01.08.2022 року. **Дата останнього перегляду:** 30.11.2020 р.

Роль імунотерапії у лікуванні меланоми шкіри

12-14 березня на міжнародній медичній науково-освітній платформі Medical Knowledge Hub відбулася друга Школа дерматоонкології. Онлайн-захід був орієнтований на лікарів, які займаються діагностикою та лікуванням пухлин шкіри, а саме дерматологів, онкологів, онкохірургів, патоморфологів, суміжних спеціалістів. Особливою подією школи став сателітний симпозиум компанії MSD, у рамках якого провідні фахівці висвітлили сучасні погляди на діагностику та лікування меланоми.



Дерматоонколог, асистент кафедри дерматовенерології, клінічної, лабораторної імунології та алергології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, директор клініки персоналізованої медицини

EuroDerm (м. Київ) Богдан Вікторович Литвиненко виступив із доповіддю «Імунотерапія метастатичної меланоми: від теорії до практичних кроків».

Відповідно до наявних фахових рекомендацій, імунотерапія посідає провідне місце в лікуванні хворих із неоперабельною формою меланоми шкіри III-IV стадії. Ефективність застосування інгібітора імунних контрольних точок (білка програмованої клітинної смерті 1, PD-1) пембролізумабу (Кітруда® компанії MSD) у пацієнтів із вказаною патологією підтверджена у дослідженнях KEYNOTE-001, -002 та -006. Зокрема, 5-річна загальна виживаність (ЗВ) у дослідженні ІВ фази KEYNOTE-001 склала 34% у всіх хворих і 41% — у раніше не лікованих пацієнтів (рис. 1). Застосування пембролізумабу дозволило досягти об'єктивної відповіді (ОВ; кількість випадків повної відповіді, тобто зникнення всіх вогнищ ураження, підтверджене за допомогою комп'ютерної томографії, проведеної з інтервалом понад 4 тижні + кількість випадків часткової відповіді, тобто зменшення вогнищ не менше ніж на 30%) у 41% пацієнтів і контролю захворювання (кількість випадків повної відповіді + кількість випадків часткової відповіді + кількість випадків

стабілізації захворювання, яка полягає у відсутності прогресування) — у 65%, а при його використанні як першої лінії лікування — у 52 та 72% відповідно. Частота повної відповіді у разі призначення пембролізумабу в першій лінії терапії становила 17%.

П'ятирічна виживаність без прогресування (ВБП) сягала 21% у загальній популяції та 29% у раніше не лікованих осіб. При застосуванні пембролізумабу доволі швидко вдалося досягти відповіді на лікування. Так, медіана часу до отримання відповіді на терапію пембролізумабом становила 2,8 міс, а медіана тривалості відповіді досягнута не була. Відповідь на лікування зберігалась у 73% раніше лікованих пацієнтів та у 82% осіб, у яких пембролізумаб застосовували у першій лінії. У пацієнтів, які досягли повної відповіді на лікування, вона зберігалась у 89% осіб. При цьому 19% осіб продовжують використання пембролізумабу, 17% — припинили лікування через появу побічних реакцій, прогресування або з іншої причини, а 64% припинили лікування та перебувають під спостереженням. Незважаючи на те що частота небажаних явищ, пов'язаних із лікуванням, склала 86%, 3-4 ступінь токсичності відзначено лише у 17% хворих і тільки 7,8% з них потребували відміни лікування (O. Hamid et al., 2019).

Рандомізоване дослідження II фази KEYNOTE-002 включало пацієнтів із поширеною меланою та позитивним статусом за BRAF V600, у яких зафіксовано прогресування захворювання на тлі застосування іпілімумабу та комбінованої анти-BRAF терапії. У цьому дослідженні порівнювали ефективність терапії пембролізумабом у дозі 2 мг/кг маси тіла, пембролізумабом 10 мг/кг і хіміотерапії. Дизайн допускав перехід

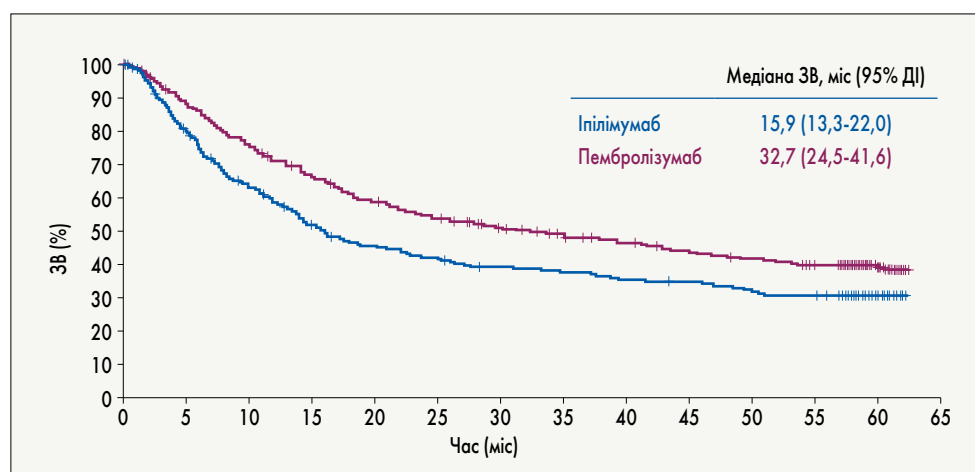


Рис. 2. П'ятирічна ЗВ у дослідженні KEYNOTE-006

пацієнтів із прогресуванням захворювання на тлі хіміотерапії на прийом пембролізумабу. На момент оцінювання результатів (30 травня 2018 р.) загальна відповідь була досягнута у 22,7% пацієнтів групи пембролізумабу. ВБП склала 16,9% через 36 міс та 15% через 48 міс, а ЗВ сягала 30,3 та 27,2% через 36 та 48 міс відповідно (A. Ribas et al., 2018).

У дослідженні III фази KEYNOTE-006, у якому порівнювали терапію пембролізумабом (10 мг/кг через кожні 2 тижні або 3 мг/кг через кожні 3 тижні) й іпілімумабом (3 мг/кг через кожні 3 тижні, всього 4 введення), у групі пембролізумабу вдалося досягти 5-річної ЗВ 32,7 міс порівняно з 15,9 міс у групі іпілімумабу (рис. 2). При цьому у пацієнтів, які отримували першу лінію лікування, медіана ЗВ становила 38,7 міс у групі пембролізумабу та 17,1 міс — іпілімумабу, а у раніше лікованих осіб — 23,5 та 13,6 міс відповідно.

ОВ на лікування досягла 42% у групі пембролізумабу та лише 17% у групі іпілімумабу, а її частота була вищою у раніше не лікованих пацієнтів (46%) ніж у пацієнтів, які отримували другу лінію терапії. Всі пацієнти, у яких досягнута повна відповідь на лікування після 2-річного прийому пембролізумабу, залишалися живими на момент 5-річного спостереження. Також варто зауважити, що повторне призначення пембролізумабу після прогресування захворювання дозволяє досягнути його контролю у 80% пацієнтів (G.V. Long, 2018).

Клінічний випадок

Пацієнт 90 років. В анамнезі — множинні епізоди базальноклітинного раку шкіри. У лютому 2020 р. було проведено ексцизійну біопсію та видалення пігментного утворення шкіри правої щокі і встановлено діагноз поверхнево-поширена меланома шкіри у фазі вертикального росту (pT4b). У вересні 2020 р. пацієнт помітив появу пігментації та вузлів у зоні хірургічного втручання та збільшення регіонарних лімфатичних вузлів. У жовтні 2020 р. пацієнт звернувся у клініку EuroDerm, де його було дообстежено та розпочато терапію пембролізумабом у дозі 200 мг. Станом на 10 березня 2021 р. отримав 6 інфузій препарату. Під час та після лікування побічних ефектів і змін лабораторних показників не відзначено. Клінічно спостерігали регресування двох верхніх вузлів, нижній вузол значно зменшився, а вузлик над ним зник. Окрім цього, відбувається регресування пігментних елементів (рис. 3).

Значне зменшення уражених лімфатичних вузлів і стабілізація процесу були також

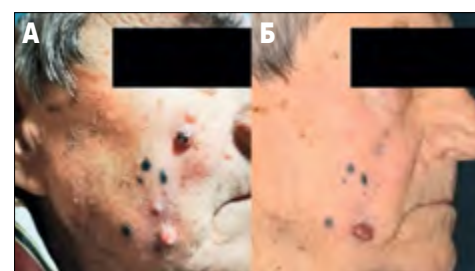


Рис. 3. Клінічна картина до (А) та після (Б) терапії пембролізумабом

підтверджені при проведенні комп'ютерної томографії після 4 інфузій пембролізумабу.

Таким чином, імунотерапія з використанням інгібітора імунних контрольних точок PD-1 пембролізумабу продемонструвала високу протипухлинну активність, яка зберігалась навіть після її припинення та при повторному призначенні препарату.



Принципи ад'ювантної імунотерапії (АІТ) при меланомі шкіри висвітлив онкохірург, співробітник науково-дослідного відділення онкоортопедії, пухлин шкіри та м'яких тканин Національного інституту раку (м. Київ), кандидат медичних наук Василь Васильович Остафійчук.

Незважаючи на наявні можливості лікування, меланома залишається причиною понад 60 тис. випадків смерті щорічно.

Однією із причин високої смертності є пізні звернення пацієнтів у лікувальні заклади. Так, згідно з даними за 2016 р., із 140850 уперше виявлених хворих із меланою у США, Японії, Франції, Німеччині, Італії, Іспанії та Великобританії у 8,2% випадків діагноз було встановлено на III стадії, коли тільки хірургічного лікування вже не достатньо.

Згідно з 8-ю версією класифікації Американського об'єднаного комітету з раку (AJCC), сьогодні виділяють IIIA, IIIB, IIIC та IIID стадії меланоми, ЗВ при кожній із яких значно різниться. Так, якщо 5-річна ЗВ при IIIA стадії сягає 93%, а 10-річна — 88%, то при IIID вона знижується до 32 та 24% відповідно. Рецидиви меланоми IIIA, IIIB та IIIC стадій через 5 років

Продовження на стор. 50.

