

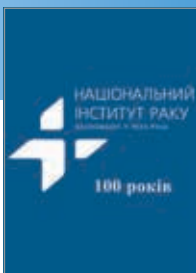


№ 5 (72)
2021 р.
12 000 примірників*
Передплатний індекс 37634

Онкологія

Гематологія

Хіміотерапія



Подія

**XIV з'їзд онкологів
та радіологів України –
підбиття підсумків
і визначення
нових цілей**

Читайте на сторінці **32**

Нарада експертів

Проблема набутої гемофілії в Україні

Читайте на сторінці **13**

Доктор медичних наук,
професор
Олексій Ковальов

Нові перспективи хірургічного і терапевтичного лікування пацієнтів із пухлинами голови та шиї в Україні

Читайте на сторінці **17**



Кандидат медичних наук

Ярослав Шпарик

**Найважливіше
з конгресу
ESMO-2021**

Читайте на сторінці **24**



Клінічні настанови NCCN

Вакцинація онкологічних пацієнтів від COVID-19

Читайте на сторінці **38**

МЕГЕСТРОЛ-ВІСТА

Всім відома молекула тепер доступна в Україні!

- ▶ Паліативна терапія рецидивуючого, метастатичного або неоперабельного раку молочної залози на пізній стадії, що прогресує після лікування інгібіторами ароматази
- ▶ Паліативна терапія рецидивуючої, високодиференційованої (G1/G2), рецептор-позитивної злоякісної пухлини ендометрія.



1 таблетка містить мегестролу ацетату 160 мг, №30
Виробник: European Pharma Hub. Угорщина.
РП №UA/17622/01/01 від 02.06.2021

[illegible]

ВІСТА
НОВІ МОЖЛИВОСТІ
ЩО ВІДПОВІДАЮТЬ ПЕРСПЕКТИВІ
vista.org.ua
vista-medclub.com

КІТРУДА®

(пембролізумаб, МСД) 100 мг

БІЛЬШЕ ТЕРАПЕВТИЧНИХ МОЖЛИВОСТЕЙ



Меланома

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



Недрібноклітинний рак легень

- ▶ У комбінації з хіміотерапією пеметрекседом і препаратом платини показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним неплощоклітинним 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 остаточна 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.



Площоклітинна карцинома шкіри

- ▶ Показаний для лікування пацієнтів з рецидивуючою або метастатичною плоскоклітинною карциномою шкіри (cutaneous squamous cell carcinoma, cSCC), яка не піддається хірургічному чи променевому лікуванню.



Класична лімфома Ходжкіна

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



Рак шлунку

- ▶ 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.



Гепатоцелюлярна карцинома

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



Рак з високою мікросателітною нестабільністю або дефіцитом механізмів репарації

- ▶ 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 (mismatch repair deficient, dMMR):
- ▶ солідні 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.



Висока мікросателітна нестабільність або дефіцит механізмів репарації у пацієнтів з колоректальним раком

- ▶ Препарат Кітруда® показаний для першої лінії терапії у пацієнтів з нерезектабельним або метастатичним колоректальним раком (colorectal cancer, CRC) з високою мікросателітною нестабільністю (MSI-H) або дефіцитом механізмів репарації (dMMR).



Площоклітинний рак голови та шиї

- ▶ 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.
- ▶ Показаний як монотерапія для лікування пацієнтів з рецидивуючим чи метастатичним HNSCC, що прогресує при проведенні чи після проведення хіміотерапії з препаратами платини.



Нирково-клітинний рак

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



Уротеліальна карцинома

- ▶ 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.



Рак шийки матки

- ▶ 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.



Рак з високим мутаційним навантаженням пухлини

- ▶ Показаний для лікування дорослих та дітей з нерезектабельними або метастатичними солідними пухлинами з високим мутаційним навантаженням (tumor mutational burden-high (TMB-H)) [$\geq$ 10 мутацій на 1 мегабазу (мут/Мб)], що підтверджено валідованим тестом, у яких прогресування спостерігалось після попереднього лікування і для яких відсутні задовільні альтернативні варіанти лікування.



Первинна медіастиальна В-крупноклітинна лімфома

- ▶ Показаний для лікування дорослих та дітей із рефрактерною первинною медіастиальною В-крупноклітинною лімфою (PMBCCL) або при її рецидиві після проведення 2 або більше ліній попередньої терапії.



Показання для дорослих: додаткова схема дозування 400 мг кожні 6 тижнів

- ▶ Показаний до застосування в додатковій рекомендованій дозі 400 мг кожні 6 тижнів при всіх схвалених показаннях для дорослих.
- ▶ Це показання визначено на підставі фармакокінетичних даних взаємозв'язку впливу на ефективність та безпеку. Подальше схвалення цього дозування може залежати від перевірки та опису клінічної користі у підтвердних дослідженнях.



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 Rodríguez-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 Rodríguez-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., Piha-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 (PMBC): Data from the Keynote-013 and Keynote-170 Studies. *Blood* 2018; 132: 228; doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-110220>. Assessed: 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: 940–52. **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.J., 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. **Лікарська форма.** Концентрат для розчину для інфузій. **Фармакотерапевтична група.** Протипухлинні засоби, моноклональні антитіла. Код АТХ L01X C18. **Показання.** *Меланома:* лікування пацієнтів з нерезектабельною або метастатичною меланою, для ад'ювантної терапії пацієнтів з меланою з ураженням лімфатичного(-их) вузла(-ів) після повної резекції. *Недрібноклітинний рак легень:* у комбінації з хіміотерапією пеметрекседом і препаратом платини як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним неплоскоклітинним недрібноклітинним раком легень при відсутності мутацій в гені епідермального фактора росту (EGFR) або кінази анапластичної лімфоми, у комбінації з карбоплатином або паклітакселом або паклітакселом, зв'язаним з білком, показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним плоскоклітинним NSCLC, як монотерапія як препарат першої лінії для пацієнтів з NSCLC, коли пухлини експресують PD-L1 [(TPS) ≥ 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 хімопроменева терапія, або метастатичного захворювання, як монотерапія; для лікування пацієнтів з метастатичним NSCLC у разі, коли пухлини експресують PD-L1 (TPS ≥ 1%), у разі прогресування захворювання під час або після платиновмісної хіміотерапії. Для пацієнтів з EGFR або ALK геномними аберациями – після прогресії на таргетній терапії у відповідності зі стандартами терапії зазначених абераций. *Дрібноклітинний рак легень:* для лікування пацієнтів з метастатичним дрібноклітинним раком легень з прогресуванням захворювання під час або після хіміотерапії на основі платини і прийнятні ще однієї попередньої лінії терапії. *Плоскоклітинний рак голови та шиї:* у комбінації з платиною та фторурацилом як терапія першої лінії для пацієнтів з метастатичним або нерезектабельним, рецидивуючим плоскоклітинним раком голови та шиї, як монотерапія, як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним або нерезектабельним, рецидивуючим HNSCC, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS) ≥ 1), як монотерапія для лікування пацієнтів з рецидивуючим чи метастатичним HNSCC, що прогресує при проведенні чи після проведення хіміотерапії з препаратами платини. *Класична лімфома Ходжкіна:* для лікування дорослих і дітей зі стійкою до лікування класичною лімфомою Ходжкіна або при виникненні рецидиву після 3 або більше ліній попередньої терапії. *Первинна медіастинальна В-крупноклітинна лімфома:* для лікування дорослих та дітей із рефрактерною первинною медіастинальною В-крупноклітинною лімфомою або при її рецидиві після проведення 2 або більше ліній попередньої терапії. *Уротеліальна карцинома:* для лікування пацієнтів з місцево прогресуючою або метастатичною уротеліальною карциномою, яким не показана цисплатиновмісна хіміотерапія та коли пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 10), або пацієнтів, яким не підходить будь-яка платиновмісна хіміотерапія, незалежно від статусу експресії білка PD-L1, для лікування пацієнтів з місцево прогресуючою або метастатичною уротеліальною карциномою, у яких захворювання прогресувало при проведенні чи після завершення платиновмісної хіміотерапії, або протягом 12 місяців неад'ювантної чи ад'ювантної платиновмісної хіміотерапії, для лікування пацієнтів з раком сечового міхура високого ризику без проростання у м'язову стінку при неефективності терапії БЦЖ з карциномою in situ з папілярними пухлинами або без них, які не підлягають (або не згодні на) проведення цистектомії. *Рак з високою мікросателітною нестабільністю або дефіцитом механізмів репарації:* для лікування дорослих і дітей з нерезектабельним або метастатичним раком з високою мікросателітною нестабільністю або дефіцитом механізмів репарації: солідні пухлини, що прогресували при попередньому лікуванні, а також при відсутності вибору альтернативного лікування, або колоректальний рак, що прогресував після лікування фторпіримідном, оксаліплатином та іринотеканом. *Висока мікросателітна нестабільність або дефіцит механізмів репарації у пацієнтів з колоректальним раком:* для першої лінії терапії у пацієнтів з нерезектабельним або метастатичним колоректальним раком з високою мікросателітною нестабільністю або дефіцитом механізмів репарації. *Рак шлунку:* для лікування пацієнтів з рецидивуючою місцево прогресуючою або метастатичною аденокарциномою шлунка або гастроєзофагеального з'єднання, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1), 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. *Езофагеальний рак:* для лікування пацієнтів з рецидивуючим місцево прогресуючим або метастатичним плоскоклітинним езофагеальним раком, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 10), з прогресуванням захворювання після однієї або декількох попередніх ліній системної терапії. *Рак шийки матки:* для лікування пацієнтів з рецидивуючим або метастатичним раком шийки матки у разі прогресування цього захворювання під час або після хіміотерапії, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1). *Гепатоцелюлярна карцинома:* для лікування пацієнтів з гепатоцелюлярною карциномою (hepatocellular carcinoma, HCC), яким раніше проводили лікування сорафенібом. *Карцинома клітин Меркеля:* для лікування дорослих і дітей з рецидивуючою місцево поширеною або метастатичною карциномою клітин Меркеля. *Нирково-клітинний рак:* у комбінації з акситинібом показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з прогресуючим нирково-клітинним раком. *Рак з високим мутаційним навантаженням пухлини:* для лікування дорослих та дітей з нерезектабельним або метастатичним солідним пухлинами з високим мутаційним навантаженням у яких прогресування спостерігалось після попереднього лікування і для яких відсутні задовільні альтернативні варіанти лікування. *Плоскоклітинна карцинома шкіри:* для лікування пацієнтів з рецидивуючою або метастатичною плоскоклітинною карциномою шкіри, яка не піддається хірургічному чи променевою лікуванню. **Показання для дорослих.** 200 мг кожні 3 тижні або 400 мг кожні 6 тижнів при всіх схвалених показаннях для дорослих. **Протипоказання.** Тяжка гіперчутливість до діючої речовини (пембролізумаб) або будь-якої допоміжної речовини препарату. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Об'єктивні дослідження фармакокінетичної взаємодії інших лікарських засобів із пембролізумабом не проводилися. Оскільки пембролізумаб виводиться з системи кровообігу за допомогою катаболізму, метаболічні взаємодії з іншими препаратами не очікуються. **Передозування.** Немає інформації про передозування препарату Кітруда®. **Особливості застосування.** Імуноопосередковані побічні реакції, включаючи серйозні та летальні випадки, спостерігалися у пацієнтів, які отримували препарат Кітруда®. Імуноопосередковані побічні реакції можуть виникати під час або після припинення лікування. Імуноопосередкований пневмоніт, імуноопосередкований коліт, імуноопосередкований гепатит, надниркова недостатність, гіподфіз, порушення функцій щитовидної залози, цукровий діабет 1 типу, імуноопосередкований нефрит і порушення функцій нирок. Тяжкі шкірні реакції: бульозний пемфігід. *Побічні реакції, пов'язані з проведенням інфузій:* застосування у період вагітності або годування груддю. препарат Кітруда® може негативно впливати на плід при застосуванні вагітним жінкам. Немає даних щодо наявності пембролізумабу ні в тваринах, ні в грудному молоці, ні в грудному молоці, що отримує годування, ні на продукцію молока. **Термін придатності.** Невідкритий флакон – 2 роки. Після приготування розчину для інфузій – з мікробіологічної точки зору, розведений препарат слід використати негайно та одноразово. **Умови зберігання.** 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:* Індустріпарк 30, Хейст-оп-ден-Берг, 2220, Бельгія/Industriepark 30, Heist-op-den-Berg, 2220, Belgium. **РП:** UA/16209/01/01 (Наказ МОЗ № 1819 від 27.08.2021). *Термін дії РП:* з 01.08.2017 по 01.08.2022. **Дата останнього перегляду** 08.07.2021 р.



ПЕРЕКОНЛИВА НАУКА
ІМУНООНКОЛОГІЯ:
ІДЕЇ, ЩО СТАЛИ РІШЕННЯМИ

MSD Oncology

**безперервний рух
в наукових досягненнях**

Матеріал призначений виключно для фахівців сфери охорони здоров'я. Ця інформація надана за підтримки компанії MSD.
Для розповсюдження/демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів. Для розміщення в спеціалізованих медичних виданнях.
Якщо у Вас виникли питання з медичної інформації про продукцію компанії MSD, напишіть нам на medinfo@merck.com



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

Матеріал затверджений: вересень 2021
Матеріал дійсний до: вересень 2023
UA-KEY-00207



Можливості та перспективи лікування лімфому Ходжкіна

У міжнародних клінічних настановах щодо лікування онкологічної та онкогематологічної патології стійко закріпилися позиції імунотерапевтичних агентів. Пембролізумаб – гуманізоване моноклональне антитіло з великим переліком показань до застосування, який поступово розширюється. На сьогодні пембролізумаб є терапевтичною опцією для лікування дорослих і дітей з лімфомою Ходжкіна (ЛХ). У рамках XIII науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні підходи до діагностики та лікування лімфопроліферативних захворювань» про нові можливості та перспективи імунотерапії ЛХ розповіла завідувачка науково-дослідного відділення хіміотерапії гемобластозів та ад'ювантних методів лікування Національного інституту раку (м. Київ), доктор медичних наук, професор Ірина Анатоліївна Крячок.

— У більшості пацієнтів з ЛХ досягається повна відповідь на 1-шу лінію терапії, зокрема за схемами ABVD (доксорубіцин + блеомицин + вінбластин + дакарбазин), BEACOPP (блеоміцин + етопозид + доксорубіцин + циклофосфамід + вінкрестин + прокарбазин + преднізолон) з ескалацією доз, брентуксимабу ведотин + AVD (доксорубіцин + вінбластин + дакарбазин). Ефективність 2-ї лінії терапії при ЛХ також є високою: близько 70–80% пацієнтів на сальвадж-терапії з подальшою трансплантацією гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК) досягають стійкої ремісії. Результати 3-ї лінії терапії (після 2-го рецидиву хвороби, рефрактерності до 2-ї лінії) значно погіршуються, що зумовлює потребу у розробленні нових підходів до лікування. Серед нових підходів до лікування В-клітинних лімфом — застосування ДНК-вакцин, дендритноклітинних вакцин, CAR-T клітинна терапія, імунотерапія.

Створення імунотерапевтичних препаратів стало великим проривом в онкології. За дуже короткий час відбулося стрімке збільшення кількості клінічних досліджень інгібіторів контрольних точок, зокрема для пембролізумабу зареєстровано близько 1000 клінічних досліджень, а лікарський засіб застосовується для лікування раку понад 10 локалізацій.

Імунна система організму може визначити та знищити пухлинні клітини завдяки активності Т-клітинної ланки імунітету та інших

механізмів. У сучасних дослідженнях визначено рецептори програмованої смерті (PD-1), які є основним шляхом імунних контрольних точок. Пухлинні клітини здатні пригнічувати Т-клітинну відповідь за рахунок використання шляху PD-1 через експресію PD-1 лігандів — PD-L1 та PD-L2. Зв'язування PD-L1 та PD-L2 з PD-1 на Т-клітинах супроводжується деактивацією останніх, таким чином пухлина ухиляється від імунної відповіді. Для імунотерапевтичних агентів (пембролізумабу) спрямована на активацію протипухлинного імунітету шляхом блокади взаємодії між PD-1 та PD-L1 і PD-L2.

Клітини ЛХ мають генетичну схильність до блокади сигнального шляху PD-1: у них часто спостерігається ампліфікація ділянки хромосоми 9p24.1, що запускає сигнальний шлях JAK2/STAT, який активує підвищену експресію PD-L1 та PD-L2. Таким чином, клітини ЛХ також є мішенню для моноклонального антитіла пембролізумабу.

Міжнародні клінічні настанови

Згідно з останніми оновленнями клінічних настанов Національної онкологічної мережі США (NCCN) щодо ведення пацієнтів з ЛХ (версія 4, 2021), пембролізумаб є терапевтичною опцією для 2-ї та подальших ліній терапії при ЛХ. Згідно з клінічними настановами NCCN щодо інгібіторів контрольних точок і затвердженими Управлінням з контролю

якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) показаннями, ніволумаб застосовується для лікування дорослих із класичною ЛХ, у яких виник рецидив або прогресування хвороби після проведення аутологічної ТГСК (аутоТГСК) чи використання брентуксимабу ведотину, після більше ніж 3 ліній системної терапії, яка включає аутоТГСК. Пембролізумаб застосовується для лікування дітей і дорослих із рефрактерною класичною ЛХ, а також тих, хто мав рецидив після більше ніж 3 попередніх ліній терапії.

За основу рекомендацій із застосування пембролізумабу при ЛХ взяті результати клінічних досліджень Keynote-013 (I фаза), Keynote-087 (II фаза) та Keynote-204 (III фаза).

Дослідження Keynote-013

У дослідженні Keynote-013 вивчали ефективність і безпеку пембролізумабу у 31 пацієнта зі злоякісними онкогематологічними захворюваннями. У дослідження були включені особи, які мали рецидивуючу/рефрактерну ЛХ, прогресування хвороби під час або після лікування брентуксимабу ведотином. Пацієнти отримували пембролізумаб у дозі 10 мг/кг маси тіла через кожні 2 тижні. Відповідь на терапію оцінювали через 12 тижнів, далі — через кожні 8 тижнів. За результатами дослідження частота об'єктивної відповіді (ЧОВ) склала 58%, повна відповідь (ПВ) була досягнута у 19% хворих. Підгруповий аналіз показав зіставну ефективність пембролізумабу у пацієнтів з первинно рефрактерним і непервинно рефрактерним захворюванням. Медіана виживаності без прогресування (ВБП) склала 11,4 міс, (95% довірчий інтервал — ДІ — 4,9–27,8), а 12-місячна ВБП — 48%. Медіана загальної виживаності не була досягнута, 12-місячна загальна виживаність — 87%. Найчастішими побічними явищами (ПЯ) усіх ступенів тяжкості були гіпотиреозидизм, діарея, пневмоніт, нудота, втома, задишка (P. Armand et al., 2020).

Дослідження Keynote-087

У клінічне дослідження II фази Keynote-087 було включено 3 групи пацієнтів з рефрактерною/рецидивною класичною ЛХ, у яких відбулося прогресування хвороби: після аутоТГСК і наступної терапії брентуксимабу ведотином (група 1); при неефективності резервної поліхіміотерапії, терапії брентуксимабу ведотином у разі неможливості виконання аутоТГСК (група 2); після аутоТГСК без подальшого застосування брентуксимабу ведотину (група 3). Більшість пацієнтів отримували ≥ 3 попередніх ліній терапії.

Хворим було призначено пембролізумаб у дозі 200 мг через кожні 3 тижні. Ефективність терапії оцінювали через кожні 12 тижнів.

За результатами дослідження ЧОВ склала 69,0% (95% ДІ 62,3–75,2), частота ПВ — 22,4% (95% ДІ 16,9–28,6). Середній час до відповіді на терапію становив 2,7 (95% ДІ 2,1–8,3) міс. У пацієнтів, у яких отримано відповідь на терапію, медіана тривалості відповіді склала 11,1 міс (R. Chen et al., 2017). При 3-річному періоді спостереження медіана загальної тривалості відповіді дорівнювала 16,6 міс, медіана тривалості відповіді у групі 1 — 25,0 міс, у групі 2 — 11,1 міс, групі 3 — 16,8 міс. Медіана ВБП у всіх групах пацієнтів становила 13,6 міс



І.А. Крячок

(95% ДІ 11,1–16,7); у групі 1 — 16,4 міс, 2 — 11,1 міс, 3 — 19,4 міс. Найчастішими ПЯ будь-якого ступеня тяжкості, що виникали у $\geq 5\%$ пацієнтів, були гіпотиреозидизм, лихоманка, втома, висип на шкірі, діарея, головний біль, нудота, кашель (P.L. Zinzani et al., 2019).

Дослідження Keynote-204

Метою відкритого рандомізованого дослідження III фази Keynote-204 було порівняти ефективність пембролізумабу та брентуксимабу ведотину у пацієнтів з рефрактерною/рецидивною класичною ЛХ. У клінічне дослідження було включено пацієнтів ≥ 18 років, яким виконано аутоТГСК, а також хворих, які не є кандидатами для аутоТГСК, з вимірюваною хворобою та статусом за ECOG 0 або 1. Пацієнти були рандомізовані у співвідношенні 1:1 у групу пембролізумабу (200 мг через кожні 3 тижні) та брентуксимабу ведотину (1,8 мг через кожні 3 тижні).

Результати проміжного аналізу показали перевагу пембролізумабу над брентуксимабу ведотином. Медіана ВБП у групі пембролізумабу становила 13,2 міс, у групі брентуксимабу ведотину — 8,3 міс (відношення ризиків — ВР — 0,65; 95% ДІ 0,48–0,88; $p=0,00271$), 12-місячна ВБП — 53,9 та 35,6% відповідно (рис. 1).

Переважа пембролізумабу спостерігалася в усіх підгрупах пацієнтів: яким не проводили аутоТГСК, з первинною рефрактерністю хвороби, а також у пацієнтів, які отримували/не отримували попереднє лікування брентуксимабу ведотином. ЧОВ у групі пембролізумабу склала 65,6% (95% ДІ 57,4–73,1%), у групі брентуксимабу ведотину — 54,2% (95% ДІ 46,0–62,3), частота ПВ у групах була приблизно на однаковому рівні (24,5 та 24,2% відповідно).

В обох групах спостерігалася зіставна частота ПЯ, однак за клінічними проявами вона була різною. У групі пембролізумабу частіше виникали гіпотиреозидизм, лихоманка, свербіж, втома, нудота, у групі брентуксимабу ведотину — периферична нейропатія, периферична сенсорна нейропатія, а також нудота, втома. ПЯ при застосуванні пембролізумабу є імунно-опосередкованими, тому важливо їх розпізнати та провести корекцію (рис. 2; J. Kuruvilla et al., 2020).

За результатами підгрупового аналізу дослідження Keynote-204 залежно від кількості попередніх ліній терапії (1 або ≥ 2 ліній терапії) відзначено перевагу пембролізумабу над брентуксимабу ведотином в обох підгрупах за показниками ВБП, ЧОВ, тривалістю відповіді (J. Kuruvilla et al., 2020).

Таким чином, за результатами досліджень у пацієнтів з рефрактерною/рецидивною ЛХ, у яких виник рецидив після ТГСК або які не є кандидатами на проведення ТГСК, лікування пембролізумабом значно збільшує ВБП порівняно з брентуксимабу ведотином. На тлі лікування пембролізумабом вдається досягти більш стійкої відповіді. Пембролізумаб рекомендований для терапії дорослих і дітей із рефрактерною ЛХ та рецидивом хвороби.

Підготувала Ілона Цюпа

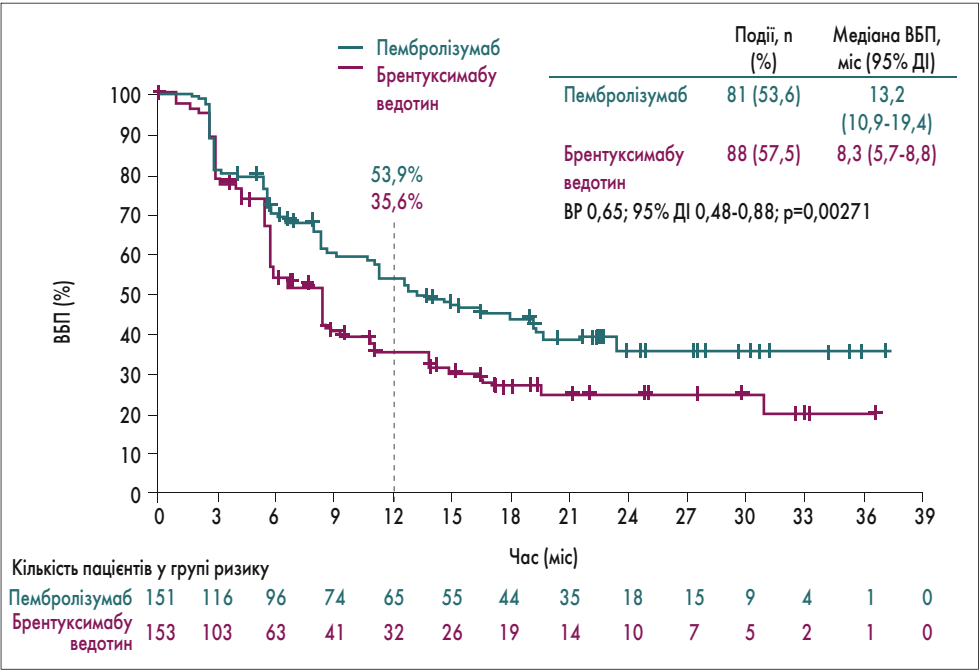


Рис. 1. ВБП у дослідженні Keynote-204

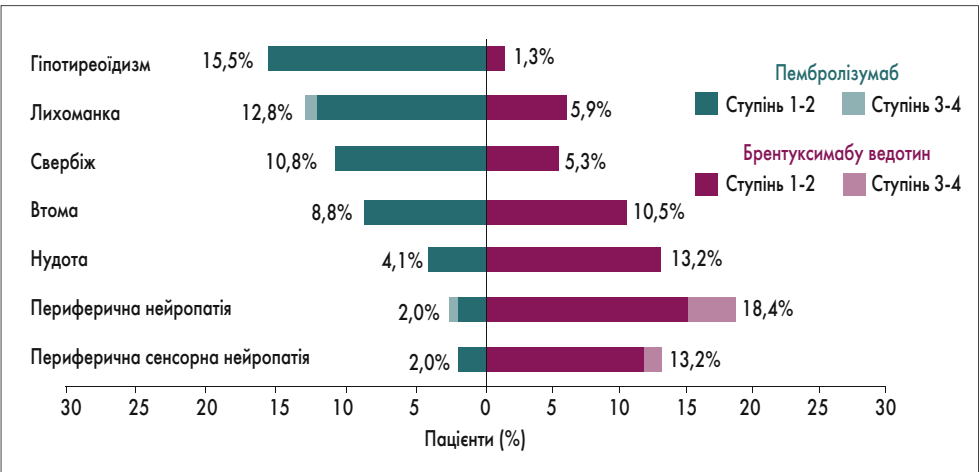


Рис. 2. Порівняння ПЯ при лікуванні пембролізумабом і брентуксимабу ведотином (Keynote-204)