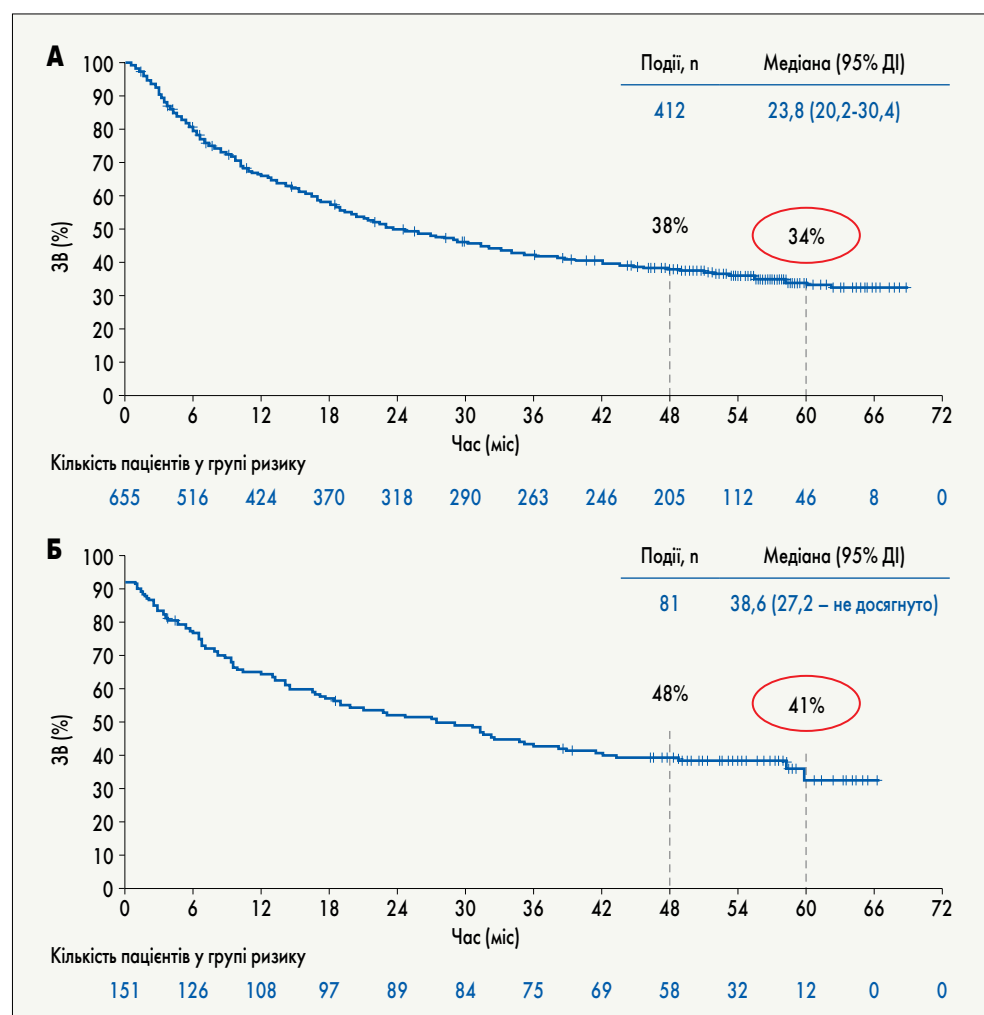


Рис. 1. П'ятирічна ЗВ у дослідженні KEYNOTE-001: А – у загальній популяції учасників (n=655); Б – у раніше не лікованих пацієнтів (n=151)

Роль імунотерапії у лікуванні меланоми шкіри

Продовження. Початок на стор. 49.

виявляють у 35; 75 та 90% випадків відповідно. Саме тому у пацієнтів із меланою III стадії вагоме значення надається АІТ.

Історія розвитку АІТ бере початок у 1995 р., коли Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США зареєструвало використання інтерферону альфа (ІНФ-α) в ад'ювантному режимі. Проте покращення ЗВ та ВБП при застосуванні ІНФ-α у низьких дозах доведено не було, тоді як високі дози ІНФ-α покращували лише ВБП та тільки у разі виразкових форм ІІВ-ІІС стадій. Сьогодні ІНФ-α не включений у стандарти надання допомоги хворим із меланою шкіри.

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

Дія інгібіторів BRAF- та MEK-кінази специфічно спрямована на блокування сигнального шляху мітогенактивованої протеїнкінази (МАРК), що виникає внаслідок мутації BRAF V600 та зумовлює неконтрольовану проліферацію клітин і блокування апоптозу. На відміну від таргетної, імунотерапія діє не на саму пухлину, а на клітини імунної системи. Зокрема, використання CTLA-4 та PD-1-інгібіторів контрольних точок, так зване блокування контрольних точок, шляхом збільшення кількості Т-клітин сприяє стимуляції протипухлинної імунної відповіді.

У 2015 р. анти-CTLA-4 препарати визнано проривом у АІТ меланоми. Їх застосування порівняно з плацебо знизило ризик смерті на 28%, прогресування захворювання — на 24%, сприяло збільшенню безрецидивної виживаності (БРВ) приблизно на 10% та ЗВ — на 11%. Проте застосування анти-CTLA-4 препаратів супроводжувалося вираженою токсичністю. Так, побічні прояви 3-4 ступеня виникали у 54,1% пацієнтів, при цьому у 46,1% вони були представлені реакціями

з боку імунної системи. Загалом смертність, пов'язана з імуніопосередкованими побічними проявами анти-CTLA-4 лікування, склала 1,1% (А.М.М. Eggermont et al., 2016), що зумовило необхідність продовжити пошук менш токсичних препаратів для АІТ.

Принципово новим підходом в АІТ меланоми стало використання анти-PD-1 препарату пембролізумабу. У вересні 2020 р. на онлайн-конгресі Європейського товариства медичної онкології (ESMO) було представлено результати дослідження III фази EORTC1325-MG/KEYNOTE-054, які засвідчили ефективність використання пембролізумабу як АІТ. Критеріями включення у це дослідження слугували гістологічно підтверджена меланома шкіри ІІА, ІІВ, ІІС стадії та метастази у лімфатичних вузлах (транзиторні метастази відсутні) після повної регіонарної лімфодисекції. Загалом було залучено 1019 пацієнтів, яких рандомізували на 2 групи. Хворі однієї групи отримували 200 мг пембролізумабу через кожні 3 тижні впродовж 1 року, а другої — плацебо у такому ж режимі. При медіані спостереження 3,5 року застосування пембролізумабу значно подовжувало БРВ у хворих із III стадією меланоми високого ризику. Так, у групі пембролізумабу БРВ склала 59,8 проти 41,4% у групі плацебо (відношення ризиків — ВР — 0,59; 95% довірчий інтервал — ДІ — 0,49-0,70; $P < 0,001$; рис. 4). Результати виявились зіставними в усіх підгрупах хворих із ІІА, ІІВ, ІІС стадіями за 7-ю та 8-ю версіями класифікації AJCC та не залежали від статусу PD-L1 і наявності чи відсутності мутації BRAF (А. Eggermont et al., 2020).

Примітно, що БРВ прямо пропорційно залежала від імуніопосередкованих побічних реакцій. Так, у групі пембролізумабу ризик рецидиву або смерті знижувався ($p=0,03$) після розвитку побічних проявів з боку імунної системи, наприклад ендокринних порушень, вітиліго (ВР 0,37; 95% ДІ 0,24-0,57), порівняно із таким до або без розвитку імунних побічних проявів (ВР 0,62; 95% ДІ 0,49-0,78).

За рекомендаціями NCCN (2021) та ESMO (2019), імуні- та таргетна терапія є основними методами лікування пацієнтів із неоперабельною формою меланоми. Необхідно пам'ятати, що за відсутності АІТ при меланомі III стадії ризик рецидиву становить понад 70%, а 5-річна ЗВ не перевищує 55%.

Отже, ІНФ-α не довів своєї ефективності в АІТ меланоми шкіри, а анти-CTLA-4 препарати хоча і стали проривом, підвищивши 5-річну ЗВ хворих до 65,4%, проте їх висока токсичність обмежила ефективне використання. На відміну від анти-CTLA-4 препаратів, пембролізумаб продемонстрував менш виражену токсичність та активно використовується при меланомі III та IV стадії.

Таким чином, терапія інгібіторами PD-1 характеризується хорошою переносимістю та сприяє покращенню БРВ у хворих із III стадією меланоми високого ризику.



Старший науковий співробітник науково-дослідного відділення пухлин шкіри і м'яких тканин Національного інституту раку (м. Київ), кандидат медичних наук Марія Миколаївна Кукушкіна розповіла про особливості ведення

небажаних явищ, зумовлених імунотерапією з приводу меланоми.

— Імунотерапія міцно закріпила свої позиції у сучасних рекомендаціях щодо лікування різноманітних злоякісних новоутворень. Зокрема, сьогодні вкрай складно уявити лікування меланоми шкіри без використання CTLA-4 та PD-1-інгібіторів контрольних точок. Проте зворотним боком цього методу лікування є токсичність препаратів, яка проявляється імуніопосередкованим ураженням будь-яких органів і систем, а її корекція потребує мультидисциплінарного підходу. Варто зауважити, що профіль безпеки різних інгібіторів контрольних точок різниться. Зокрема, частота побічних проявів 3-4 ступеня залежно від препарату коливається від 11 до майже 60% (F.S. Hodi et al., 2010). При застосуванні іпіліумабу найчастіше спостерігали такі побічні реакції, як діарея (54%) та коліт (8-27%), а також прояви з боку шкіри (37-70%; J.R. Brahmer, 2018). Такі реакції розвиваються досить швидко, приблизно з 4-го тижня від початку лікування, а їх тривалість різна, зокрема, ендокринні ураження часто є незворотними (J.S. Weber, 2012). Що стосується пембролізумабу, то імуніопосередковані побічні ефекти при терапії цим препаратом виникають із частотою 86%, а побічні прояви 3-4 ступеня — 14,7% (O. Hamid et al., 2018). Серед побічних проявів найчастішими є діарея ($\leq 19\%$), дисфункція щитоподібної залози (близько 10%) та ін. Гепатотоксичність, пневмоніт і нефрит при застосуванні пембролізумабу зустрічаються вкрай рідко.

Для оцінювання ступеня тяжкості побічних проявів прийнято використовувати шкалу CTCAE (Common Toxicity Criteria for Adverse Events, версія 5) Національного інституту раку США. За цією класифікацією виділяють 5 ступенів токсичності:

- 1 ступінь (легкий) — відсутність симптомів або невиражені симптоми; потребує клінічного та діагностичного спостереження; лікування не проводиться (за винятком ураження центральної нервової системи, деяких видів гематологічної та кардіотоксичності);
- 2 ступінь (помірний) — потребує проведення мінімального локального або неінвазивного втручання й обмеження фізичного навантаження. При цьому ступені лікування припиняють доти, доки побічні прояви стануть такими, що відповідають 1 ступеню тяжкості. При неможливості знизити інтенсивність токсичних проявів за допомогою симптоматичного лікування призначають кортикостероїди (КС) у дозі 0,5-1,0 мг/кг на добу;
- 3 ступінь (тяжкий або клінічно значущий, але не несе безпосередньої загрози життю пацієнта) — потребує госпіталізації або її пролонгації; характеризується обмеженням самообслуговування. При цьому ступені токсичності імунотерапію припиняють, окрім пацієнтів із шкірними й ендокринними проявами токсичності. Рекомендоване призначення КС у високих дозах (1-2 мг/кг на добу). Якщо на фоні терапії КС не спостерігається розрешення симптомів, призначають іншу імуносупресивну терапію, наприклад, із використанням химерних моноклональних антитіл;
- 4 ступінь (небезпечний для життя) — потребує негайного втручання. Імунотерапію повністю припиняють, окрім випадків ендокринної токсичності;
- 5 ступінь — зумовлює смерть пацієнта.