Доведений та передбачуваний захист¹



Наявність
мультидозового
флакона²



Висока ефективність
та безпека, що доведено
клінічними дослідженнями¹



Шприц-доза
з захисною
системою голки³



SANOFI

Інформація про препарат: Клексан®, розчин для ін'єкцій. КЛЕКСАН® 300, розчин для ін'єкцій по 10 000 анти-Ха МО/мл по 3 мл у багатодозовому флаконі № 1. РП № UA/10143/01/01, Наказ МОЗ України №527 від 25.02.2020, КЛЕКСАН®, розчин для ін'єкцій, 10 000 анти-Ха МО/мл по 2000 анти-Ха МО/0,2 мл, по 4000 анти-Ха МО/0,4 мл у шприц-дозах з захисною системою голки № 10. РП № UA/7182/01/01, Наказ МОЗ України №1500 від 02.07.2020, КЛЕКСАН®, розчин для ін'єкцій, 10 000 анти-Ха МО/1 мл, № 2: по 8000 анти-Ха МО/0,8 мл у шприц-дозі із захисною системою голки. РП № UA/7181/01/01, Наказ МОЗ України №978 від 26.04.2019. **Склад.** Діюча речовина: еноксапарин; 1 мл розчину містить еноксапарину натрію 10 000 анти-Ха МО, що еквівалентно еноксапарину натрію 100 мг; 1 шприц-доза містить 2000 МО анти-Ха/0,2 мл, що еквівалентно еноксапарину натрію 20 мг, або 4000 МО анти-Ха/0,4 мл, що еквівалентно еноксапарину натрію 40 мг, або 8000 анти-Ха МО/0,8 мл, що еквівалентно 80 мг еноксапарину натрію; допоміжна речовина: вода для ін'єкцій (і спирт бензиловий в КЛЕКСАН®300). Еноксапарин натрію – це біологічна речовина, яку отримують шляхом лужної деполімеризації бензилового ефіру гепарину, який походить зі слизової оболонки кишечника свиней. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Антитромботичні засоби. Група гепарину. Код АТХ B01A B05. **Показання.** Препарат показаний для застосування дорослим для: профілактики венозних тромбоемболічних (ВТЕ) ускладнень у хірургічних пацієнтів з помірним та високим ризиком, особливо у пацієнтів, які підлягають ортопедичним або загально хірургічним оперативним втручанням, в тому числі оперативним втручанням з приводу онкологічних захворювань. Профілактики ВТЕ ускладнень у терапевтичних пацієнтів з гострими захворюваннями (такими як гостра серцева недостатність, дихальна недостатність, тяжкі інфекції або ревматичні захворювання) та зниженою рухливістю, які мають підвищений ризик виникнення венозної тромбоемболії. Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ) та тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), за винятком випадків ТЕЛА, при яких може бути необхідним проведення тромболітичної терапії або хірургічного втручання. Профілактики утворення тромбів у екстракорпоральному кровообігу під час гемодіалізу. При гострому коронарному синдромі: для лікування нестабільної стенокардії та інфаркту міокарда без підйому сегмента ST (NSTEMI), у комбінації з пероральним прийомом ацетилсаліцилової кислоти; для лікування гострого інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST (STEMI), в тому числі у пацієнтів, яким планується медикаментозне лікування або подальше черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до еноксапарину натрію, гепарину або його похідних, в тому числі інших низькомолекулярних гепаринів, або до будь-якої з допоміжних речовин. Наявність в анамнезі імуноопосередкованої гепариніндукованої тромбоцитопенії у межах останніх 100 днів за наявності циркулюючих антитіл. Активна клінічно значуща кровотеча і стани з високим ризиком виникнення кровотечі, в тому числі нещодавно перенесений геморагічний інсульт, виразка шлунково-кишкового тракту, присутність злоякісного новоутворення з високим ризиком кровотечі, нещодавно перенесене оперативне втручання на головному мозку, спинному мозку або очах, відоме або підозрюване варикозне розширення вен стравоходу, артеріовенозні мальформації, судинні аневризми або серйозні вади розвитку інтраспінальних або інтрацеребральних судин. Спинальна або епідуральна анестезія або локорегіонарна анестезія, якщо еноксапарин натрію використовувався для лікування у межах попередніх 24 годин. Додатково для КЛЕКСАН®300: підвищена чутливість до бензилового спирту; з огляду на вміст бензилового спирту еноксапарин натрію у формі випуску в багатодозових флаконах не повинен призначатися новонародженим та недоношеним новонародженим. **Спосіб застосування та дози.** Препарат не можна вводити внутрішньом'язово. Для профілактики венозних тромбоемболічних ускладнень після оперативних втручань, лікування ТГВ і ТЕЛА, лікування нестабільної стенокардії та NSTEMI еноксапарин натрію слід вводити шляхом п/ш ін'єкцій. Для лікування гострого STEMI застосування препарату слід розпочинати з однократної в/в болюсної ін'єкції з подальшим негайним п/ш введенням. Для профілактики утворення тромбів у екстракорпоральному кровообігу під час гемодіалізу препарат вводиться у артеріальну лінію діалітичного контуру. Див. повну інструкцію для медичного застосування препарату. **Побічні реакції.** Дуже часто: підвищення рівнів печінкових ферментів (головним чином рівнів трансаміназ більш ніж у 3 рази від верхньої межі норми). Часто: геморагічні явища, геморагічна анемія, тромбоцитопенія, тромбоцитоз, алергічна реакція; головний біль; кропив'янка, свербіння, еритема; гематома у місці ін'єкції, біль у місці ін'єкції, інша реакція у місці ін'єкції (наприклад набряк, крововилив, гіперчутливість, запалення, об'ємне утворення, біль або інші реакції). **Категорія відпуску.** За рецептом.

*Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією для медичного застосування препарату.

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

1. Zafar Iqbal et al. Enoxaparin: a pharmacologic and clinical review Expert Opin. Pharmacother. (2011) 12(7):1157-1170. 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу КЛЕКСАН® 300, розчин для ін'єкцій по 10 000 анти-Ха МО/мл по 3 мл у багатодозовому флаконі № 1. РП № UA/10143/01/01, Наказ МОЗ України №527 від 25.02.20. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу КЛЕКСАН®, розчин для ін'єкцій, 10 000 анти-Ха МО/мл по 2000 анти-Ха МО/0,2 мл, по 4000 анти-Ха МО/0,4 мл у шприц-дозах з захисною системою голки № 10. РП № UA/7182/01/01, Наказ МОЗ України №1500 від 02.07.2020, КЛЕКСАН®, розчин для ін'єкцій, 10 000 анти-Ха МО/мл, по 8000 анти-Ха МО/0,8 мл у шприц-дозі із захисною системою голки № 2. РП № UA/7181/01/01, Наказ МОЗ України №978 від 26.04.2019.

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна» Україна, 01033, Київ, вул. Жиланська, 48-50а, тел.: 0 (44) 354-20-00, факс: +380 (44) 354 20 01. www.sanofi.ua

MAT-UA-2001097 (31.12.20)

З М І С Т

ОНКОГЕМАТОЛОГІЯ

Можливості та перспективи лікування

лімфоми Ходжкіна

І.А. Крячок 5

Персоналізована терапія пацієнтів

з хронічною лімфоцитарною лейкоїєю

Т.П. Перехрестенко 29

ГЕМАТОЛОГІЯ

Проблема набутої гемофілії

в Україні

С.В. Клименко, І.Р. Гартовська, О.В. Стасишин та ін. 13

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Онкологічні захворювання

і венозний тромбоемболізм:

від оцінювання ризику

до оптимальної фармакотерапії

К. Санфіліппо, А. Муньос, Б. Бреннер 8-9

ОНКОЛОГІЯ

Передракові ураження, рак

і спадкові синдроми раку шлунка 12

Місце бригадинібу у лікуванні

ALK+ недрібноклітинного раку легені

Д.Е. Риспаєва, Я.В. Шпарик, М.Б. Єрмаков 15-16

Нові перспективи хірургічного і терапевтичного лікування

пацієнтів із пухлинами голови та шиї в Україні

О.О. Ковальов 17-19

Досягнення клінічної онкології в 2021 році:

прорив у терапії раку яєчника

С. Gourley, А.Б. Вінницька, Л.М. Гірагосова та ін. 21-23

Найважливіше з конгресу ESMO-2021

Я.В. Шпарик 24-26

Школа імунонкології: останні дані

клінічних досліджень і досвід застосування

імунотерапії при меланомі III стадії

М.М. Кукушкіна, В.В. Остафійчук, А.В. Калмикова 30-31

XIV з'їзд онкологів та радіологів України –

підбиття підсумків і визначення нових цілей

В.К. Ляшко, В.О. Зуб, В.Ф. Чехун та ін. 32-33

Особливості вибору терапії у пацієнтів

з ALK-позитивним недрібноклітинним

раком легені залежно від наявності метастазів

у головному мозку

П.Є. Короткевич, М.Б. Єрмаков, А.В. Саулов та ін. 35-36

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Вакцинація онкологічних пацієнтів від COVID-19

За матеріалами клінічних настанов NCCN

(версія 4 від 30.08.2021) 38-39

ВІСНИК
onlineщомісячний дайджест
для лікарів

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

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

Видавничий дім
«Здоров'я України»

Health-ua.com

ЛВІВСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

24-26 травня

ПАЛАЦ МИСТЕЦТВ
(вул.Коперника, 17)

МЕДИЧНА ВИСТАВКА

«ТанMED»

ТЕМАТИЧНІ РОЗДІЛИ ВИСТАВКИ:

- Лікувальне, діагностичне та реабілітаційне обладнання
- Медичні прилади та інструменти
- Лабораторна медицина
- Офтальмологічне обладнання та оптика
- Фармацевтичні препарати
- Сучасна клініка та послуги
- Засоби санітарії та дезінфекції

В рамках виставки:

- VI спеціалізована експозиція «Реабілітація»

ПАРТНЕР ФОРУМУ:

A-S MEDICAL PHILIPS

ПАРТНЕР ВИСТАВКИ:



ЗА ПІДТРИМКИ:

Міністерство охорони здоров'я України
Департамент охорони здоров'я ЛОДА

ОРГАНІЗАТОР ФОРУМУ:

Гал-ЕКСПО®
АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО

тел.: (032) 2949112, 2949113

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

Онкологічні захворювання і венозний тромбоемболізм: від оцінювання ризику до оптимальної фармакотерапії

Асоційований із раком тромбоз (АРТ) – один із поширених факторів, що впливає на зростання захворюваності та смертності в онкологічних хворих. Пацієнти з АРТ належать до групи високого ризику розвитку як венозного тромбозу, так і геморагічних ускладнень. Зараз активно проводяться клінічні дослідження, метою яких є вдосконалення методів діагностики, профілактики тромбоемболії та вибору оптимальної лікувальної стратегії для пацієнтів онкологічного профілю. Невирішені питання, що стосуються оцінювання ризику й оптимальної фармакотерапії хворих з АРТ, було обговорено в рамках вебінару, який відбувався за участю групи міжнародних експертів на чолі з професором Анною Фаланго (м. Бергамо, Італія).



Першим спікером стала доцент кафедри гематології Університету Вашингтона (м. Сент-Луїс, США), доктор медичних наук Крістен Санфіліппо, яка розповіла про оцінювання ризиків і персоналізований підхід до ведення онкохворих.

– Венозний тромбоемболізм (ВТЕ) є другою за значимістю причиною смерті хворих на рак. АРТ втричі підвищує імовірність розвитку повторних випадків ВТЕ, вдвічі збільшує ризик розвитку масивних кровотеч, а у 27% випадків стає причиною відтермінування лікування раку (P. Prandoni et al., 2002). За даними Данського медичного реєстру, поширеність ВТЕ в онкологічних хворих неухильно зростає та на сьогодні є у 9 разів вищою, ніж у загальній популяції. На момент оцінювання даних у 2017 р. поширеність ВТЕ у когорті хворих на рак зросла до 3,4% (95% довірчий інтервал – ДІ – 2,9-4,0) порівняно з 1,0% (95% ДІ 0,9-1,2) у 1997 р. (F.I. Mulder et al., 2021).

Таким чином, важливе значення слід надавати оцінюванню факторів ризику тромботичних ускладнень у хворих на рак. Зокрема, ступінь ризику формування венозних тромбозів у амбулаторних хворих, які отримують хіміотерапію, найчастіше визначається за шкалою Хорана (Khorana). При цьому оцінка пацієнтів за шкалою Хорана не допомагала стратифікувати хворих із раком легень на основі ризику ВТЕ, проте серед осіб з іншими типами раку високий ризик за шкалою Хорана був пов'язаний із триразовим зростанням ризику розвитку ВТЕ порівняно з пацієнтами груп від низького до середнього ризику (A.A. Khorana et al., 2008). У дослідженні F.I. Mulder та співавт. (2019) протягом 6 міс ВТЕ розвивався у 5,5% (95% ДІ 4,5-6,9) пацієнтів із ≤ 1 балом за шкалою Хорана та 8,9% (95% ДІ 7,3-10,8) хворих із оцінкою ≥ 2 бали (відношення ризиків – ВР – 1,5; 95% ДІ 1,3-1,8). Доведено, що ризик виникнення ВТЕ значно варіює залежно від первинної локалізації пухлинного процесу. Так, вищий ризик розвитку ВТЕ мають хворі з множинною мієломою, лімфомаю та раком легень, таким пацієнтам рекомендована тромбопрофілактика (F.I. Mulder et al., 2021). Оцінювання ризику формування ВТЕ та визначення потреби у профілактиці у хворих на множинну мієлому проводиться на основі шкал SAVED (ВТЕ-3; A. Li et al., 2019) та IMPEDE VTE (ВТЕ-4; K.M. Sanfilippo et al., 2019), а при раку легень може бути використана шкала COMPASS-CAT (G.T. Gerotziakas et al., 2017).