При виникненні у пацієнта того чи іншого прояву токсичності для швидкого визначення його ступеня та вибору подальшої тактики ведення можна використовувати спеціальні додатки для телефону. Зокрема,

їх можна завантажити за посиланнями: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50 та <https://apps.apple.com/ru/app/ctcae-plus-v5-0-v4-03-v3-0/id1097838147?l>.

Рекомендації ESMO щодо ведення небажаних явищ імунотерапії в українському перекладі сьогодні можна знайти у вільному доступі в інтернеті.

З метою запобігання виникненню небажаних явищ до лікування проводять збір анамнезу, звертаючи особливу увагу на наявність аутоімунних захворювань, імуносупресії, вірусу імунodefіциту, ендокринопатії, нейропатії й інфекційних захворювань, а також належне фізикальне обстеження та лабораторні дослідження. Крім загального аналізу крові (ЗАК) та сечі, проводять біохімічний аналіз крові із визначенням так званих печінкових і ниркових проб, рівня електролітів та глюкози. Необхідно оцінити функцію щитоподібної залози, вивчаючи рівні тиреотропного гормону (ТТГ) та тироксину (Т₄), провести електрокардіографію та виключити наявність вірусів імунodefіциту і гепатитів В та С. Збір анамнезу, фізикальне обстеження, ЗАК, біохімічний аналіз крові та оцінювання функції щитоподібної залози проводять перед кожним введенням препарату.

Особливостями симптоматичної терапії при шкірних проявах токсичності є призначення емоментів, антигістамінних препаратів і топічних КС. Розвиток гіпотиреозу передбачає призначення замісної гормональної терапії левотироксином у дозі 0,5-1,5 мг/кг, а при клінічних проявах гіпертиреозу, таких як тахікардія, тремор, застосовують бета-блокатори (пропранолол, атенолол), карбімазол — у разі наявності антитіл до ТТГ і КС у дозі 0,5 мг/кг на добу при больовому синдромі на фоні тиреоїдиту. Необхідно пам'ятати, що у клінічній практиці гіпертиреоз часто змінюється гіпотиреозом, а нормальний або знижений рівень ТТГ разом зі зниженням Т₄ може бути проявом порушення функції гіпофіза та потребує консультації ендокринолога.

Гепатотоксичність розвивається нечасто, на початковому етапі виявляється лише при лабораторному дослідженні, проте може мати вкрай негативні наслідки. Корекція гепатотоксичності здійснюється шляхом введення КС у дозі 1-2 мг/кг залежно від ступеня її вираженості. При неефективності лікування та токсичності 4 ступеня рекомендовано розглянути призначення мікофенолату мофетилу у дозі 500-1000 мг 2 рази на добу, а при подальшому погіршенні стану — такролімусу. Пневмоніт також виникає рідко, а його лікування передбачає призначення антибактеріальних препаратів і преднізолону при їх неефективності, за необхідності — штучної вентиляції легень.

Потрібно пам'ятати про необхідність поступової відміни КС, знижуючи дозу впродовж 2-4 тижнів після їх перорального застосування та впродовж 6-8 тижнів після внутрішньовенного введення. На фоні призначення КС рекомендується прийом препаратів кальцію, вітаміну D та профілактика пневмоцистної інфекції. Якщо дозу КС неможливо знизити до 10 мг/кг на добу — імунотерапію відміняють. Токсичність, пов'язана із лікуванням, яка не знижується до 0-1 ступеня впродовж 12 тижнів після останнього введення імунного препарату, також потребує відміни лікування.

Загалом імуніопосередковані побічні реакції, що виникають при застосуванні інгібіторів контрольних точок, є керованими і рідко потребують повного припинення терапії. Проте іноді навіть незначні на перший погляд прояви токсичності можуть мати несприятливі наслідки, а тому потребують своєчасної діагностики та мультидисциплінарного підходу до лікування.

Після виступів відбулася жвава дискусія з обговоренням низки питань клінічної практики та застосування імунотерапії у лікуванні меланоми шкіри.

Підготувала **Ольга Нестеровська**

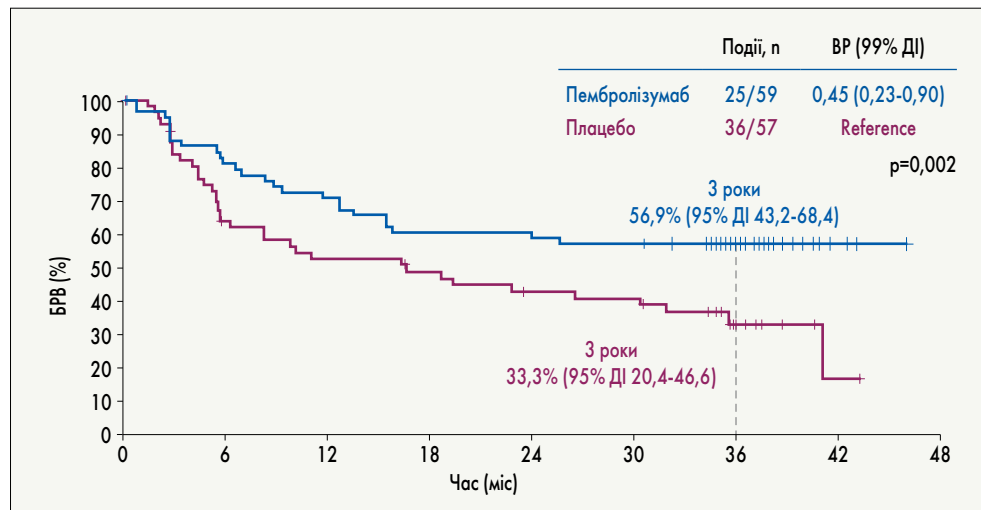


Рис. 4. БРВ у дослідженні KEYNOTE-054

Програма Guardian: мовою доказової медицини про туроктоког альфа

Туроктоког альфа (препарат НовоЕйт, фармацевтична компанія Novo Nordisk, Данія) – це рекомбінантний людський фактор коагуляції VIII (FVIII) з усіченим В-доменом без будь-яких інших модифікацій у послідовності амінокислот. Засіб є очищеним білком, який складається з 1445 амінокислот і має молекулярну масу близько 166 кДа. Його виготовляють за допомогою технології рекомбінантної ДНК у клітинах яєчників китайського хом'яка й отримують без додавання будь-яких білків людського чи тваринного походження в процесі культивування клітин, очищення або виробництва готового препарату. Туроктоког альфа характеризується фізичною та хімічною стабільністю (за рахунок вмісту метіоніну, сахарози та хлориду кальцію), що дозволяє зберігати препарат до 3 міс при температурі $\leq 40^{\circ}\text{C}$ та до 30 міс при низьких температурах ($2-8^{\circ}\text{C}$). Згідно з офіційною інструкцією, термін зберігання препарату НовоЕйт після розведення становить 4 год при кімнатній температурі або при температурі до 40°C чи 24 год при температурі $2-8^{\circ}\text{C}$.

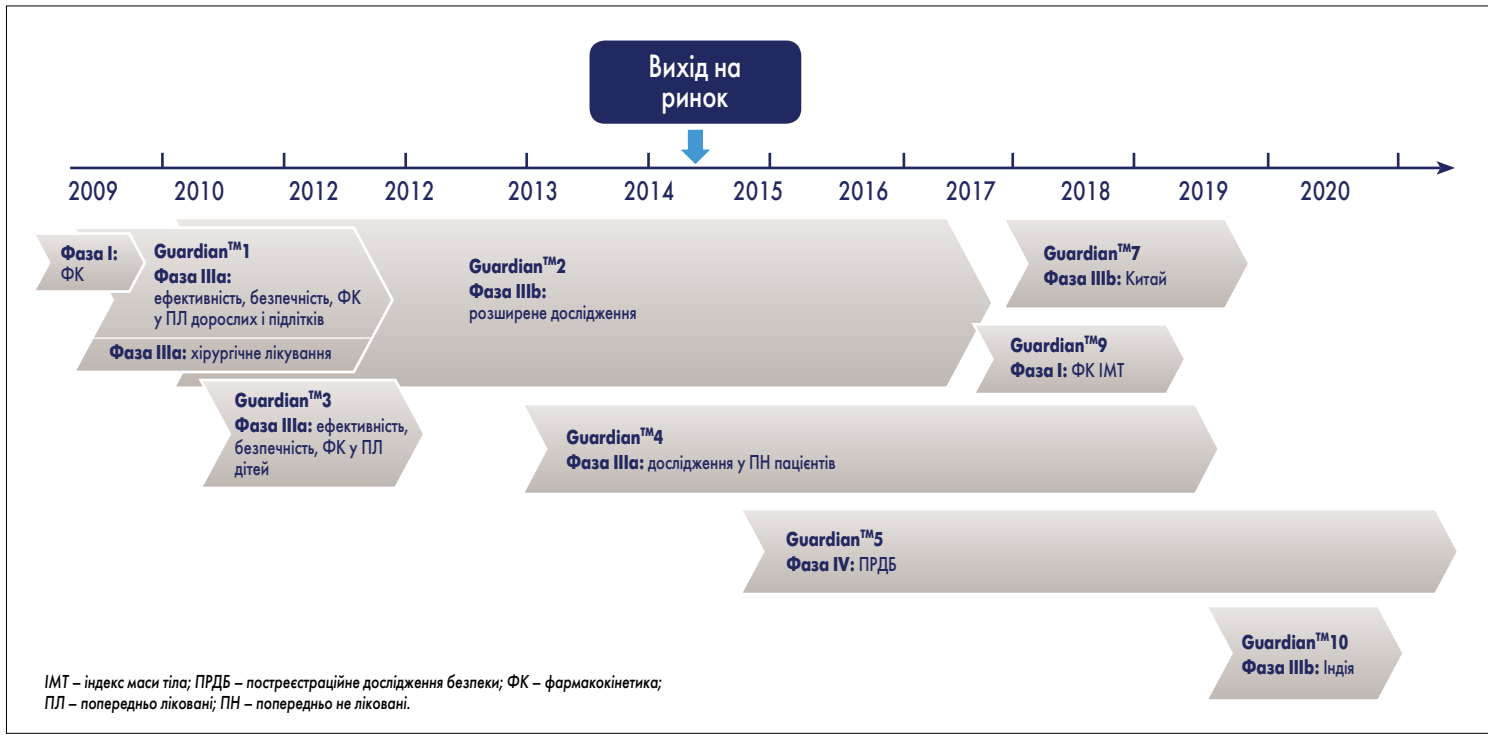


Рис. 1. Десятирічна програма дослідження туроктокогу альфа Guardian

Туроктоког альфа активно вивчається уже понад 10 років (рис. 1). На сьогодні отримані дані про високу ефективність і безпечність препарату для лікування та профілактики кровотеч у хворих на гемофілію А різних вікових груп. Ми більш детально розглянемо результати досліджень програми Guardian.

Guardian 1, 3

У багаточисловому дослідженні Guardian 1 взяли участь 150 осіб із 15 країн (до завершення дослідження дійшли 146 хворих). Метою дослідження було оцінити ефективність та безпечність туроктокогу альфа у дорослих (≥ 18 років) і підлітків (12–18 років) із тяжкою гемофілією А (активність FVIII $\leq 1\%$), які раніше отримували лікування (щонайменше 150 днів експозиції (ДЕ) – кількість днів, у які пацієнту введено принаймні одну дозу будь-якого препарату FVIII). Критеріями виключення з дослідження були наявність інгібіторів до FVIII в анамнезі, підвищений ризик тромбоемболічних ускладнень або імунodefіцит при рівні CD4+ лімфоцитів нижче $200\text{ }\mu\text{L}^{-1}$.

Пацієнти отримували профілактичну замісну терапію туроктокогом альфа по 20–40 МО/кг кожен 2-й день або 20–50 МО/кг 3 рази на тиждень протягом у середньому 6 міс (85 ДЕ). У ході дослідження у жодного пацієнта не утворилися інгібітори FVIII, також не було виявлено ознак раннього розвитку інгібіторів і проблем, пов'язаних із безпекою препарату. Усього було зареєстровано 225 побічних явищ у 100 (67%) пацієнтів. Найпоширенішими були події, пов'язані з неправильним застосуванням препарату (неадекватна доза, порушення техніки введення), а також головний біль і назофарингіт. У ході дослідження було зареєстровано 499 епізодів кровотечі, більшість із яких (89%) були контрольованими завдяки 1–2 введенням туроктокогу альфа. Згідно з повідомленнями пацієнтів

(оцінка гемостатичного ефекту препарату як добрий або відмінний), рівень ефективності препарату складав 81%. Середньорічна частота кровотеч (СЧК) складала 6,5 на пацієнта на рік (95% довірчий інтервал – ДІ – 5,3–8,0), медіана СЧК – 3,7 на пацієнта на рік.

Таким чином, результати дослідження Guardian 1 продемонстрували, що туроктоког альфа є новим безпечним та ефективним препаратом для профілактики та лікування кровотеч у пацієнтів з гемофілією А (S.R. Lentz et al., 2013). Отримані дані поклали початок довготривалого вивчення можливостей молекули у вигляді серії досліджень Guardian.

Ефективність, безпечність і фармакокінетичний профіль туроктокогу альфа у педіатричних пацієнтів вивчали у міжнародному дослідженні Guardian 3, у якому взяли участь 26 центрів 11 країн. У дослідження була включена 31 дитина віком 1–5 років та 32 дитини віком 6–11 років, які раніше отримували лікування будь-яким засобом FVIII (≥ 50 ДЕ) та в анамнезі яких відсутній факт появи інгібіторів FVIII. Учасники

дослідження з метою профілактики кровотеч отримували 25–50 МО/кг туроктокогу альфа через 1 день або 25–60 МО/кг 3 рази на тиждень. У середньому на 4,5 міс припало 60 ДЕ туроктокогу альфа. Як і в попередньому дослідженні, у жодної дитини не з'явилися інгібітори FVIII та не виникло проблем, пов'язаних із безпекою препарату. За час дослідження розвинулось 120 епізодів кровотеч, які були контрольованими завдяки 1–2 вливанням туроктокогу альфа. У 32 дітей всього було зафіксовано 86 побічних явищ, серед яких найпоширенішими були назофарингіт (у 5 дітей), інфекції верхніх дихальних шляхів (у 5 дітей) та ефекти, пов'язані з некоректним дозуванням, порушенням техніки введення засобу або переодозуванням препарату (у 5 пацієнтів). Усі побічні ефекти були легкого або середнього ступеня тяжкості. Ефективність препарату у лікуванні кровотеч становила 92% (гемостатичний ефект засобу оцінений учасниками як добрий або відмінний). СЧК складала 5,3 (95% ДІ 3,9–7,3) на пацієнта на рік, медіана СЧК – 3,02 на пацієнта на рік (R. Kulkarni et al., 2013).

	Стандартний режим (n=207)		Режим з меншою частотою введення препарату (n=27)		На вимогу (n=19)
Доза	20–50 МО/кг через 1 день	20–60 МО/кг 3 рази на тиждень	40–60 МО/кг 1 раз через кожні 3 дні	40–60 МО/кг 2 рази на тиждень	Індивідуальний підбір дози
СЧК (95% ДІ)	2,44 (2,06–2,89)		2,01 (1,21–3,33)		24,2 (16,90–34,15)
Медіана СЧК (діапазон)	1,37 (2,96)		0 (3,63)		30,44 (28,10)

Рис. 2. Порівняння результатів при різних режимах прийому туроктокогу альфа (Guardian 2)

Guardian 2

У дослідженнях Guardian 1 та 3 туроктоког альфа продемонстрував хороший профіль ефективності та безпеки у дорослих і дітей з гемофілією А. Метою дослідження Guardian 2 стало вивчення довгострокової безпечності й ефективності туроктокогу альфа для профілактики та лікування кровотечі. Профіль безпеки препарату оцінювали за частотою розвитку інгібіторів FVIII, ефективність – за СЧК протягом періоду профілактичного застосування препарату, а також за гемостатичним ефектом і кількістю ін'єкцій препарату для лікування кровотечі.

Критеріями включення у дослідження були попереднє отримання лікування, тяжка гемофілія А (активність FVIII $\leq 1\%$) та відсутність в анамнезі розвитку інгібіторів FVIII. Загалом у дослідження було включено 214 осіб (213 учасників отримували туроктоког альфа), 130 хворих дійшли до завершення дослідження. Пацієнти, які завершили дослідження Guardian 1 та 3 або дослідження I фази з вивчення фармакокінетики препарату, могли продовжити прийом туроктокогу альфа в рамках Guardian 2. Таких хворих було 201, нових хворих – 13. Дослідження проводилося у 52 медичних центрах 19 країн.

Для профілактики кровотеч застосовували стандартний режим введення туроктокогу альфа (20–50 МО/кг через 1 день чи 20–60 МО/кг 3 рази на тиждень) або режим із меншою частотою введення (40–60 МО/кг 2 рази на тиждень чи 1 раз через кожні 3 дні) або режим на вимогу. При епізодах кровотечі застосовували дозу 20–50 МО/кг. У ході дослідження можна було виконати перехід на інший режим або змінити дозування препарату.

Під час дослідження не було жодного випадку появи інгібіторів FVIII. Загалом зафіксовано 1260 побічних явищ у 183 (85,9%) пацієнтів, що відповідає 1,7 побічного явища на пацієнта на рік. Найчастішими побічними явищами був назофарингіт (14,6%).

Під час профілактики було зареєстровано 1782 епізоди кровотеч у 170 із 207 пацієнтів. При цьому у дітей кровотечі частіше були травматичними, а у дорослих – спонтанними. СЧК складала 2,44 (95% ДІ 2,06–2,89) на пацієнта на рік, медіана СЧК – 1,37 на пацієнта на рік. Середнє введення туроктокогу альфа з метою профілактики дорівнювало 5094 МО/кг на рік із середнім рівнем разової дози 32,5 МО/кг; відповідні показники для менш частого режиму профілактики становили 5432 МО/кг на рік та 48,2 МО/кг.

У 88,7% випадків кровотечі були легкого та середнього ступеня тяжкості, в 11,2% – тяжкі; для зупинки кровотечі 74% пацієнтів було достатньо однієї ін'єкції туроктокогу альфа, 15,5% – двох ін'єкцій. Ефективність лікування кровотеч туроктокогом альфа складала 91,4%. Слід зазначити, що у дослідженні також оцінювали різні режими прийому туроктокогу альфа (рис. 2), у тому числі менш частий режим (2 рази на тиждень або 1 раз через кожні 3 дні). У таких пацієнтів СЧК була нижчою (2,01), а ефективність лікування кровотеч – 94,1%.

Продовження на стор. 52.

Програма Guardian: мовою доказової медицини про туроктокоз альфа

Продовження. Початок на стор. 51.

Таблиця. Ефективність профілактики туроктокогом альфа у дослідженнях Guardian 1, 2 та 3

Показник	Guardian 3 (0-12 років)	Guardian 1 (≥12 років)	Guardian 2 Розширені дані
Кількість пацієнтів	63	150	207
Кількість кровотеч	126	499	1782
Кількість пацієнтів без кровотеч, n (%)	22 (34,9)	45 (30,0)	37 (17,9)
СЧК	5,33	6,50	2,44
Медіана СЧК	3,02	3,66	1,37
Середня профілактична доза, МО/кг	36,8	24,4	32,5

Таким чином, Guardian 2 є одним із найбільших клінічних досліджень, проведених на сьогодні у пацієнтів з гемофілією А (загальна кількість пацієнто-років – 753). За 6 років дослідження у пацієнтів не виявлено фактів розвитку інгібіторів FVIII та непередбачуваних побічних явищ (S.R. Lentz et al., 2018).

У таблиці узагальнені результати досліджень Guardian 1, 2 та 3.

Guardian 4

Наступним кроком програми Guardian стало вивчення ефективності та безпечності препарату у попередньо не лікованих пацієнтів. У дослідженні Guardian 4 взяли участь 58 дітей віком до 6 років з тяжкою гемофілією А (FVIII ≤1%), які раніше не отримували препаратів FVIII (у тому числі туроктоког альфа). Початкова профілактична доза туроктокогу альфа складала 15-50 МО/кг 1 раз на тиждень, її поступово збільшували залежно від клінічного ефекту та місцевого досвіду застосування препарату.

Дослідження проводилося у дві фази. В основній фазі під час 3-го, 4, та 5-го візитів проводився аналіз на наявність інгібіторів FVIII (≥0,6 Бетезда одиниць (БО)/мл), у розширеній фазі оцінювали інші кінцеві точки дослідження. Тому первинною кінцевою точкою дослідження була частота розвитку інгібіторів FVIII в основній фазі, вторинними кінцевими точками (на основі даних основної, розширеної фази або обох) – частота виникнення побічних ефектів, у тому числі серйозних, частота розвитку інгібіторів FVIII (≥0,6 БО/мл) та частота виявлення високого титру інгібіторів FVIII (≥5 БО/мл), гемостатичний ефект при лікуванні кровотеч, СЧК протягом періоду профілактики, кількість інфузій, необхідна для зупинки кровотечі, та сумарна кількість використаного туроктокогу альфа.