Ефективність медикаментозної профілактики ВТЕ є доведеною для онкопацієнтів, які входять до групи високого ризику виникнення тромботичних ускладнень (госпіталізовані пацієнти онкологічного профілю, хворі із фібриляцією передсердь і пацієнти, яким проводили ендопротезування суглобів; F. Dentali et al., 2007; Lip et al., 2006; Eikelboom et al., 2001). Проте ініціація медикаментозної тромбопрофілактики вимагає ретельного оцінювання індивідуального ризику тромботичних та геморагічних ускладнень. Безпеку й ефективність медикаментозної тромбопрофілактики в онкологічних пацієнтів, які отримували хіміотерапію в амбулаторних умовах, вивчали у дослідженні AVERT (апіксабан у дозі 2,5 мг проти плацебо) та CASSINI (ривароксабан у дозі 10 мг проти плацебо). Застосування апіксабану та ривароксабану на початку курсу хіміотерапії в амбулаторних онкопацієнтів з оцінкою ≥ 2 бали за шкалою Хорана дозволило знизити частоту ВТЕ (M. Carrier et al., 2019; A.A. Khorana et al., 2019).

Метааналіз 6 рандомізованих контрольованих досліджень, у яких брали участь 4626 хворих на рак, засвідчив ефективність тромбопрофілактики прямими пероральними антикоагулянтами (ПОАК) і низькомолекулярним гепарином (НМГ) у пацієнтів із проміжним і високим ризиком. Істотної різниці у частоті розвитку значних кровотеч (ВР 1,06; 95% ДІ 0,69-1,67) або смерті від усіх причин (ВР 0,90; 95% ДІ 0,82-1,01) між групами проміжного та високого ризику не було (F.T.M. Bosch et al., 2020).

Згідно з рекомендаціями Американського товариства гематологів та Американського товариства клінічної онкології (ASCO), проведення тромбопрофілактики з використанням НМГ може бути запропоноване амбулаторним онкохворим із помірним або високим ризиком ВТЕ при оцінці за шкалою Хорана перед початком нового режиму системної хіміотерапії ≥ 2 бали. Пацієнтам із множинною мієломою, які отримують лікування за схемами на основі талідоміду або леналідоміду разом з хіміотерапією та/або дексаметазоном, слід пропонувати фармакологічну тромбопрофілактику: пацієнтам з низьким ризиком – ацетилсалицилову кислоту або НМГ, пацієнтам із високим ризиком ВТЕ – НМГ (G.H. Lyman et al., 2021; N.S. Key et al., 2020).

Порівняно з хворими без раку, онкологічні пацієнти мають втричі вищий ризик першого та повторного епізоду ВТЕ (P. Prandoni et al., 2002). Дані дослідження CLOT свідчать про перевагу НМГ при профілактиці повторних тромботичних ускладнень порівняно з непрямыми антикоагулянтами у хворих із злоякісними новоутвореннями без підвищеного ризику геморагічних ускладнень (A.Y.Y. Lee et al., 2003). Ефективним методом лікування пацієнтів із раком та активним ВТЕ може бути використання ПОАК, проте їх слід призначати з обережністю пацієнтам із високим ризиком виникнення кровотечі. Так, у 2018 р. були оприлюднені результати двох рандомізованих досліджень (Hokusai VTE Cancer і SELECT-D), у яких продемонстровано перевагу едоксабану порівняно з дальтепарином щодо профілактики рецидивів ВТЕ в онкологічних хворих. Проте застосування едоксабану асоціювалось із ризиком розвитку масивних кровотеч (G.E. Raskob et al., 2018; A.M. Young et al., 2018). У дослідженні ADAM-VTE при застосуванні НМГ великі кровотечі спостерігалися в 1,4% пацієнтів, при використанні апіксабану були відсутні; ризик рецидивів ВТЕ у групі апіксабану був значно нижчим порівняно з НМГ (ВР 0,099; 95% ДІ 0,013-0,780; McBane et al., 2020).

У дослідженні CARAVAGGIO, в якому взяли участь 1170 пацієнтів, апіксабан не поступався НМГ за ефективністю та безпекою у лікуванні онкоасоційованих ВТЕ (Agnelli et al., 2020). Проведений метааналіз вищезазначених досліджень, який охоплював 2607 пацієнтів, продемонстрував, що ризик повторного епізоду ВТЕ був недостовірно нижчим на фоні застосування ПОАК порівняно з НМГ (ВР 0,68; 95% ДІ 0,39-1,17), ризик розвитку великої кровотечі був недостовірно вищим (ВР 1,36; 95% ДІ 0,55-3,35). Комбінований показник, що включав рецидив ВТЕ та серйозні кровотечі, був нижчим, але не достовірно, на фоні прийому ПОАК (ВР 0,86; 95% ДІ 0,60-1,23), а смертність – зрівняною в обох групах (ВР 0,96; 95% ДІ 0,68-1,36; F.I. Mulder et al., 2020). Згідно з рекомендаціями ASCO, пацієнтам в активній клінічній стадії онкозахворювання рекомендоване короткочасне (впродовж 6 міс) лікування НМГ або ПОАК, які мають перевагу над застосуванням антагоністів вітаміну К. Для тривалої антикоагуляції перевага також надається НМГ або ПОАК над антагоністами вітаміну К. Однак на тлі прийому ПОАК відмічається підвищення ризику виникнення масивних кровотеч, особливо при злоякісних новоутвореннях шлунково-кишкового тракту та сечостатевої системи (G.H. Lyman et al., 2021; N.S. Key et al., 2020).



Доповідь «Нові дані щодо ракоасоційованого тромбозу: аналіз реєстрів реальної клінічної практики» представив доцент кафедри онкології шлунково-кишкового тракту госпітально Загального університету Грегоріо Мараньона (м. Мадрид, Іспанія), доктор медичних наук Андрес Муньос.

– Довгострокову ефективність і безпеку еноксапарину та тинзапарином або дальтепарином для вторинної профілактики ВТЕ у дорослих хворих на рак порівнювали в обсерваційному ретроспективному когортному дослідженні, проведеному з використанням даних реєстру RIETE (Registro Informatizado Enfermedad TromboEmbólica). У дослідження були включені пацієнти віком ≥ 18 років з активним раком, котрі мали зафіксовані епізоди симптоматичного ВТЕ від січня 2009 по червень 2018 р., з приводу чого отримували лікування повними дозами еноксапарину, тинзапарину або дальтепарину, призначене в перші 48 год від моменту діагностики ВТЕ. Оцінку рецидивів ВТЕ та кровотеч проводили впродовж 6 міс лікування.

Загалом у дослідження було включено 4451 пацієнта із раком і ВТЕ, з яких 3526 отримували терапію еноксапарином, 754 – тинзапарином та 171 – дальтепарином. Повторний епізод ВТЕ виник у 70 (2,0%) пацієнтів у групі еноксапарину та 23 (2,5%) у групі тинзапарину/дальтепарину (ВР 0,79; 95% ДІ 0,49-1,28; $p=0,343$). Відмінностей між групами щодо частоти розвитку рецидивів тромбозу глибоких вен, тромбоемболії легеневої артерії та тромбоемболії легеневої артерії з летальним результатом не було. Масивна кровотеча виникла у 111 (3,1%) пацієнтів у групі еноксапарину та у 18 (1,9%) осіб у групі тинзапарину/дальтепарину (ВР 1,64; 95% ДІ 0,99-2,71; $p=0,052$). Рівень смертності від усіх причин у групах не відрізнявся (18,9 проти 17,0%; ВР 1,14; 95% ДІ 0,94-1,38; $p=0,182$). Не спостерігалось відмінностей між групами щодо ризику розвитку рецидивів ВТЕ (кориговане ВР (кВР) 0,81; 95% ДІ 0,48-1,38), масивної кровотечі (кВР 1,41; 95% ДІ 0,80-2,46; $p=0,235$) та смерті від усіх причин (кВР 1,07; 95% ДІ 0,88-1,30; $p=0,476$). Таким чином, у клінічній практиці в онкологічних хворих із ВТЕ ефективність і профіль безпеки еноксапарину ставні з такими тинзапарину/дальтепарину (M. Monreal et al., 2021; J. Trujillo-Santos et al., 2021).

Проспективне обсерваційне дослідження GARFIELD об'єднало 10 684 пацієнти з об'єктивно діагностованим ВТЕ (1075 пацієнтів з активним раком, 674 особи з раком в анамнезі та 8935 пацієнтів без раку) з 415 центрів у 28 країнах. Пацієнти з активним раком і раком в анамнезі були старшими за осіб без раку, середній вік склав 64,8; 68,9 та 58,4 року відповідно. Пацієнти з активним раком мали вищу частоту тромбозу верхніх кінцівок і порожнистої вени (9,0 проти 4,8% і 5,1 проти 1,4% відповідно), і вони частіше отримували парентеральну антикоагулянтну терапію, ніж особи без раку (57,8 проти 12,1%), та рідше ПОАК (14,2 проти 50,6%). Частота смерті, повторних епізодів ВТЕ та великих кровотеч була вищою у пацієнтів з активним раком, ніж в осіб без раку (95% ДІ 14,2 (12,1-16,6); 1,6 (1,2-2,0) і 3,8 (2,9-5,0) відповідно). ВТЕ був другою за поширеністю причиною смерті у пацієнтів з активним раком або раком в анамнезі. У хворих із ВТЕ й активним раком ризик смерті, рецидиву та великої кровотечі вищий, ніж у пацієнтів без раку (J.I. Weitz et al., 2020).

Реєстр тромбозу та емболії Іспанського товариства медичної онкології (TESEO) було створено у 2018 р. для виявлення нових епідеміологічних тенденцій АРТ та аналізу результатів у клінічній практиці. Найпоширенішими пухлинами, що увійшли до цього реєстру, стали колоректальний рак ($n=201$; 21,4%), недрібноклітинний рак легень ($n=181$; 19,2%) та рак молочної залози ($n=105$; 11,1%). Більшість тромботичних подій ($n=663$; 70,6%) виникали в осіб із аденокарциномою. Медіана часу до розвитку ВТЕ після діагностики раку становила від 3,8 міс (95% ДІ 0,8-202,0) для стадії I до 10 міс (95% ДІ 0-163) для стадії IV. Крім цього, прогноз залежав від виду пухлини. Дванадцятимісячна кумулятивна частота розвитку масивної або клінічно значущої кровотечі становила 9,6% (95% ДІ 6,1-14,0) в осіб із наявними факторами ризику проти 6,3% (95% ДІ 4,2-9,2) у пацієнтів без відомих факторів ризику виникнення кровотечі.

При медіані спостереження 5,7 міс (95% ДІ 5,2-6,3) найпоширенішою причиною смерті були власне рак ($n=197$; 73%), поєднані причини з можливим залученням ВТЕ ($n=44$; 16,3%), інфекція ($n=9$; 3,3%), ВТЕ ($n=9$; 3,3%), кровотеча ($n=6$; 2,2%) та інші супутні захворювання ($n=5$; 1,8%).

У пацієнтів із прогнозованим і клінічно не прогнозованим ВТЕ медіана загальної виживаності становила 9,9 (95% ДІ 7,3 – не досягнуто) та 14,4 міс (95% ДІ 12,6 – не досягнуто) відповідно. Шестимісячна загальна виживаність становила 80,9; 55,9 і 55,5% для не прогнозованої ТЕЛА, не прогнозованої ТЕЛА при госпіталізації з іншої причини та прогнозованої ТЕЛА.

Таким чином, необхідні різні підходи до лікування ВТЕ у пацієнтів з активним раком, онкологічним захворюванням в анамнезі та осіб без раку. Призначення парентеральних антикоагулянтних препаратів як початкового та тривалого лікування є опцією вибору у пацієнтів з активним раком (J.I. Weitz et al., 2020).

Найбільший вплив на розвиток ВТЕ у хворих на рак мають фактори, асоційовані з онкологічним захворюванням, зокрема це варіант раку та хіміотерапевтичне лікування (A. Carmona-Bayonasa et al., 2020). У клінічній практиці в онкологічних хворих із ВТЕ еноксапарин має зіставну ефективність і профіль безпеки з такими тинзапарину/дальтепарину (M. Monreal et al., 2021).



Про злоякісні захворювання системи крові і ВТЕ розповів директор Інституту гематології та трансплантації кісткового мозку Медичного центру «Рамбам», професор кафедри внутрішньої медицини Ізраїльського технологічного інституту Техніон (м. Хайфа) Бенжамін Бреннер.

— Як відомо, онкогематологічні пацієнти мають підвищений ризик розвитку ВТЕ. Так, ще у 2005 р. De Stefano та співавт. повідомляли, що частота виникнення тромбозу у хворих з лейкозом становила 6,3%, із них венозний тромбоз зустрічався у 80,0% випадків, артеріальний — у 20,0%. На момент встановлення діагнозу тромбоз у 3,4% хворих мав усі клінічні ознаки маніфестації: 1,4% — при гострому лімфоїдному лейкозі (ГЛЛ); 9,6% — при гострому промієлоцитарному лейкозі; 3,2% — при гострому мієлоїдному лейкозі (ГМЛ; De Stefano et al., 2005).