За результатами дослідження, інгібітори FVIII утворилися у 25 (43,9%) із 58 хворих (95% ДІ 30,2-56,8). Інгібітори FVIII були виявлені в основній фазі дослідження протягом 6-24 ДЕ (в середньому – 14,2 ДЕ після введення першої дози туроктокогу альфа). В одного пацієнта інгібітори FVIII визначили через 101 ДЕ, тому загалом за період дослідження інгібітори утворилися у 26 хворих. Високий титр інгібіторів FVIII виявлено у 16 (61,5%) із 26 осіб. Рівень інгібіторів коливався в межах 5,5-334,0 БО/мл. Слід зазначити, що генетичні мутації високого ризику, які мають статистично значущий вплив на розвиток інгібіторів, виявлені у 24 із 26 хворих з інгібіторами FVIII, у тому числі у 15 з 16 осіб із високим титром інгібіторів.

Що стосується вторинних кінцевих точок, то за час дослідження було зафіксовано 721 побічний ефект. Серед серйозних побічних ефектів найчастішими були розвиток інгібіторів, інфекційні ускладнення, травматичні крововиливи, лихоманка, анемія, травми голови.

Всього зареєстровано 402 епізоди кровотечі у 52 пацієнтів протягом двох фаз дослідження. Гемостатичну реакцію на введення туроктокогу альфа пацієнти оцінили як відмінну або добру у 346 (86,1%) випадках

кровотечі. СЧК складала 4,26 (95% ДІ 3,34-5,44) на пацієнта на рік. 227 (56,5%) із 402 епізодів кровотеч були контрольованими завдяки введенню однієї ін'єкції туроктокогу альфа, 22,6% – двох, 7,5% – трьох ін'єкцій. Кількість днів, у які пацієнти піддавалися впливу туроктокогу альфа в рамках профілактики, становила в середньому 167,7 ДЕ; у середньому було виконано 172,4 ін'єкції туроктокогу альфа на пацієнта. Серед пацієнтів, у яких виявлені інгібітори FVIII, у 21 дитини розпочали терапію індукції імунної толерантності. 18 (85,7%) дітей закінчили дослідження з негативним титром інгібіторів FVIII (Н. Yaish et al., 2019).

Guardian 5

Після виходу на ринок препарату НовоЕйт (фармацевтична компанія Novo Nordisk, Данія) було проведено перше пост-реєстраційне дослідження Guardian 5. У ньому вивчали профіль безпеки лікарського засобу у попередньо лікованих пацієнтів з гемофілією А тяжкого та середнього ступеня (FVIII ≤2%), які на момент включення у клінічне дослідження мали негативний

тест на інгібітори FVIII. Первинною кінцевою точкою дослідження була частота появи інгібіторів FVIII (≥0,6 БО/мл), вторинними кінцевими точками – частота побічних ефектів, гемостатична відповідь при епізодах кровотечі та під час оперативних втручань, СЧК і сумарна доза використаного туроктокогу альфа.

1 березня 2018 р. отримано результати проміжного аналізу даних 45 пацієнтів із загальною кількістю 4225 ДЕ (28 пацієнтів ≥100 ДЕ). За цей час у жодного пацієнта не виявлено інгібіторів FVIII, навіть у тих, у кого в анамнезі вони були. За час дослідження також не зафіксовано непередбачуваних побічних ефектів. Рівень успішності лікування кровотеч становив 91,4%. У пацієнтів, які отримували профілактичні ін'єкції туроктокогу альфа, СЧК дорівнювала 3,92 (95% ДІ 2,60-5,92), медіана СЧК – 3,7 на пацієнта на рік. Серед епізодів кровотеч 72,6% були спонтанними, 27,4% – травматичними. Пацієнти, які перенесли оперативні втручання, мали 100% гемостатичну реакцію (C. Escuriola-Ettingshausen et al., 2019).

Guardian 7, 10

Протягом тривалого часу у Китаї та Індії застосовували застарілі методи лікування пацієнтів з гемофілією А, в той час як у решті розвинутих країн світу замісна терапія FVIII уже була стандартною стратегією у пацієнтів без інгібіторів FVIII. Така ситуація пов'язана з низкою факторів: низька обізнаність населення та медичних працівників про хворобу, низька доступність лікування, недосконала система охорони здоров'я тощо. У Китаї часто використовували стратегію лікування пацієнтів з гемофілією А на вимогу, що призвело до значного поширення у них артропатії та інвалідності. Основним засобом для лікування хворих

на гемофілію А в Китаї та Індії є концентрати плазми крові, а в Індії й досі можна зустріти випадки застосування свіжозамороженої плазми та криопреципітатів. Тому впровадження сучасних методів лікування гемофілії А у цих країнах вкрай важливе.

Результати дослідження Guardian 7, яке було проведене в Китаї (за участю 42 дітей молодших 12 років, 26 підлітків старших 12 років і дорослих) показали, що застосування туроктокогу альфа є ефективним і безпечним методом лікування та профілактики кровотеч у пацієнтів із тяжкою гемофілією А. Гемостатична ефективність препарату складала 95,4% (за 24 міс дослідження), медіана СЧК – 1,18 на пацієнта на рік. За увесь час дослідження не виявлено жодного випадку розвитку інгібіторів FVIII (R. Wu et al., 2020).

У дослідженні Guardian 10, проведеному в Індії, 60 пацієнтам віком від 12 років із тяжкою та середньотяжкою гемофілією А (активність FVIII ≤5%), які раніше отримували лікування будь-яким продуктом FVIII (≥150 ДЕ), був призначений стандартний профілактичний режим туроктокогу альфа (щонайменше 20 ДЕ). За час дослідження не зафіксовано жодного випадку розвитку інгібіторів FVIII. Загалом лише 6 пацієнтів повідомили про 9 побічних ефектів лікування, серед яких найчастішими були інфекції верхніх дихальних шляхів (n=4). Упродовж дослідження було зафіксовано 49 епізодів кровотеч у 19 хворих. Гемостатична ефективність туроктокогу альфа при кровотечах складала 81,6% (M. Joseph John et al., 2020).

Guardian 9

Ведення пацієнтів з надлишковою масою тіла й ожирінням є справжнім викликом для медицини. Це пов'язано з тим, що об'єм плазми крові на 1 кг маси тіла в осіб з ожирінням значно менший, ніж у людей з нормальною масою тіла. Зазвичай доза препарату FVIII розраховується на 1 кг маси тіла, тому у пацієнтів з надлишковою масою тіла чи ожирінням можливе його передозування.

Основною метою багатоцентрового дослідження Guardian 9 було оцінити фармакокінетику туроктокогу альфа у попередньо лікованих дорослих пацієнтів із тяжкою гемофілією А (активність FVIII <1%) залежно від ІМТ. У дослідженні оцінювали фармакокінетичний профіль препарату у 35 пацієнтів із 7 країн. Під час другого з шести запланованих візитів хворим вводили туроктоког альфа в дозі 50 МО/кг. Тривалість дослідження становила 28 днів для кожного пацієнта, за виключенням 28-денного скринінгу перед другим візитом, на якому вводився препарат.

Первинною кінцевою точкою дослідження було оцінити активність FVIII у крові через 30 хв після введення туроктокогу альфа (C_{30min}), вторинними кінцевими точками – площа під кривою концентрація – час від 0 до нескінченності (AUC_{0-inf}), поступове відновлення FVIII через 30 хв (IR₃₀), швидкість напіввиведення (t_{1/2}), кліренс (CL), істинний об'єм розподілу (V_{ss}). Отримані дані вказують на позитивну асоціацію ІМТ з C_{30min}, AUC_{0-inf}, IR₃₀, негативну асоціацію – із CL та V_{ss}, відсутність асоціації з t_{1/2}.

Таким чином, дослідники виявили, що пацієнти з різним ІМТ мали різні рівні FVIII в крові. Крім того, на рівень FVIII також впливала кількість жирової та м'язової маси. Завдяки отриманим даним дослідники запропонували нову модель (формулу) дозування туроктокогу альфа, що дозволяє досягти рівномірної C_{30min} незалежно від ІМТ (рис. 3, 4; A. Tiede et al., 2020).

Туроктоког альфа (НовоЕйт) – новий, але добре перевірений інструмент у веденні пацієнтів з гемофілією А. Дані цілої низки досліджень неодноразово підтвердили високу ефективність препарату у профілактиці та лікуванні кровотеч у хворих різного віку.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала Ілона Цюпа



Рис. 3. Нова формула дозування туроктокогу альфа на основі результатів дослідження Guardian 9

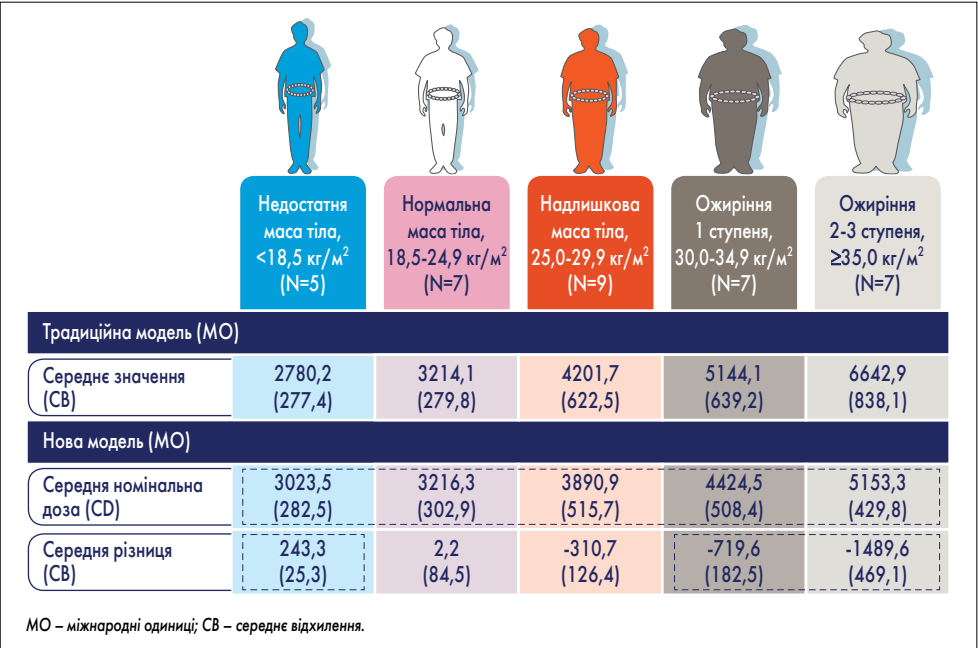


Рис. 4. Можлива корекція дози туроктокогу альфа на основі нової моделі



НовоЕйт –

для кожного з гемофілією А без інгібіторів

Ваш надійний вибір

Постійний результат¹⁻⁵	Новий підхід до гнучкості¹	5-рівнева система очищення^{1, 6-10}	40°C ЄДИНИЙ РЕКОМБІНАНТНИЙ ФВІІІ з температурою зберігання до 40 °C протягом 3 місяців⁶⁻¹⁴	Застосування: ДВІЧІ на тиждень при профілактичному лікуванні⁶
---	---	--	---	---

Література. 1. Thim L., Vandahl B., Karlsson J. et al. Purification and characterization of a new recombinant factor VIII (NS). Haemophilia. 2010; 16: 349-359. 2. Pipe S.W. Hemophili a: new protein therapeutics. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2010; 2010: 203-209. 3. Nielsen P.F., Bak S., Vandah L.B. Characterization of tyrosine sulphation in rFVIII (turoctocog alfa) expressed in CHO and HEK-293 cells. Haemophilia. 2012; 18(5): e397-398. 4. Ezban M., Vad K., Kjalke M. Turoctocog alfa (NovoEight®) – from design to clinical proof of concept. Eur Haematol. 2014 Nov; 93(5): 369-376. 5. Farrugia A. Guide for the assessment of dotting fac tor concentrates. Montreal: World Federation of Hemophilia. 2017. 6. НовоЕйт. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу. 7. РЕКОМБІНАТ. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу. 8. АДВЕЙТ. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу. 9. РЕФАКТО АФ. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу. 10. НУВІК. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу. 11. Lentz S.R., Misgav M., Ozelo M. et al. Results from a large multinational clinical trial (guardian™ 1) using prophylactic treatment with turoctocog alfa in adolescent and adult patients with severe haemophilia A: safety and efficacy. Haemophilia. 2013 Sep; 19(5): 691-697. 12. Kulkarni R., Karim F.A., Glamocanin S. et al. Results from a large multinational clinical trial (guardian™ 3) using prophylactic treatment with turoctocog alfa in pediatric patients with severe haemophilia A: safety, efficacy and pharmacokinetics. Haemophilia. 2013 Sep; 19(5): 698-705. 13. Lentz S.R., Janie O., Kavakli K. et al. Long-term safety and efficacy of turoctocog alfa in prophylaxis and treatment of bleeding episodes in severe haemophilia A: Final results from the guardian 2 extension trial. Haemophilia. 2018 Nov; 24(6): e391-e394. 14. Santogostino E., Lentz S.R., Misgav M. et al. Safety and efficacy of turoctocog alfa (NovoEight®) during surgery in patients with haemophilia A: results from the multinational guardian™ clinical trials. Haemophilia. 2015 Jan; 21(1): 34-40.

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу НовоЕйт (NovoEight®)*

Реєстраційне посвідчення № UA/16751/01/01, UA/16751/01/02, UA/16751/01/03. Наказ Міністерства охорони здоров'я України №1071 від 05.06.2018. Реєстраційне посвідчення № UA/16751/01/04, UA/16751/01/05, UA/16751/01/06. Наказ Міністерства охорони здоров'я України №1285 від 01.06.2020. **Склад:** діюча речовина: turoctocog alfa; допоміжні речовини: натрію хлорид; L-гістидин; сахароза; полісорбат 80; L-метіонін; кальцію хлорид, дигідрат; натрію гідроксид; кислота хлористоводнева. Розчинник: натрію хлорид, вода для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Гемостатичні засоби. Фактори згортання крові. Фактор згортання VIII. Код АТХ B02B D02. **Показання.** Лікування та профілактика кровотеч у пацієнтів з гемофілією А (вродженим дефіцитом фактора VIII). Препарат НовоЕйт можна застосовувати пацієнтам усіх вікових груп. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Відомо алергічна реакція на білки хом'яка. **Спосіб застосування та дози.** Лікування слід розпочинати під наглядом лікаря, який має досвід лікування гемофільї. **Дозування.** Дозування та тривалість замісної терапії залежать від ступеня дефіциту фактора VIII, локалізації та тяжкості кровотечі, а також від клінічного стану пацієнта. **Побічні реакції.** Резюме профілю безпеки. Гіперчутливість або алергічні реакції (що можуть включати ангіоневротичний набряк, печіння та поколювання у місці інфузії, озноб, приливи, генералізовану кропив'янку, головний біль, висипання, артеріальну гіпотензію, летаргію, нудоту, занепокоєння, тахікардію, відчуття стиснення у грудній клітці, поколювання, блювання, свистяче дихання) спостерігалися рідко, а у деяких випадках вони можуть прогресувати до тяжкої анафілаксії (включаючи шок). Утворення антитіл до білків хом'яка і виникнення пов'язаних з цим реакцій гіперчутливості спостерігалися дуже рідко. У пацієнтів з гемофілією А можуть утворюватися нейтралізуючі антитіла (інгібітори) до фактора VIII. **Термін придатності.** Термін придатності готового лікарського засобу – 30 місяців. **Умови зберігання.** Препарат зберігати при температурі 2-8 °C. Не заморозувати. Зберігати в недоступному для дітей місці. Протягом терміну придатності препарат може зберігатися при кімнатній температурі (не вище 30 °C) протягом одного періоду не більше 9 місяців; препарат може зберігатися при температурі, вище кімнатної (30-40 °C) протягом одного періоду не більше 3 місяців. Препарат не слід повертати до холодильника. Необхідно зазначити на коробці дату та температуру вилучення препарату з холодильника. Зберігати у зовнішній упаковці з метою захисту від світла. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** А/Т Ново Нордиск. **Дата останнього перегляду.** 20.07.2020; 01.06.2020.

*Інформацію подано скорочено. Будь ласка, ознайомтеся з повною Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу, перш ніж застосовувати або призначати препарат. **Ново Нордиск. ***НовоЕйт – туроктоког альфа.

ТОВ «Ново Нордиск Україна», Україна, 01014, вул. Болсуновська, 13-15. Телефон/факс: +38(044)389-44-00, www.novonordisk.ua, www.novonordisk.com, www.hemo.org.ua

Обізнаний — значить захищений: інформаційний проєкт «ОнкоПросвіта» в Україні

Одним із важливих напрямів у боротьбі з раком у всьому світі є підвищення обізнаності населення та онкологічних хворих про злякисні новоутворення. З цією метою у всьому світі відзначають дні та місяці боротьби з раком тієї чи іншої локалізації, коли за ініціативи громадських і пацієнтських організацій, медичних працівників, за підтримки фармацевтичних компаній проводяться заходи, покликані привернути увагу громадськості та органів влади до проблем своєчасної діагностики, лікування та профілактики раку. Крім того, важливо проводити просвітницьку роботу серед онкологічних пацієнтів, поширювати актуальну інформацію про сучасні методи діагностики та лікування злякисних новоутворень, ефективність яких підтверджена даними доказової медицини. Так, нещодавно в Україні стартував проєкт «ОнкоПросвіта». Його основною метою є розповсюдження необхідної інформації про можливості лікування онкологічної патології.

Про проєкт «ОнкоПросвіта»

Проєкт стартував у вересні 2019 р., коли одразу декілька громадських організацій розпочали співпрацю з провідними лікарями Харківського обласного центру онкології для забезпечення інформаційного доступу онкопацієнтів до міжнародних клінічних протоколів лікування раку різних локалізацій.

На той час до роботи над проєктом «ОнкоПросвіта» долучились:

- Українська федерація боротьби проти раку (УФР) — суспільне об'єднання громадських організацій і фондів, що працюють у сфері медицини, автори проєкту «ОнкоДозор» (детальна інформація за посиланням: <http://rakpobedim.com.ua/>);
- Благодійний фонд «Харків з тобою» — грантер, якому довіряють такі міжнародні організації, як Міжнародний фонд «Відродження», Міністерство зовнішніх справ України і Німеччини, посольство США, різні благодійні та неурядові організації (одна з програм — «Лікарняні бібліотеки»);
- Ротарі-клуб «Харків Надія» — благодійна організація, що входить до міжнародного об'єднання Rotary International;
- Харківський обласний центр онкології — один із найвідоміших закладів охорони здоров'я східного регіону, який надає спеціалізовану медичну допомогу жителям Харківської, Донецької та Луганської областей.

Місія проєкту — підвищення поінформованості українців про сучасні підходи і методи лікування злякисних новоутворень. У рамках проєкту УФР має ексклюзивну можливість перекладати, друкувати і розповсюджувати в Україні клінічні настанови з інформацією для онкологічних пацієнтів, укладеною фахівцями з Національної онкологічної мережі США.

Національна онкологічна мережа США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) — некомерційна організація, яка об'єднує 27 провідних онкологічних центрів США. Експерти NCCN готують клінічні протоколи для лікарів-онкологів, у яких описують передові методи лікування раку (NCCN Guidelines). На підставі цих клінічних протоколів видаються спеціальні посібники для пацієнтів з різними онкологічними захворюваннями.

Детальніше про діяльність своєї організації розповіла заступниця голови ради УФР Олена Шержукова.

— Наша пацієнтська організація вже 12 років працює у сфері допомоги онкопацієнтам. На наше переконання, найбільш дієвими напрямками є підвищення поінформованості пацієнтів та забезпечення доступу до сучасних протоколів лікування онкологічних хвороб. Сприяння поширенню інформаційних програм у медичній галузі та просвітницька діяльність є одними з пріоритетних для нашої пацієнтської організації. Саме тому ми спеціально вибрали посібники NCCN для пацієнтів для розповсюдження на території України.

Особливо привернув нашу увагу той факт, що посібники містять протоколи лікування з переліком препаратів (діючих речовин). Таке викладення інформації дозволяє пацієнту порівняти призначений лікарем план лікування з міжнародним передовим досвідом і прийняти свідоме рішення щодо обраного лікування.

УФР у вересні 2019 р. уклала договір з NCCN щодо можливості друкувати та безоплатно поширювати посібники/клінічні настанови NCCN для пацієнтів серед українців, які потребують цієї інформації.

Зважаючи на дозвіл NCCN, завдяки благодійникам (ХМЗ «Світло шахтаря», ТОВ «Рош Україна», друкарня «Юнісофт») вже опубліковано перші 5000 посібників: «Рак молочної залози метастатичний», «Рак молочної залози інвазивний», «Рак легень метастатичний», «Рак ободової кишки». Клінічні настанови безкоштовно передані до Харківського обласного онкологічного центру, а далі лікарі поширюють їх серед профільних пацієнтів.

Слід відмітити, що ці посібники мають великий попит серед пацієнтів, тому УФР прийняла рішення про розширення проєкту на територію всієї країни. Ми вбачаємо необхідність забезпечити цією літературою також лікарів-онкологів, які працюють у районних лікарнях. Тому у березні 2021 р., місяці, який присвячений боротьбі з колоректальним раком (КРР), плануємо друк нового посібника для пацієнтів — «Рак ободової кишки» — та його розповсюдження у декількох регіональних онкологічних центрах України. До цієї акції долучилося ТОВ «Серв'є Україна».