За даними Каліфорнійського реєстру, частота розвитку тромбозів у хворих на ГМЛ протягом двох років складає 5,2%. 64% всіх випадків тромботичних ускладнень виникали впродовж перших 3 міс після встановлення діагнозу ГМЛ, а факторами ризику розвитку тромбозів були визнані жіноча стать, похилий вік, велика кількість супутніх захворювань і встановлений центральний венозний катетер. Наявність тромбозу не впливала на виживаність пацієнтів з ГМЛ. У хворих на ГЛЛ частота розвитку тромбозу у перші два роки складала 4,5%, а його наявність була пов'язана з 40% збільшенням рівня смертності впродовж року (G.H. Ku et al., 2008).

Патогенез пухлиноасоційованої гіперкоагуляції є комплексним і мультифакторним. Пухлинні клітини мають здатність активувати систему гемостазу шляхом експресії прокоагулянтних білків, таких як тканинний фактор, на фоні низького рівня інгібіторів тканинної ланки згортання. Окрім цього, спостерігається збільшення експресії рецепторів урокінази (uPAR), які здатні модулювати фібринолітичну систему. У разі гострого промієлоцитарного лейкозу лейкоцитні клітини експресують всі компоненти фібринолітичного каскаду, продукують протеолітичні ферменти та вивільняють прозапальні цитокіни, що мають протромботичний потенціал (A. Falanga et al., 2003).

У нещодавно проведеному популяційному когортному дослідженні, яке включало 32 141 онкогематологічного пацієнта, 10-річний абсолютний ризик виникнення будь-яких тромбоемболічних або геморагічних ускладнень становив 19% (5,2% для ВТЕ, 8,5% для кровотечі, 3,3% для інфаркту

міокарда, 3,5% для ішемічного інсульту). Найвищий ризик кровотеч був характерний для пацієнтів з мієлоїдним лейкозом, ГЛЛ і мієлодиспластичним синдромом (K. Adelborg et al., 2019). Враховуючи аномальні показники крові в онкогематологічних хворих, використання шкали Хорана в цій групі є обмеженим. Нещодавно була розроблена модель прогнозування ризику розвитку ВТЕ у пацієнтів з лімфомаю — шкала ThroLy (Thrombosis Lymphoma; D. Antic et al., 2016).

Іще однією причиною гіперкоагуляції в онкологічних пацієнтів є призначення лікування, зокрема, пошкодження ендотелію. Провокувати виникнення тромботичних ускладнень може терапія фторпіримідинами, препаратами платини, блокаторами фактора росту ендотелію, інгібіторами тирозинкіази та протеасом, в основному за рахунок ендотеліальної дисфункції, пошкодження ендотелію, вазоспазму та прокоагулянтної дії (D. Aronson et al., 2018).

До чинників, що сприяють виникненню ВТЕ, належать фактори, асоційовані з онкологічним захворюванням, такі як первинна локалізація та гістологічний підтип пухлини, стадія та час після діагностування раку, чинники, пов'язані з пацієнтом, такі як коморбідність, ВТЕ в анамнезі, вроджені фактори ризику тощо, чинники, пов'язані з лікувальними процедурами, зокрема застосування хімотерапевтичних, гормональних, антиангіогенних засобів і стимуляторів еритропоезу, хірургічне втручання, встановлення катетера центральної вени, госпіталізація чи тривалий постільний режим. Біохімічні показники, що асоціюються з підвищеним ризиком ВТЕ, включають підвищену кількість тромбоцитів і лейкоцитів перед проведенням хімотерапії, зниження рівня гемоглобіну, підвищення рівнів D-димера, С-реактивного білка, розчинного Р-селектину та тромбопластину тощо (C. Ay et al., 2017).

Як відомо, мієлопроліферативні новоутворення асоціюються із підвищеним ризиком розвитку артеріальних і венозних тромбозів у незвичній локалізації, таких як церебральні та вісцеральні вени. Препаратом вибору для первинної профілактики тромботичних подій у пацієнтів з істинною поліцитемією та есенціальною тромбоцитопенією є ацетилсаліцилова кислота (АСК) у дозі 75-100 мг/добу. Провідними факторами ризику виникнення тромбозів у цієї категорії пацієнтів вважаються вік ≥ 60 років, попередні тромбози в анамнезі та наявність мутації *JAK2V617F* (T. Barbui et al., 2021). Необхідно пам'ятати, що АСК може підвищити ризик розвитку кровотечі, особливо у пацієнтів із мутаціями *CALR*. АСК раніше активно використовувалась з метою зниження ризику артеріальних

і венозних тромбозів при істинній поліцитемії, проте безпека подвійної антикоагулянтної терапії не була підтверджена. Натомість подвійна антикоагуляція з використанням АСК та антикоагулянту значно підвищувала ризик виникнення кровотечі порівняно лише з АСК (ВР загальної кількості крововиливів 5,83; 95% ДІ 3,36-10,11; $p < 0,001$; ВР тяжкої кровотечі 49; 95% ДІ 3,02-18,62; $p < 0,001$; J.I. Zwicker et al., 2021).

За результатами рандомізованого дослідження THROMBOTEST, у якому порівнювали НМГ, анти-тромбін і нефракційований гепарин для тромбопрофілактики під час індукційної терапії гострого лімфобластного лейкозу у дітей і підлітків, у 42 (4,4%) пацієнтів виникла тромбоемболія. Пацієнти, яким було призначено нефракційований гепарин, мали вищий ризик тромбоемболії (8,0%) порівняно з особами, які були рандомізовані для прийому еноксапарину (3,5%; $p = 0,011$) або анти-тромбину (1,9%; $p < 0,001$; J. Greiner et al., 2019).

Антикоагулянтна профілактика НМГ у дозі 0,79 (0,39-1,20) мг/кг маси тіла знижує частоту ВТЕ у дорослих із ГЛЛ, які отримують терапію на основі аспарагінази. Так, згідно з даними ретроспективного когортного дослідження, ВТЕ розвинувся у 13,6% пацієнтів групи еноксапарину та у 27,3% пацієнтів контрольної групи (ВР 0,42; 95% ДІ 0,21-0,83; H. Sibai et al., 2020).

У нещодавно проведеному дослідженні CARAVAGGIO, в якому взяли участь 1170 пацієнтів, частота рецидивів ВТЕ та клінічно значущих кровотеч була нижчою при прийомі НМГ порівняно з апіксабаном. Проте це дослідження включало лише 7% онкогематологічних пацієнтів, серед яких не було хворих із гострим лейкозом та тромбоцитопенією (Agnelli et al., 2020). Враховуючи високий ризик розвитку геморагічних ускладнень при призначенні ПОАК хворим на гострий лейкоз, профілактику ВТЕ таким особам зазвичай проводять НМГ.

Таким чином, в онкогематологічних пацієнтів високим є як ризик тромбозу, так і ризик кровотечі, що зумовлює необхідність персоналізованого підходу до профілактики у них ВТЕ. Більша доказова база застосування НМГ порівняно з ПОАК дозволяє ширше призначати ці препарати з метою профілактики ВТЕ в онкологічних хворих групи високого ризику.

Після завершення доповідей відбулася дискусія, під час якої спікери відповіли на запитання учасників вебінару.

Підготувала **Ольга Нестеровська**

3

ПЕРЕДПЛАТА НА 2022 РІК!

Здоров'я України

Шановні читачі!

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

Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер

«Онкологія, гематологія, хіміотерапія»

Передплатний індекс — 37634

Періодичність виходу — 6 разів на рік

Вартість передплати

на 6 місяців — 369,95 грн;

на 12 місяців — 733,90 грн.



Для редакційної передплати на видання необхідно:

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

Наші реквізити:

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

Наша адреса: ТОВ «РЕКЛАМНА АГЕНЦІЯ «МЕДИЧНІ ВИДАННЯ»

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

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

E-mail: podpiska@health-ua.com

ПОВІДОМЛЕННЯ

Касир

КВИТАНЦІЯ

Касир

Отримувач платежу: ТОВ «РЕКЛАМНА АГЕНЦІЯ «МЕДИЧНІ ВИДАННЯ»

Код ЄДРПОУ 41031234 П/р UA 063510050000026009643535200

Банк отримувача: АТ «УкрСиббанк» МФО: 351005

Платник: П.І.Б.

Поштовий індекс та адреса платника

Вид платежу	Період	Сума
Передплата на «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія» (передплатний індекс — 37634)	12 місяців (2022 р.)	733,90

Підпис платника _____ Дата «___» 20__ р.

Отримувач платежу: ТОВ «РЕКЛАМНА АГЕНЦІЯ «МЕДИЧНІ ВИДАННЯ»

Код ЄДРПОУ 41031234 П/р UA 063510050000026009643535200

Банк отримувача: АТ «УкрСиббанк» МФО: 351005

Платник: П.І.Б.

Поштовий індекс та адреса платника

Вид платежу	Період	Сума
Передплата на «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія» (передплатний індекс — 37634)	12 місяців (2022 р.)	733,90

Підпис платника _____ Дата «___» 20__ р.

НовоСевен® — швидкий контроль кровотеч зі сприятливим профілем безпеки¹



Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу НовоСевен® (NovoSeven®)*

Реєстраційне посвідчення № UA/5178/01/04, № UA/5178/01/05. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 1225 від 10.11.2016. **Склад:** діюча речовина: ептаког альфа (активованого) (rFVIIa); 1 флакон містить 2 мг (100 КМО) або 5 мг (250 КМО) ептакогу альфа (активованого); **допоміжні речовини:** натрію хлорид; кальцію хлорид, дигідрат; гліцилгліцин; полісорбат 80; метіонін; сахароза; маніт (E421). Після розчинення продукт містить 1 мг/мл ептакогу альфа (активованого) після відновлення з розчинником. **Розчинник:** гістидин, вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Порошок ліофілізований для приготування розчину для ін'єкцій. **Основні фізико-хімічні властивості:** ліофілізований порошок білого кольору. **Фармакотерапевтична група.** Гемостатичні засоби. Фактори згортання крові. Код АТХ B02B D08. **Показання.** Лікування кровотеч і їх профілактика при хірургічних втручаннях або при інших інвазивних процедурах у пацієнтів з такими захворюваннями: уроджена гемофілія з рівнем інгібіторів факторів коагуляції VIII або IX > 5 BU (одиниць Бетезда); уроджена гемофілія з вираженою реакцією на введення факторів VIII або IX в анамнезі; набута гемофілія; уроджений дефіцит VII фактора; тромбастенія Гланцмана з антитілами до GP IIb-IIIa I/або HLA I резистентністю до переливання тромбоцитів у минулому або у даний час. **Противопоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої допоміжної речовини, а також до білків мишей, хом'яків або корів. **Спосіб застосування та дози.** Лікування слід розпочинати під наглядом лікаря, який має досвід лікування гемофілії та/або кровотеч. **Побічні реакції.** Розлади з боку крові та лімфатичної системи. Розлади з боку шлунково-кишкового тракту. Загальні розлади та стан місця введення. Розлади з боку імунної системи. Лабораторні дослідження. Розлади з боку нервової системи. Розлади з боку шкіри та підшкірної тканини. Розлади з боку судинної системи. **Термін придатності.** 3 роки. **Умови зберігання.** Зберігати в недоступному для дітей, захищеному від світла місці, при температурі не вище 25 °C. Не заморожувати. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник/заявник.** А/Т Ново Нордск/ Novo Nordisk A/S. **Дата останнього перегляду:** 17.02.2020.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу НовоСевен® (NovoSeven®).

*Інформацію подано скорочено. Будь ласка, ознайомтеся з повною Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу, перш ніж застосовувати або призначати препарат.

Ново Нордск. *НовоСевен — ептаког альфа.

Представлена інформація призначена виключно для спеціалістів охорони здоров'я.



ТОВ «Ново Нордск Україна»,
Україна, 01014, вул. Болсуновська, 13-15.
Телефон/факс: +38(044)389-44-00,
www.novonordisk.ua, www.novonordisk.com, www.hemo.org.ua



Медична газета «Здоров’я України».
Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»
Редакційна колегія

- К.М. Амосова, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України
- О.Я. Бабак, д. мед. н., професор, Харківський національний медичний університет
- Ю.В. Вороненко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор Національного університету охорони здоров’я України ім. П.Л. Шупика
- Д.Ф. Глузман, д. мед. н., професор, завідувач відділу імуноцитохімії та онкогематології Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України
- І.І. Горпинченко, д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології
- Д.І. Заболотний, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віцепрезидент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України»
- Д.Д. Іванов, д. мед. н., професор, завідувач кафедри нефрології та нирковозамісної терапії Національного університету охорони здоров’я України ім. П.Л. Шупика
- О.О. Ковальов, д. мед. н., професор, завідувач кафедри онкології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»
- В.М. Коваленко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віцепрезидент НАМН України, директор ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України
- О.О. Колесник, д. мед. н., Національний інститут раку
- В.В. Корпачов, д. мед. н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- І.І. Лісний, д. мед. н., завідувач науково-дослідного відділення анестезіології та інтенсивної терапії Національного інституту раку
- Б.М. Маньковський, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології Національного університету охорони здоров’я України ім. П.Л. Шупика
- Ю.М. Мостовой, д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
- В.І. Паньків, д. мед. н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії та трансплантації ендокринних органів і тканин
- О.М. Пархоменко, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України
- Н.В. Пасечнікова, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
- Е.О. Стаховський, д. мед. н., професор, завідувач науково-дослідного відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку
- І.М. Трахтенберг, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач лабораторії промислової токсикології та гігієни праці ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»
- М.Д. Тронько, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віцепрезидент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Ю.І. Фещенко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- Н.В. Харченко, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії Національного університету охорони здоров’я України ім. П.Л. Шупика
- В.І. Цимбалюк, д. мед. н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України
- В.П. Черних, д. фарм. н., д. хім. н., професор, член-кореспондент НАН України
- В.Ф. Чехун, д. мед. н., професор, академік НАН України, директор Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України
- А.А. Шудрак, д. мед. н., Національний інститут раку

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

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

Видавництво ТОВ «Рекламна агенція «Медичні видання»

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР Ігор Іванченко
ШЕФ-РЕДАКТОР Ілона Цюпа

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 ПРОДАКШН»
вул. Петра Сагайдачного, буд. 11, м. Київ, 04070.
Підписано до друку 18 листопада 2021 р.
Замовлення № 070122021.
Загальний наклад 12 000 прим.
Юридично підтверджений наклад.

Свідоцтво КВ №14880-3851Р від 15.01.2009 р.
Передплатний індекс: 37634.
Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.
За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.
Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.

Передрук матеріалів допускається тільки 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.

ВІТАННЯ

Вітаємо завідувачку відділення онкогематології Національного інституту раку МОЗ України **Тетяну Вікторівну Каднікову** із присвоєнням Указом Президента України № 607/2021 від 30.11. 2021 почесного звання **ЗАСЛУЖЕНИЙ ЛІКАР УКРАЇНИ**.



Щиро бажаємо пані Тетяні наснаги, натхнення і перемог на шляху до здоров’я людей!

Редакція «Медичної газети «Здоров’я України»

ПАМ’ЯТКА



Які обстеження та в якому віці
треба проходити чоловікам і жінкам

Фахівці Національного інституту раку МОЗ України уклали пам’ятки, що допоможуть перевірити, які обстеження і як часто слід проходити пацієнтам, щоб зберегти своє здоров’я.

Більшість форм раку можна вилікувати на початковій стадії. Наприклад, рак молочної залози на I стадії вилікований у 95% жінок. Натомість кожній четвертій жінці в Україні рак молочної залози діагностують вже на III-IV стадії, коли ефективність лікування значно знижується.

Схожа ситуація і зі здоров’ям чоловіків: у 21% випадків рак передміхурової залози виявляють вже на запущеній стадії.

Обстеження для жінок 20-29 років

Молодим жінкам необхідно проходити **клінічне обстеження грудних залоз** 1 раз на рік та **цитологічне дослідження (ПАП-тест) на рак шийки матки** (після 21 року) 1 раз на 3 роки.

Жінкам 30-39 років треба проходити:

- клінічне обстеження грудних залоз 1 раз на рік;
- ПАП-тест і тест на виявлення вірусу папіломи людини (ВПЛ) 1 раз на 5 років.

Жінкам 40-49 років треба виконувати:

- клінічне обстеження грудних залоз 1 раз на рік;
- мамографію 1 раз на 2 роки;
- ПАП-тест і ВПЛ-тест 1 раз на 5 років.

Жінкам від 50 років та старшим треба проходити:

- клінічне обстеження грудних залоз 1 раз на рік;
- мамографію 1 раз на 2 роки;
- колоноскопію 1 раз на 5 років.

Після 60 років інші дослідження за потреби призначає сімейний лікар чи терапевт.

Чоловікам 40-49 років треба проходити:

- огляд уролога 1 раз на рік;
- після огляду лікар може призначити аналіз крові на простатичний специфічний антиген (ПСА).

Чоловікам старшим 50 років треба проходити:

- огляд уролога 1 раз на рік;
- після огляду лікар може призначити аналіз крові на ПСА;
- колоноскопію 1 раз на 5 років.

Після 60 років інші обстеження за потреби призначає сімейний лікар чи терапевт.

Планові обстеження можна пройти як у приватних клініках, так і у державному Національному інституті раку за адресою: вул. Михайла Ломоносова, 33/43, Київ. Тел. для довідок: (044) 293-21-30.

<https://unci.org.ua>

Передракові ураження, рак і спадкові синдроми раку шлунка

Продовження. Початок у № 4 (71) на стор. 44-45.

Спадкові синдроми раку шлунка

Описано три основні спадкові аутосомно-домінантні синдроми з ураженням шлунка: спадковий дифузний рак шлунка (HDGC), аденокарцинома шлунка та проксимальний поліпоз шлунка (GAPPS) і сімейний рак шлунка кишкового типу (FIGC; табл.). Кілька інших спадкових пухлинних синдромів характеризуються підвищеним ризиком розвитку раку шлунка, а саме — класичний і ослаблений сімейний спадковий поліпоз, поліпоз, асоційований з MUTYH, синдром Пейтца — Єгерса, синдром ювенільного поліпозу, синдром Лінча, синдром Лі — Фраумені, спадковий синдром раку молочної залози та яєчника і синдром Коудена.

Спадковий дифузний рак шлунка

HDGC — синдром аутосомно-домінантного раку, що визначається наявністю зародкових мутацій у генах *CDH1* або *CTNNA1* і характеризується підвищеним ризиком дискогезивного (дифузного) раку шлунка та часточкового раку молочної залози. Сім'ї, які відповідають критеріям генетичного тестування HDGC (табл.), але не мають зародкових мутацій *CDH1* або *CTNNA1*, слід визначати як сім'ї із подібністю до HDGC.

Клінічні особливості. Виникнення HDGC у доведених носіїв мутації є неповним і відрізняється у різних сім'ях. За останніми оцінками, ризик розвитку HDGC становить 42% для чоловіків і 33% для жінок, тоді як протягом життя ризик часточкового раку молочної залози коливається від 42 до 55%. Часові межі прогресування від раннього до розвинутого HDGC є непередбачуваними, тому рекомендується профілактична тотальна гастректомія у молодому дорослому віці, незалежно від результатів ендоскопії. Навіть відповідне ендоскопічне спостереження, а також ендоскопія з удосконаленою візуалізацією, не дозволяють виявити до 80% випадків передракових змін або інвазивних вогнищ карциноми. На момент клінічної картини майже усі пацієнти мають прогресуючу та невилікову хворобу. Жінкам починаючи з 30 років рекомендується щорічна магнітно-резонансна томографія молочних залоз.

Гістопатологічні дані. Гістопатологічний аналіз матеріалів профілактичних тотальних гастректомій у більшості випадків дає змогу виявити множинні крихітні (від <0,1 до 16 мм) вогнища внутрішньомукозної (pT1a) перснеподібно-клітинної карциноми. Два внутрішньоepітеліальних ураження (pTis) перснеподібно-клітинної карциноми були виявлені лише у носіїв *CDH1*, а саме *in situ* SRCC, що відповідає присутності перснеподібних клітин у базальній мембрані, яка замінює нормальні epітеліальні клітини, і пагетойдному поширенню перснеподібних клітин, що відповідає ряду перснеподібних клітин під збереженням epітелієм залоз і фовеол, але все ще міститься в базальній мембрані. Частка вогнищ внутрішньомукозної карциноми у носіїв *CDH1* непередбачувано прогресує, призводячи до дифузної інфільтрації стінки шлунка, дисемінації очеревини та метастазів у віддалених органах.

Поширений HDGC має ознаки дискогезивного (дифузного) раку шлунка і не відрізняється від спорадичного, за винятком наявності мультифокальних внутрішньомукозних вогнищ і передракових уражень на слизовій оболонці, віддалених від пухлинної маси. На відміну від раннього HDGC, що складається зі справжніх перснеподібних клітин із «м'яким» фенотипом, розвинутий HDGC демонструє плеоморфні, химерні та дифузно-інфільтративні неопластичні клітини з підвищеною проліферацією та активацією онкогенних явищ. Виявлення «агресивних» гістопатологічних ознак у ендоскопічних біоптатах носіїв *CDH1* вказує на прогресуючу хворобу та має бути зазначене у патологічному висновку для швидкого визначення стадії та клінічного втручання.

Імуногістохімічні біомаркери. Відповідно до біалельної інактивації гена *CDH1* і підтримки ключової ролі втрати E-кадгерину для ініціації пухлини, експресія E-кадгерину зазвичай є аномальною в передракових змінах та інвазивних ракових вогнищах. При HDGC були описані різноманітні моделі експресії E-кадгерину, включаючи повну втрату експресії, знижену мембранну імунореактивність і «точкове» або цитоплазматичне забарвлення. Слід уточнити, що HDGC може демонструвати збережену імунореактивність E-кадгерину, а визначення експресії E-кадгерину не слід використовувати як метод попереднього скринінгу для відбору пацієнтів, які підходять для аналізу зародкових мутацій *CDH1*.

Диференційна діагностика. Патологія HDGC є унікальною, і необхідна діагностична експертиза як ендоскопічних біоптатів, так і післяопераційних зразків. Зокрема, слід чітко дотримуватися критеріїв для ідентифікації перснеподібно-клітинних вогнищ, щоб знизити ризик надмірної діагностики неспецифічних змін та імітації перснеподібних клітин, таких як трансформація глободів і вакуолізація поверхневого epітелію, ксантоматозних клітин і вторинних артефактів до автолізу клітин. Завжди слід шукати іншу думку незалежного патоморфолога з досвідом роботи в цій галузі.

У пацієнтів з HDGC і синхронним часточковим раком молочної залози та дифузним раком шлунка віддалені метастази можна морфологічно не розрізнити. Імуномаркери, пов'язані з молочною залозою, — це рецептор естрогену, BRST-2 (GCDFF-15) і мамаглобін, тоді як експресія CK20 і HNF4A може сприяти діагностиці раку шлунка.

Аденокарцинома шлунка та проксимальний поліпоз шлунка

GAPPS є аутосомно-домінантним синдромом, пов'язаним із підвищеним ризиком розвитку раку шлунка, що виникає на тлі поліпозу проксимального відділу органа. Генетична причина GAPPS полягає у зародкових мутаціях у промоторі 1B гена *APC*. Відповідно GAPPS визначається як варіант FAP з ексклюзивним шлунковим фенотипом. Діагностичні критерії GAPPS наведені в таблиці. Щоб розглянути діагноз GAPPS, слід виключити наявність поліпозу в інших частинах шлунково-кишкового тракту.

Клінічні особливості. Пенетрантність GAPPS також не повна, що підтверджується даними «нормальних» ендоскопій

в облігатних носіїв літнього віку. Вік виникнення раку шлунка різний, коливається від 23 до 75 років. Шлункові поліпи, що вкривали тіло та дно шлунка, були виявлені вже у віці 10 років. Рекомендації щодо лікування GAPPS слід обирати в кожному конкретному випадку. Клінічна стратегія охоплює ендоскопічне спостереження з біопсією та/або поліпектомією та профілактичну/знижуючу ризик гастректомію.

Гістопатологічні дані. GAPPS характеризується множинними поліпами тіла та дна шлунка. Деякі з яких мають дисплазію фовеолярного типу та гіперпроліферативні аберантні ямки, що відповідають гіперпроліферативним і дезорганізованим оксинтичним залозам навколо шлункових ямок. Інші ураження включають гіперпластичні поліпи, аденоми кишкового та фовеолярного типу з дисплазією низького та високого ступеня, а також змішані поліпи з FGP-подібними, аденоматозними та гіперпластичними ознаками. Аденокарциноми шлунка бувають кишкового або змішаного типу.

Диференційна діагностика. Тривала терапія інгібіторами протонної помпи може спричинити розвиток множинних FGP та спорадичного поліпозу фундальних залоз. Відповідно до клінічних критеріїв для встановлення діагнозу GAPPS (табл.), ендоскопічне обстеження верхніх відділів травного тракту слід повторити після припинення терапії та відповідного інтервалу між лікуванням.

Сімейний рак шлунка кишкового типу

FIGC — синдром аутосомно-домінантного раку, пов'язаний із підвищеним ризиком розвитку раку шлунка кишкового типу. Діагностичні критерії (табл.) відрізняються залежно від частоти раку шлунка в аналізованій популяції. Генетична причина, що лежить в основі захворювання, повністю не з'ясована, хоча в останніх дослідженнях показано можливість відмінної полігенної причини захворювання.

Клінічні особливості. Нещодавно охарактеризовано клінічний фенотип хворих на рак шлунка, які відповідають клінічним критеріям FIGC. Ризик розвитку раку шлунка протягом життя становить 66% для обох статей, а середній вік на момент встановлення діагнозу — 72 роки, приблизно на 10 років раніше, ніж у пацієнтів із спорадичним раком шлунка кишкового типу. Спектр захворювання широкий, охоплює 18 типів раку, включаючи колоректальний рак і рак молочної залози.

Гістопатологічні дані. Макроскопічні та гістопатологічні ознаки FIGC не відрізняються від таких спорадичного раку шлунка кишкового типу.

Ступінь регресування пухлини після неoad'ювантного лікування аденокарциноми шлунка

Передопераційна (неoad'ювантна) хіміотерапія або комбінована променева та хіміотерапія стали стандартними підходами у разі локальної поширеної карциноми шлунка. Системи оцінювання патологічного регресування пухлини (TRG), метою яких є кількісне оцінювання залишкової пухлини та/або регресивних змін після комбінованої неoad'ювантної хіміопроменевої терапії, слід застосовувати до всіх резекованих зразків.

Однак наявність кількох перевірених систем класифікації TRG призвела до певної плутанини щодо того, яку систему слід застосовувати. Наявність подібних, але не повністю подібних систем TRG може частково пояснити, чому дослідження прогностичного впливу реакції дали змінні результати.

Є багато можливих причин відсутності загальноновизнаної системи TRG: 1) відсутність стандартизованих різних методів відбору проб, які могли б призвести до надмірної діагностики повного патологічного регресування пухлини, і це може частково пояснити його різний прогностичний вплив. Має бути проведено повне мікроскопічне оцінювання всієї виразкової/рубцевої ділянки, це обов'язково, якщо пухлина не виявлена в початкових блоках; 2) не всі класифікації враховують оцінювання реакції в локально-регіонарних лімфатичних вузлах; 3) відносно низький рівень конкордантності серед патоморфологів при призначенні TRG; 4) системи з більшою кількістю рівнів (більше 4) не дають жодної чіткої прогностичної переваги.