Наша організація має багаторічний досвід співпраці з фармацевтичними компаніями у програмах підтримки пацієнтів. Понад 4 роки з ТОВ «Рош Україна» ми ведемо партнерську програму підтримки пацієнтів за 9 напрямками забезпечення їх таргетними препаратами, третій рік поспіль провадимо програму допомоги пацієнтам із ТОВ «Такеда Україна». Яскравим прикладом ефективності таких програм є 100% забезпечення препаратом трастузумаб, придбаним за державний кошт, хворих на рак молочної залози з HER2-позитивним статусом. Безумовно, це наше спільне надбання, хоча шлях до отримання пацієнтами безкоштовних ліків був довгим і нелегким. Ми з радістю співпрацюємо з кожним, якщо результатом співпраці є врятоване життя хоча б одного хворого.



Повертаючись до проєкту «ОнкоПросвіта», досі великою проблемою залишається переклад наявних посібників NCCN для пацієнтів українською мовою. Насправді на сайті NCCN розміщено понад 20 посібників англійською мовою для пацієнтів з різними нозологіями. Щоб здійснити переклад українською мовою, потрібне фінансування — понад 4000 доларів за кожний посібник. На жаль, жодна пацієнтська організація в Україні не може собі дозволити витратити такі суми на офіційний переклад, медичне та літературне редагування. Тому ми звернулись до UMANA — Української медичної асоціації в Америці — із проханням про підтримку цього проєкту та допомогу з фаховим перекладом. Сподіваємось, що найближчим часом ми зможемо організувати дієве співробітництво в цьому напрямі.

Про УФР

За ініціативи та підтримки громадської організації «Центр «Рівне право на життя» (існує з 2009 р.) у 2012 р. було створене суспільне об'єднання громадських організацій та фондів УФР, а у 2014 р. — Благодійний фонд «Буду жити».

За час функціонування УФР були реалізовані такі проєкти:

- «Школа пацієнтів» (спільно з лікарями-онкологами та психологами) — регулярні заняття з інформування пацієнтів про методи діагностики і лікування онкологічних хвороб;
- «ОнкоДозор» (спільно з лікарями-онкологами) — організація масових профілактичних (скринінгових) обстежень населення. Проводиться у вигляді акцій у рамках профільного лікувального закладу або з виїздом лікарів у місцевості, віддалені від центральної клініки. За час проєкту огляд пройшли більше 25 000 осіб, у 1,3% з них було виявлено злякисне новоутворення на І-ІІ стадіях;
- «Гаряча лінія для пацієнтів» — надання екстрених консультацій з усіх питань, що стосуються онкологічної допомоги в Україні;
- Партнерська програма підтримки пацієнтів (спільно з ТОВ «Рош Україна») — організація поширювала і контролювала цільове використання таргетних лікарських препаратів, які пацієнти отримували як благодійну допомогу;
- Партнерська програма допомоги пацієнтам (спільно з компаніями Takeda Austria GmbH і Axios International) — організація здійснює ввезення на територію України гуманітарної допомоги у вигляді лікарських препаратів, її поширення і контроль за цільовим використанням.

За роки існування організація передала понад 20 000 пацієнтів благодійну допомогу у вигляді лікарських препаратів, отриманих за партнерськими угодами з фармацевтичними компаніями, на суму понад 530 млн грн.

У березні відзначають місяць боротьби з КРР

З метою привернення уваги громадськості до проблем КРР у всьому світі у березні кожного року проводять заходи, присвячені боротьбі з цією хворобою.

КРР є однією з найпоширеніших форм злякисних новоутворень. За даними реєстру GLOBOCAN (2018), КРР є третьою за частотою формою раку в усьому світі, що становить близько 11% усіх випадків діагностованих злякисних новоутворень. КРР об'єднує злякисні новоутворення товстої, прямої, сліпої, сигмоподібної та ободової кишки.



У рамках проєкту «ОнкоПросвіта» УФР, ТОВ «Серв'є Україна» та регіональні онкологічні центри України проводять акцію з поширення інформації для пацієнтів із КРР та підвищення обізнаності про цю хворобу. Провідні вчені та лікарі NCCN зібрали основну інформацію про хворобу й опублікували довідник для пацієнтів з раком ободової кишки. У ньому можна отримати вичерпні відповіді на найбільш поширені запитання, які стосуються етапів лікування та догляду за хворим. Найважливіше, що уся інформація, наведена у довіднику, відповідає принципам доказової медицини та базується на сучасних клінічних настановах, якими керуються провідні онкологічні клініки світу.

Національний інститут раку у Києві — другий заклад, у який були передані посібники для пацієнтів, у тому числі «Рак ободової кишки». На черзі ще багато регіонів України, де найближчим часом пацієнти з різними нозологіями зможуть отримати у друкованому вигляді від свого лікаря повну актуальну інформацію про своє захворювання, яка раніше була доступна лише англійською мовою. Формат посібника дозволяє хворому покроково отримувати необхідні відомості у ході лікування, що дуже зручно як для лікаря, так і для самого пацієнта.

УФР вдячна компаніям «Рош Україна» та «Серв'є Україна» за те, що долучилися до проєкту «ОнкоПросвіта», і сподівається, що посібники стануть великою поміччю у проходженні нелегкого та довгого шляху лікування та реабілітації хворого на рак.



Про актуальність проблеми обізнаності населення щодо онкологічних захворювань розповів **головний лікар Національного інституту раку, кандидат медичних наук Андрій Петрович Безносенко**.

— У більшості лікарів і пацієнтів в Україні дещо викривлене розуміння того, що значить вислів «обізнаність щодо онкологічних захворювань». Зазвичай лікарі концентрують свою увагу на аспектах первинної (яких шкідливих звичок чи впливу позбутися, щоб знизити ризик захворіти) та вторинної (які існують шляхи ранньої діагностики та скринінгу) профілактики. Пацієнти та пацієнтські спільноти зосереджуються переважно навколо проблем забезпечення інноваційними препаратами, усунення ускладнень після системного лікування. Обізнаність щодо онкологічних захворювань — це широке поняття, котре включає загальні питання профілактики (наприклад, шкідливі звички, яких варто позбутися для зниження ризику захворіти), специфічні фактори ризику, на які можна вплинути для зменшення вірогідності розвитку конкретних захворювань (наприклад, вживання певних видів продуктів, перебування на сонці, спостереження за утвореннями на шкірі), а також знання про принципи лікування захворювання, можливі побічні наслідки терапії та уявлення про те, яких результатів можна досягти залежно від обраної стратегії.

Якщо коротко, то з усього переліченого вище пацієнти знають дуже мало. І, на превеликий жаль, це проблема не пацієнтів, а нашої медичної спільноти і в деяких аспектах — громадськості. По-перше, така ситуація склалася через домінування в нашому суспільстві патерналістських відносин. У цих відносинах лікар забезпечує пацієнта допомогою, а пацієнт у свою чергу дозволяє лікарю диктувати модель своєї поведінки. Дуже часто лікар для пацієнта є настільки авторитетною особою, що очевидно хибні дії трактуються пацієнтом як такі, без яких неможливо обійтися, щоб надати найкращу допомогу.

По-друге, дуже слабка позиція держави в контексті надання інформації на державних платформах про фактори ризику, про здоровий спосіб життя, про заходи, здатні майже на 90% знизити ризик розвитку захворювання, наприклад вакцинація проти вірусу папіломи людини. По-третє, відсутність доступних для пацієнта джерел інформації. На сьогодні подібна інформація створюється за рахунок благодійних фондів і пацієнтських спільнот, але зрозуміло, що їхніх ресурсів замало для забезпечення всієї когорти пацієнтів.

Нині для пацієнта є два основні джерела інформації: пацієнтські спільноти для тих, хто має доступ до інтернету, та знайомі, близькі, котрі колись десь лікувались. Основним недоліком такого шляху отримання даних є те, що люди діляться своїм досвідом і переживаннями. Через особливості людського мислення із такого способу передачі інформації майже неможливо виключити упередження, тому в пацієнтів може сформуватись хибне уявлення просто на основі негативного досвіду сторонніх людей. Другорядні джерела, які покривають незначну частку пацієнтської спільноти, — інформаційні матеріали, створені завдяки благодійним фондам, пацієнтським організаціям, державні інформаційні програми.

За таких умов виник значний незадоволений попит на посібники для пацієнтів у друкованому або електронному форматі. У таких довідниках має відображатись інформація про фактори ризику розвитку конкретного захворювання, шляхи первинної та вторинної профілактики, про біологію конкретного виду пухлини, основні симптоми, методи діагностики. Багато уваги в подібних посібниках надається алгоритмам, за якими лікар приймає рішення й обирає той чи інший метод лікування або їх комбінацію. Важливим компонентом є висвітлення можливих ускладнень лікування та того, як пацієнт може з ними впоратися. І на завершення в посібниках зазначається, як часто пацієнт може зустрічатися з лікарем після лікування, які обстеження мусить робити та як діяти у разі підозри на рецидив.

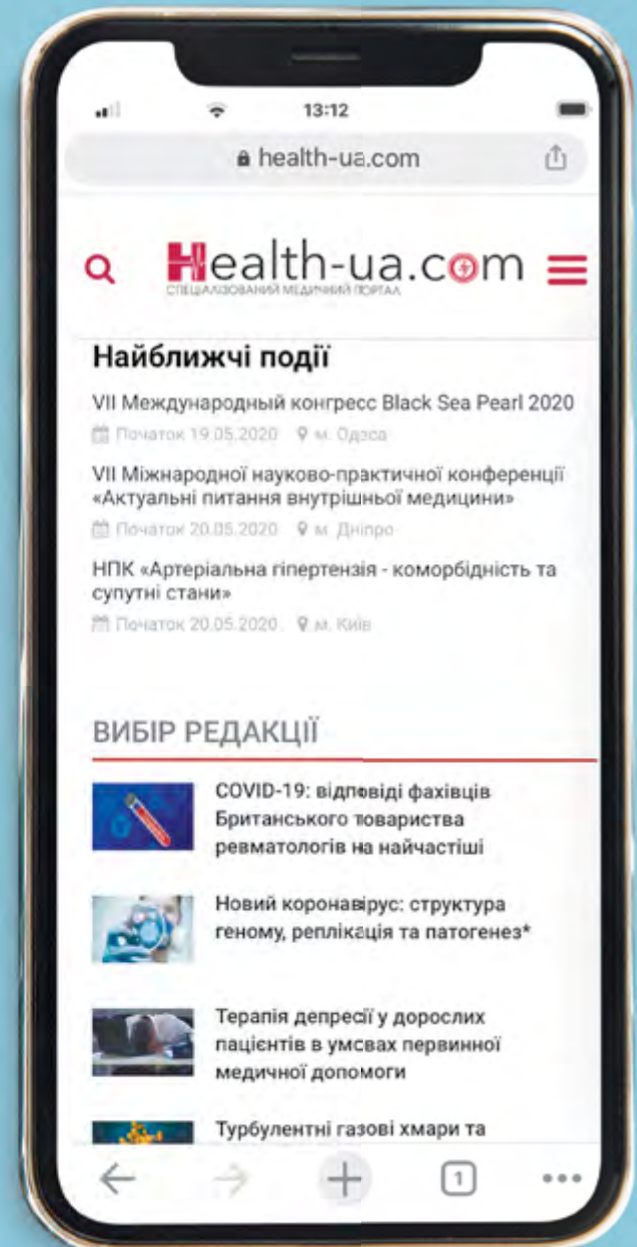
Лікарі надзвичайно зацікавлені у посібниках, які б містили таку інформацію. Це не знімає з них відповідальність за донесення до пацієнта відомостей про захворювання, але заздалегідь підготовлений пацієнт набагато краще сприймає інформацію і спільно з лікарем може ухвалити виважене рішення, про яке не шкодуватиме в майбутньому.