Системи TRG при раку шлунка

Першою спеціальною системою TRG щодо раку шлунка була система Becker, запропонована 2003 р. Вона вимагає гістологічного оцінювання всієї макроскопічно ідентифікованої залишкової пухлини або фіброзних ділянок. Система Becker ґрунтується на відсотковому відношенні життєво важливої пухлинної тканини без інтегрованої оцінки вузлів: TRG1 — повне регресування пухлини (TRG 1a: 0% залишкової пухлини) або субтотальне регресування пухлини (TRG 1b: <10% залишкової пухлини); TRG 2 — часткове регресування пухлини (від 10 до 50% залишкової пухлини); TRG 3 — мінімальне/відсутнє регресування пухлини на ложі пухлини (>50% залишкових пухлинних клітин з ознаками регресування або без них). Нещодавно міжнародна група експертів за допомогою опитування Delphi запропонувала 4-рівневу систему на основі модифікованої системи оцінювання Becker. Новим у цій системі є додавання оцінки відповіді в метастатичних лімфатичних вузлах (повна, часткова або відсутність відповіді у вузлах).

За матеріалами I. Gullo et al. Precancerous lesions of the stomach, gastric cancer and hereditary gastric cancer syndromes. Pathologica. 2020; 112: 166-185. Doi: 10.32074/1591-951X-166.

Підготував Назар Лукавецький



Таблиця. Спадкові синдроми з ураженням переважно шлунка			
Синдром	Критерії генетичного тестування	Рекомендовані генетичні дослідження	Гістопатологічні дані
HDGC	Сімейні критерії (родичі першого та другого ступеня): • принаймні 2 випадки РШ у сім'ї незалежно від віку з принаймні одним випадком дифузного РШ • принаймні 1 випадок дифузного РШ у пацієнта будь-якого віку та ≥1 випадок часточкового раку молочної залози у віці до 70 років у різних членів сім'ї • принаймні 2 випадки часточкового раку молочної залози у членів сім'ї молодших 50 років Індивідуальні критерії: • дифузний РШ до 50 років • дифузний РШ у будь-якому віці в осіб етнічної групи маорі • дифузний РШ у будь-якому віці в пацієнтів з розщепленням губи/піднебіння в особистому або сімейному (родичі першого ступеня) анамнезі • дифузний РШ і часточковий рак молочної залози в анамнезі, обидва діагностовані у віці до 70 років • двобічний часточковий рак молочної залози, діагностований до 70 років • перснеподібно-клітинний рак шлунка <i>in situ</i> та/або пагетойдне поширення перснеподібних клітин у осіб до 50 років	CDH1 Генетичний аналіз CTNNA1 Мутаційний аналіз	Дифузний (дискогезивний) РШ та передракові зміни (перснеподібно-клітинна карцинома <i>in situ</i> , пагетойдне поширення перснеподібно-клітинної карциноми)
GAPPS	Основні критерії: • фенотипічні ознаки: проксимальний поліпоз без ураження антральної частини; відсутність ознак поліпозу колоректального відділу або дванадцятипалої кишки; >100 поліпів, що вкривають проксимальний відділ шлунка в індексного пацієнта, або >30 поліпів у родича першого ступеня іншого пацієнта; переважно FGP та/або поліпи, подібні до фундальних залоз • диспластичні FGP або РШ у пробанда чи родича • мутація в промоторі 1B (YY1) гена APC Додаткові критерії: • аутосомно-домінантний тип успадкування • спектр інших гістологічних ознак, включаючи гіперпроліферативні аберантні ямки, гіперпластичні поліпи, аденоми шлункового типу	Аналіз мутації промотора APC 1b	FGP (з дисплазією) Гіперпластичні поліпи Гіперпроліферативні аберантні ямки Кишкові та фовеолярні аденоми Змішані поліпи з ознаками, подібними до FGP, аденоматозними та гіперпластичними РШ кишкового і змішаного типу
FIGC	Критерії IGCLC у країнах із високою захворюваністю: • РШ кишкового типу у трьох і більше родичів і • один з двох інших є родичем першого ступеня і • уражені два або більше послідовних поколінь і • РШ кишкового типу у віці до 50 років у одного або кількох пацієнтів і • виключення поліпозу шлунка Критерії IGCLC у країнах із низьким рівнем захворюваності: • РШ кишкового типу у двох і більше родичів першого ступеня; • РШ кишкового типу у родичів другого ступеня, в одного діагноз встановлено у віці до 50 років • РШ кишкового типу у трьох і більше родичів у будь-якому віці Пропоновані нові критерії: • РШ у двох і більше родичів у будь-якому віці і • принаймні один РШ кишкового типу	Не застосовується	РШ змішаного типу

IGCLC — International Gastric Cancer Linkage Consortium, Міжнародний консорціум з боротьби з раком шлунка; РШ — рак шлунка; FGP — Fundic Gland Polyps, поліпи фундальних залоз.

Проблема набутої гемофілії в Україні

Набута гемофілія – це патологія-інкогніто сучасної медицини. Із цим розладом гемостазу може зіткнутися фахівець будь-якої спеціальності – акушер-гінеколог, анестезіолог, хірург тощо. Невідомо, коли і де до лікаря може звернутися пацієнт із набутою гемофілією. В Україні існує гостра проблема недостатньої настороженості лікарів щодо цієї патології. У разі кровотечі на тлі набутої гемофілії лікарі різних спеціальностей наважання, без припущення істинної причини загрозливого для життя стану, намагаються усіма можливими способами боротися з розладом гемостазу. Як правило, ці дії не відповідають сучасним стандартам і проводяться без допомоги лікаря-гематолога, що може призвести до летального результату. Для обговорення нагальних проблем, пов'язаних із набутою гемофілією, та визначення шляхів їх вирішення 16 вересня відбулася нарада експертів.

До обговорення були залучені провідні експерти галузі:

- керівник Центру гематології, хіміотерапії гемобластозів та трансплантації кісткового мозку клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами, завідувач кафедри клінічної лабораторної діагностики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук, професор **Сергій Вікторович Клименко**;
- голова Асоціації гематологів України, завідувачка Центру гематології та трансплантації кісткового мозку КНП КОР «Київський міський клінічний онкологічний центр», кандидат медичних наук **Ірина Радомирівна Гартовська**;
- старший науковий співробітник ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України» (м. Львів), доктор медичних наук **Олександра Василівна Стасишин**;
- завідувач відділення хірургічної гематології та гемостазіології ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України» (м. Київ), кандидат медичних наук **Євгеній Валентинович Авер'янов**;
- старший науковий співробітник ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України» (м. Львів), кандидат біологічних наук **Валерія Валеріївна Красівська**.

І.Р. Гартовська виступила з доповіддю «Міжнародний досвід лікування набутої гемофілії. Огляд міжнародних реєстрів пацієнтів з набутою гемофілією».

— Дані світової статистики свідчать про те, що кожного року реєструють 1-2 випадки набутої гемофілії на 1 млн населення. Якщо екстраполювати ці дані на Україну, то у нашій країні щороку має діагностуватися щонайменше 40-80 нових випадків хвороби. Однак ці цифри істотно нижчі, що може свідчити про неадекватну діагностику цього розладу.

З метою оцінювання підходів до діагностики та лікування набутої гемофілії у світі було створено кілька реєстрів: Європейський реєстр набутої гемофілії (EACH2), Французький реєстр SACHA, Реєстр Товариства дослідження гемофілії та тромбозу (HTRS), Реєстр GTN-АН. Найбільший серед зазначених Європейський реєстр набутої гемофілії, який включає 501 пацієнта з набутою гемофілією зі 117 центрів 13 європейських країн. Слід наголосити на тому, що у всіх реєстрах відсутній єдиний протокол лікування, ведення хворих здійснюється відповідно до локальних клінічних практик. Створення реєстрів дозволяє накопичувати дані стосовно демографічних характеристик пацієнтів, їхнього діагнозу, наявності чи відсутності супутніх захворювань, характеристик кровотечі, лікування та його результатів. Основними кінцевими точками реєстру є початкові характеристики, час до встановлення діагнозу, гемостатичне лікування та його результати, імуносупресивне лікування та його результати. Критеріями включення у реєстр EACH2 були діагноз набутої гемофілії А у період з 1 січня 2003 по 31 грудня 2008 р.; активність фактора VIII згортання крові у плазмі <50 ОД/дл; виявлення інгібіторів фактора VIII згортання крові; підписана інформована згода. Критерії виключення — наявність вродженої гемофілії А або інгібіторів, відмінних від антитіл до фактора VIII згортання крові.

За даними реєстру EACH2, 144 пацієнти із 501 не отримували лікування і перебували під спостереженням, 31 хворий отримував симптоматичну терапію, 307 пацієнтам проводилися лікування гемостатичним препаратом першої лінії. У більшості випадків використовували активований рекомбінантний фактор VII згортання крові (rFVIIa; 56,7%), рідше — концентрат активованого протромбінового комплексу (КАПК; 20,5%), концентрат фактора VII (18,2%), а також дезмопресин (4,6%), який не показаний при цьому стані (P. Knoebl et al., 2012; F. Baudo et al., 2012).

Завдяки реєстру EACH2 вдалося дійти таких висновків: у більшості пацієнтів до встановлення діагнозу призвели епізоди кровотечі; у частини пацієнтів діагноз було встановлено з істотною затримкою, незважаючи на відхилення у результатах аналізу згортання крові, внаслідок чого збільшувався інтервал між початком кровотечі та стартом гемостатичної терапії. Оптимальне лікування кровотеч при набутій гемофілії передбачає застосування шунтуючих засобів (рекомбінантний фактор VIIa чи КАПК), які забезпечують однаковий контроль кровотеч. Ускладнення на тлі гемостатичної терапії розвивалися рідко.

У французький реєстр SACHA включено 82 хворих на набуту гемофілію. Збір даних стосовно поширеності, клінічного перебігу, асоційованих хвороб, результатів лікування епізодів кровотеч та ерадикації аутоантитіл через 1 рік здійснювали з вересня 2001 до вересня 2005 (J.Y. Borg et al., 2013).

До американського реєстру HTRS увійшли 166 пацієнтів із набутою гемофілією за січень 2004 — листопад 2011 р. (охоплені хірургічні втручання з 2007 р.). Дані реєстру включали демографічні характеристики, типи лікування та його ефективність, безпеку та ефективність rFVIIa при кровотечах, а також дозування, ефективність і безпеку rFVIIa при хірургічних втручаннях (A. Ma et al., 2011; 2012; H. Al-Mondhiry et al., 2012).

До створення реєстру GTN-АН було залучено 29 центрів Німеччини й Австрії упродовж 2010-2013 рр. Було зібрано дані 102 пацієнтів з набутою гемофілією. Первинною метою цього реєстру було вивчення прогностичних факторів виживання та досягнення часткової і повної ремісії за допомогою консенсусного протоколу імуносупресивної терапії. Також проводився збір даних щодо типу й ефективності гемостатичного лікування (K. Holstein et al., 2020).

Таким чином, зарубіжні реєстри хворих на набуту гемофілію дозволяють отримати цінну для клінічної практики інформацію. В Україні існує необхідність створення подібного реєстру, який дасть змогу проаналізувати ефективність лікування, виявити причини пізньої діагностики набутої гемофілії та низької кількості зареєстрованих хворих порівняно зі світовими даними. За основу вітчизняного реєстру хворих на набуту гемофілію можна взяти європейський реєстр EACH2.

О.В. Стасишин представила клінічний випадок, який демонструє український досвід ведення пацієнтки з рецидивними кровотечами на тлі набутої гемофілії.

Жінка, 33 роки, друга вагітність, термінові пологи (26.02.2018). У ранній післяпологовий період — надмірна кровотеча, застосована неспецифічна гемостатична терапія.

Повторно тричі (05.03; 12.03; 16.03) була госпіталізована з рецидивами маткової кровотечі. Двічі виконували вакуум-аспірацію стінок порожнини матки (05.03; 12.03), після третього рецидиву, крововтрата 1200 мл і неефективності консервативного лікування проведено лапаротомію, екстирпацію матки без додатків, перев'язування внутрішніх клубових артерій, дренування черевної порожнини (17.03). Кровотеча тривала.

23.03.2018 пацієнтку було переведено до обласної клінічної лікарні. Самостійно через куку піхви відбулося дренування гематоми малого таза (УЗД).

Із 24.03.2018 перебувала у відділенні інтенсивної терапії. Діагноз — синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання, III стадія, анемія тяжкого ступеня.

Коментар експерта. Дуже часто хибне трактування коагулограми призводить до неправильно встановленого діагнозу. При розладі гемостазу слід звертати увагу на подовження активованого часткового тромбoplastинного часу (АЧТЧ) та зіставляти його з іншими показниками коагулограми.

24.03, 26.03 виконано дві релaparотомії, джерело кровотечі не виявлено, зафіксована надмірна кровотеча з операційного поля. Загальна крововтрата становила 24 447 мл. Продовжували інтенсивну інфузійно-трансфузійну терапію, яка забезпечувала нестійкий гемостаз.

Лікування: свіжоморожена плазма (СЗП) — 12 060 мл, еритроцитарна маса — 15 130 мл, 10% розчин альбуміну — 600 мл, кріопреципітат — 20 доз, протромбіновий комплекс — 8000 од., активований протромбіновий комплекс — 16 000 од., рекомбінантний активований фактор VII (НовоСевен®) 8 мг.

37-ма доба (04.04.2018) — в Інституті гематології та трансфузіології НАМН України (м. Київ) пацієнтка була дообстежена, виявлено інгібітор до фактора VIII у титрі 16,1 БО/мл, фактор VIII <1,0%, АЧТЧ — 146,1 с. За наступні 30 днів крововтрата склала 10 608 мл.