Кампанія з покращення обізнаності населення щодо онкологічних хвороб — це доведений дієвий механізм, який поліпшує комунікацію між пацієнтами та персоналом первинної ланки медичної допомоги. Пацієнти починають уважніше ставитися до свого здоров'я, скарг і, як наслідок, вчасно звертаються до лікаря, до розвитку критичних ускладнень. На перший погляд, обізнаність населення про онкологічні захворювання прямо не позначається на віддалених онкологічних результатах. Однак опосередкований вплив через модифікацію способу життя, зменшення тривожності, свідоме прийняття рішень, мотивацію переоцінити важко.

Підготувала Ілона Цюпа



health-ua.com
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ



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



ПЕРША ЛІНІЯ ТЕРАПІЇ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ З МЕТАСТАТИЧНИМ НЕДРІБНОКЛІТИННИМ РАКОМ ЛЕГЕНЬ

ЯК У МОНО, ТАК І В КОМБІНОВАНОМУ РЕЖИМІ¹

КІТРУДА®

(пембrolізумаб, МСД), 100 мг

Кітруда® (KEYTRUDA®). Склад: діюча речовина: pembrolizumab; 1 мл концентрату містить 25 мг пембrolізумабу; 1 флакон (4 мл) концентрату містить 100 мг пембrolізумабу. Допоміжні речовини: L-гістидин, L-гістидин моногідрохлорид моногідрат, полісорбат 80, сахароза, вода для ін'єкцій. Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій. Основ ніфзико-хімічні властивості: від прозорого до легкого опалесцюючого, від безбарвного до світло-жовтого кольору розчин. Рідина, практично вільна від видимих часток, pH 5,2-5,8. Фармакотерапевтична група. Протипухлинні засоби, моноклональні антитіла. Код АТХ L01X C18. Показання: Меланома. Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з нерезектабельною або метастатичною меланомою. Препарат Кітруда® показаний для ад'ювантної терапії пацієнтів з меланомою з ураженням лімфатичного(-их) вузла(-ів) після повної резекції. Недрібноклітинний рак легень. Препарат Кітруда® у комбінації з хіміотерапією пеметрекседом і препаратом платини показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним неплоскоклітинним недрібноклітинним раком легень (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) при відсутності мутацій в гені епідермального фактора росту (EGFR) або кінази анапластичної лімфони (ALK). Препарат Кітруда® у комбінації з карбоплатином та паклітакселом або паклітакселом, зв'язаним з білком, показаний як препарат першої лінії для пацієнтів із метастатичним плоскоклітинним NSCLC. Препарат Кітруда® як монотерапія показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з NSCLC, коли пухлини експресують PD-L1 (Tumor Proportion Score (TPS) $\geq 1\%$), що підтверджено валідованим тестом при відсутності мутацій в гені EGFR або ALK та у разі: III стадії, якщо пацієнтам не показана хірургічна резекція або остаточна хіміопроменева терапія, або метастатичного захворювання. Препарат Кітруда® як монотерапія показаний для лікування пацієнтів із метастатичним NSCLC у разі, коли пухлини експресують PD-L1 (TPS $\geq 1\%$), що підтверджено валідованим тестом, у разі прогресування захворювання під час або після платиновмісної хіміотерапії. Для пацієнтів з EGFR або ALK геномними аберациями, Кітруда® може призначатися після прогресії на таргетній терапії у відповідності зі стандартами терапії зазначених абераций. Дрібноклітинний рак легень. Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з метастатичним дрібноклітинним раком легень (Small Cell Lung Cancer, SCLC) з прогресуванням захворювання під час або після хіміотерапії на основі платини і принаймні ще однієї попередньої лінії терапії. Плоскоклітинний рак голови та шиї. Препарат Кітруда® у комбінації з платиною та фторурацилом (ФУ) показаний як терапія першої лінії для пацієнтів з метастатичним або нерезектабельним, рецидивуючим плоскоклітинним раком голови та шиї (Head and Neck Squamous Cell Cancer, HNSCC). Препарат Кітруда® як монотерапія показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним або нерезектабельним, рецидивуючим HNSCC, коли пухлини експресують PD-L1 (Combined Positive Score (CPS) ≥ 1), що підтверджено валідованим тестом. Препарат Кітруда® показаний як монотерапія для лікування пацієнтів з рецидивуючим чи метастатичним HNSCC, що прогресує при проведенні чи після проведення хіміотерапії з препаратами платини. Класична лімфома Ходжкіна. Препарат Кітруда® показаний для лікування дорослих і дітей зі стійкою до лікування класичною лімфою Ходжкіна (Classical Hodgkin Lymphoma, cHL) або при виникненні рецидиву після 3 або більше ліній терапії. Первинна медіастинальна В-крупноклітинна лімфома. Препарат Кітруда® показаний для лікування дорослих і дітей із рефрактерною первинною медіастинальною В-крупноклітинною лімфою (Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma, PMBCL) або при її рецидиві після проведення 2 або більше ліній попередньої терапії. Обмеження застосування: препарат Кітруда® не рекомендується для лікування пацієнтів з PMBCL, які потребують термінової циторедуктивної терапії. Уротеліальна карцинома. Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з місцевою прогресуючою або метастатичною уротеліальною карциною, яким не показана цисплатиновмісна хіміотерапія та коли пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 10), що підтверджено валідованим тестом, або пацієнтів, яким не підходить будь-яка платиновмісна хіміотерапія, незалежно від статусу експресії білка PD-L1. Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з місцевою прогресуючою або метастатичною уротеліальною карциною, у яких захворювання прогресувало при проведенні чи після завершення платиновмісної хіміотерапії, або протягом 12 місяців неoad'ювантної чи ад'ювантної платиновмісної хіміотерапії. Рак з високою мікросателітною нестабільністю. Препарат Кітруда® показаний для лікування дорослих і дітей з нерезектабельним або метастатичним раком з високою мікросателітною нестабільністю (Microsatellite Instability-High Cancer, MSI-H) або дефіциті механізмів репарації: сполідні пухлини, що прогресували при попередньому лікуванні, а також при відсутності вибору альтернативного лікування, або колоректальний рак, що прогресував після лікування фторпіримідином, оксаліплатином та іринотеканом. Обмеження застосування: безпеку та ефективність застосування препарату Кітруда® дітям з раком центральної нервової системи MSI-H не встановлено. Рак шлунку. Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з рецидивуючою місцевою прогресуючою або метастатичною аденокарциною шлунка або гастроєзофагеального з'єднання, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1), що підтверджено валідованим тестом, а захворювання прогресує під час або після проведення двох або більше курсів хіміотерапії, що включають фторпіримідин або платину, і терапії, спрямованої на білок HER2/неу. Рак шийки матки. Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів із рецидивним або метастатичним раком шийки матки у разі прогресування цього захворювання під час або після хіміотерапії, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1), що підтверджено валідованим тестом. Гепатоцелюлярна карцинома. Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів із гепатоцелюлярною карциною (Hepatocellular Carcinoma, HCC), яким раніше проводили лікування сорафенібом. Карцинома клітин Меркеля. Препарат Кітруда® показаний для лікування дорослих і дітей із рецидивуючою місцевою поширеною або метастатичною карциною клітин Меркеля (Merkel Cell Carcinoma, MCC). Нирково-клітинний рак. Препарат Кітруда® у комбінації з акситинібом показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з прогресуючим нирково-клітинним раком (Renal Cell Carcinoma, RCC). Протипоказання. Тяжка гіперчутливість до діючої речовини (пембrolізумаб) або будь-якої допоміжної речовини препарату (див. розділ «Склад»). Термін придатності. Невідкритий флакон: 2 роки. Після приготування розчину для інфузій: з мікробіологічної точки зору, розведений препарат слід використати негайно та одноразово. Розведений розчин не можна заморожувати. Якщо розчин не використаний негайно, хімічна та фізична стабільність при використанні препарату Кітруда® була продемонстрована протягом 24 годин при температурі від 2 до 8 °C. Таке 24-годинне утримання може включати до 6 годин зберігання при кімнатній температурі (не вище 25 °C). При зберіганні у холодильнику перед застосуванням флакони і/або мішки для внутрішньовенних інфузій слід витримати до досягнення препаратом кімнатної температури. Умови зберігання. Зберігати в холодильнику при температурі від 2 до 8 °C. Не заморожувати. Зберігати в оригінальній упаковці, в захищеному від світла та недоступному для дітей місці. Упаковка. По 4 мл концентрату для розчину для інфузій у флаконі об'ємом 10 мл із безбарвного скла типу I, що містить 100 мг пембrolізумабу. По 1 флакону з препаратом в картонній коробці. Категорія відпуску. Зарецептом. Виробник. Шерінг-Плау Лабо Н. В., Бельгія/Schering-Plough Labo NV, Belgium. Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Індустріепарк 30, Хейст-оп-ден-Берг, 2220, Бельгія/Industriepark 30, Heist-op-den-Berg, 2220, Belgium. Реєстраційне посвідчення: UA/16209/01/01.

1. Дивись повну інструкцію для медичного застосування препарату Кітруда®.

Перед застосуванням будь-якого лікарського засобу, згаданого в цьому матеріалі, будь ласка, ознайомтесь з повним текстом діючої інструкції для медичного застосування.

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

Матеріал призначений виключно для фахівців сфери охорони здоров'я. Для розповсюдження/демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів. Для розміщення в спеціалізованих медичних виданнях. ТОВ «МСД Україна», адреса: 03038, м. Київ, БЦ «Горизонт Парк», вул. М. Амосова, 12, 3 поверх. Тел.: +38 (044) 393-74-80; факс: +38 (044) 393-74-81. www.msd.ua.

Якщо у вас виникли питання з медичної інформації про продукцію компанії МСД, напишіть нам на medinfo@merck.com.

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

Матеріал виготовлений: березень 2021. Матеріал придатний до: вересень 2021.

Згадані препарати є торговими марками відповідних власників.