За цей період пацієнтка отримала 23 420 мл СЗП, 2080 мл еритроцитарної маси, 17 мг рекомбінантного фактора VIIa (НовоСевен®), 19 000 од. активованого протромбінового комплексу, 6000 од. протромбінового комплексу, 61 дозу кріопреципітату, 50 000 МО препарату фактора VIII.

20.04.2018 розпочалася кровотеча з куку піхви в об'ємі 1800 мл, виконана операція ревізії й ушивання куку піхви, був досягнутий тимчасовий гемостаз.

04.05.2018 була консультована (заочно) у ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України» (м. Львів), рекомендовано розпочати імуносупресивну терапію — преднізолон у дозі 1,0-1,5 мг/кг маси тіла на добу.

На 67-му добу розпочато імуносупресивну терапію (преднізолон 1,0-1,5 мг/кг на добу), яка тривала 12 міс. Кровотечі повністю припинилися через 10 міс після пологів.

Через 14 міс інгібітор не виявлявся, рівень фактора VIII та АЧТЧ нормалізувалися.

Було проведено планову реконструктивну операцію на сечовивідних шляхах без застосування замісної трансфузійної терапії.

Висновки до клінічного випадку. Однією з причин рецидивних післяпологових кровотеч є аутоімунна коагулопатія (набута гемофілія). АЧТЧ є дуже чутливим показником, і у разі подовження АЧТЧ доцільно проконсультуватися з лікарем-гематологом. Рання діагностика забезпечить своєчасність проведення специфічної трансфузійної, імуносупресивної терапії, уникнення тяжких наслідків, зокрема екстирпації матки, та зменшення фінансових витрат на лікування. Імуносупресивне лікування необхідно починати одразу після встановлення діагнозу набутої гемофілії.

Обговорення

Презентація міжнародних реєстрів пацієнтів з набутою гемофілією, які відсутні в Україні, та клінічного випадку із вітчизняної практики демонструють наявність в Україні гострих проблем щодо своєчасного виявлення патології, лабораторної діагностики



С.В. Клименко



І.Р. Гартовська



О.В. Стасишин



Є.В. Авер'янов



В.В. Красівська

з подальшою інтерпретацією результатів, надання невідкладної гемостатичної терапії, маршрутизації пацієнта та його подальшого лікування.

Як зазначила **І.Р. Гартовська**, замість прогнозованих 40-80 хворих щороку в Україні фіксують поодинокі випадки набутої гемофілії. Це свідчить про недостатню діагностику патології, недостатню настороженість лікарів щодо можливості цього діагнозу у пацієнтів із кровотечами. Зазвичай із клінічними проявами набутої гемофілії стикаються акушери-гінекологи (особливо в ранній післяпологовий період), хірурги. На консультацію до лікарів-гематологів, які володіють достатніми знаннями про набуту гемофілію, потрапляють одиничні пацієнти.

С.В. Клименко підкреслив, що набута гемофілія є рідкісним станом із високим ризиком смерті, тому такі пацієнти потребують швидкої та якісної медичної допомоги. У зв'язку з цим необхідно поширювати знання про набуту гемофілію серед широкого кола медичного персоналу, розробити та впроваджувати нормативні документи (клінічні протоколи) щодо лабораторної діагностики коагулопатій, лікування таких пацієнтів для фахівців різних спеціальностей. У розроблені клінічні протоколи важливо включити маршрутизацію пацієнта. Крім цього, необхідно налагодити ефективну комунікацію між лікарями різних спеціальностей і гематологами та фахівцями лабораторної діагностики, що дозволить реалізувати міждисциплінарний підхід для вирішення клінічних задач.

Висновки наради експертів

- В Україні проблема діагностики та лікування пацієнтів з набутою гемофілією стоїть дуже гостро, тому є потреба звернутися з листом до Міністерства охорони здоров'я України із запитом щодо створення робочої групи з розроблення Національного протоколу з лікування набутої гемофілії.
- За основу створення українського протоколу взяти Міжнародні рекомендації щодо діагностики та лікування набутої гемофілії А (A. Tiede et al., 2020).
- Створити реєстр пацієнтів з набутою гемофілією в Україні.
- Підвищувати обізнаність лікарів про набуту гемофілію шляхом проведення навчальних міждисциплінарних круглих столів у кожному з регіонів України. Ключові спеціалісти: сімейні лікарі, гематологи, анестезіологи й акушери-гінекологи.

За результатами зустрічі була створена та підписана учасниками резолюція. Учасники зустрічі планують звернутися до МОЗ України з проханням сформувати робочу групу щодо створення Національного протоколу з лікування гемофілії.

Підготувала **Ілона Цюпа**





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

Місце бригатинібу у лікуванні ALK+ недрібноклітинного раку легені

Мутацію гена кінази анапластичної лімфоми (ALK) виявляють приблизно у 3-5% хворих на недрібноклітинний рак легені (НДРЛ; J.F. Gainor, 2013; J.P. Koivunen, 2008). На сьогодні доступні кілька поколінь ALK-інгібіторів, які демонструють хорошу ефективність та істотно подовжують виживаність пацієнтів з НДРЛ та мутацією ALK (ALK+ НДРЛ). Застосування ALK-інгібітору першого покоління кризотинібу дозволяє досягти хороших результатів у лікуванні хворих, проте з часом до препарату формується резистентність, що потребує зміни стратегії лікування. Крім того, кризотиніб чинить недостатній вплив на метастази у центральній нервовій системі, які часто діагностуються у пацієнтів з ALK+ НДРЛ. У сучасних міжнародних рекомендаціях особливе місце у лікуванні таких хворих посідають ALK-інгібітори наступних поколінь, котрі дозволяють досягти безпрецедентного подовження виживаності. У рамках цього річного XIV З'їзду онкологів та радіологів України, який проходив із 30 вересня по 2 жовтня, активно обговорювалася тема ведення пацієнтів з раком легені. Крім українських експертів, власним досвідом впровадження сучасних міжнародних стандартів ділилися зарубіжні колеги.



Про підходи до лікування ALK+ НДРЛ у 1-й лінії розповіла онколог та хіміотерапевт, завідувачка відділення клінічних і наукових досліджень Лікарні ізраїльської онкології LISOD (м. Київ), кандидат медичних наук **Дінара Есенбеківна Ріспаєва**.

— НДРЛ слід розглядати як гетерогенну групу хвороб із різноманітними варіантами мутацій, що стають мішенями для нових таргетних препаратів. Перебудова у гені *ALK* є причиною близько 5% випадків НДРЛ (F. Barlesi et al., 2016). Гістологічний тип ALK+ НДРЛ — аденокарцинома. Особливостями ALK+ НДРЛ є ураження осіб молодого віку, в основному некурців, з тенденцією до зростання кількості хворих жіночої статі.

Найчастішою мутацією гена *ALK* є злиття двох генів — *ALK* та *EML4*. Химерний ген *ALK-EML4* не є спадковою мутацією, як мутації *BRCA1* та *BRCA2*. Встановлено, що активуючі мутації *ALK* є онкогенними факторами розвитку пухлини.

Згідно з останніми клінічними настановами Національної онкологічної мережі США (NCCN, 2021), при ALK+ НДРЛ у 1-й лінії терапії слід віддавати перевагу застосуванню інгібіторів тирозинкінази (ІТК) другого покоління алектинібу та бригатинібу, призначення кризотинібу розглядається за певних обставин. У разі прогресування хвороби (симптомного та безсимптомного) після 1-ї лінії терапії алектинібом або бригатинібом наступною

терапевтичною опцією є застосування цих самих лікарських засобів. При виборі терапії у пацієнтів із симптомним прогресуванням ALK+ НДРЛ після 1-ї лінії має значення локалізація метастатичних вогнищ: при метастазах у головному мозку віддають перевагу алектинібу та бригатинібу, при множинних метастазах — лорлатинібу (*ред.* — не зареєстрований в Україні). Якщо у 1-й лінії терапії пацієнту призначали кризотиніб, то після прогресування хвороби потрібно розглянути застосування ІТК другого покоління.

Бригатиніб — це низькомолекулярний ІТК гена *ALK* при НДРЛ з унікальними молекулярними особливостями (наявність у структурі оксиду диметилфосфіну), що визначає його активність і селективність дії. У рандомізованому клінічному дослідженні III фази ALTA-1L порівнювали ефективність кризотинібу та бригатинібу у пацієнтів з ALK+ НДРЛ, які раніше не отримували ALK-інгібітори. 275 пацієнтів були рандомізовані у групи кризотинібу (n=137) та бригатинібу (n=137). Учасники також були стратифіковані за наявністю метастазів у головному мозку на початку дослідження (наявні/відсутні). Із 275 хворих 81 (29%) пацієнт мав метастази у головному мозку (29% у групі бригатинібу та 30% — кризотинібу). У ході дослідження дозволявся кросовер з групи кризотинібу в групу бригатинібу у разі зафіксованого у засліпленому режимі незалежним контрольним комітетом (BIRC) прогресування хвороби при лікуванні кризотинібом. Первинними кінцевими точками дослідження були виживаність без прогресування (ВБП) за оцінкою BIRC відповідно до критеріїв RECIST версії 1.1.

Вторинні кінцеві точки: частота об'єктивної відповіді (ЧОВ), ефективність відносно інтракраніальних метастазів (ВБП, ЧОВ), безпека, якість життя. Результати дослідження ALTA-1L показали істотну перевагу бригатинібу у лікуванні пацієнтів з ALK+ НДРЛ порівняно з кризотинібом (медіана спостереження 24,9 міс): відношення ризиків (BP) для прогресування хвороби чи смерті становило 0,49 (95% довірчий інтервал — ДІ — 0,35-0,68), медіана ВБП у групі бригатинібу та кризотинібу 24,0 та 11,0 міс відповідно (рис. 1; D.R. Camidge et al., 2020).

Метастази в головному мозку є актуальною медико-соціальною проблемою. Близько 30% пацієнтів із вперше встановленим діагнозом ALK+ НДРЛ уже мають метастази в головному мозку, майже у 75% інтракраніальні метастази розвиваються протягом наступних років (часто уже впродовж 2 років). Це зумовлює потребу у застосуванні потужної 1-ї лінії терапії у хворих на ALK+ НДРЛ, що забезпечить вплив на екстра- й інтракраніальний розвиток хвороби. Призначення ефективного лікування на ранній стадії дозволить підтримати функцію головного мозку, сповільнити прогресування хвороби та зменшити тяжкість симптомів. У дослідженні ALTA-1L бригатиніб показав істотну перевагу порівняно з кризотинібом у 81 пацієнта з початково наявними інтракраніальними метастазами. За оцінкою BIRC 2-річна ВБП у хворих з інтракраніальними метастазами у групі бригатинібу становила 43% (95% ДІ 25-59) порівняно з 10% (95% ДІ 2-25) у групі кризотинібу (BP 0,25; 95% ДІ 0,14-0,46; рис. 2). Таким чином, отримані дані свідчать на користь призначення бригатинібу пацієнтам з ALK+ НДРЛ

і метастазами у головному мозку (R. Camidge et al., 2020).

Прийом усіх ІТК ALK супроводжується розвитком побічних явищ (ПЯ). Важливо приділяти увагу тим ПЯ, котрі знижують якість життя хворого та потребують редуції дози препарату. У дослідженні ALTA-1L найчастішими (у 25% усіх хворих) ПЯ будь-якого ступеня тяжкості були гастроінтестинальні розлади, підвищення рівня креатинінфосфокінази й амінотрансфераз у крові та кашель. Пневмоніт, який частіше виявляли у пацієнтів з групи бригатинібу (5% — 7/136 порівняно з 2% — 3/137 — у групі кризотинібу), зазвичай розвивався протягом перших 3 міс лікування і був добре контрольованим. Слід зауважити, що пневмоніт є ПЯ, яке асоціюється з прийомом усіх ІТК, проте для різних ІТК час його виникнення різний (наприклад, при застосуванні алектинібу пневмоніт зазвичай розвивається пізніше).

Важливим параметром оцінювання ефективності терапії є її переносимість, що впливає на якість життя хворого. Для цього у ході дослідження пацієнтам пропонують заповнювати спеціальні опитувальники. Результати дослідження ALTA-1L показали перевагу бригатинібу над кризотинібом і за цим показником: медіана часу до погіршення загального стану здоров'я/якості життя становила 26,7 міс (95% ДІ 8,3 — не досягнуто) у групі бригатинібу та 8,3 міс (95% ДІ 5,7-13,5) — кризотинібу (BP 0,70; 95% ДІ 0,49-1,00; рис. 3; R. Camidge et al., 2020).

Слід зазначити, що активність різних ALK-інгібіторів наступного покоління за медіаною ВБП є зівставною, проте для різних препаратів характерний різний профіль токсичності. Медіана ВБП при застосуванні бригатинібу становить 30,8 міс відповідно до фінальних результатів дослідження ALTA-1L. Однак слід враховувати те, що у цьому дослідженні був дозволений кросовер, і майже третина учасників отримували 1-шу лінію хіміотерапії, а це вплинуло на отримані показники.

У рамках нещодавнього конгресу Європейського товариства медичної онкології (ESMO, 2021) були представлені фінальні результати дослідження ALTA-1L, згідно з якими зберігається перевага бригатинібу над кризотинібом: BP щодо ВБП згідно з оцінкою BIRC дорівнювало 0,48 (95% ДІ 0,35-0,66), медіана ВБП — 24,0 міс (95% ДІ 18,4-43,2) та 11,1 міс (95% ДІ 9,1-13,0), 3-річна ВБП — 43 та 19% відповідно. Медіана ВБП у групах бригатинібу та кризотинібу за оцінкою дослідника склала 30,8 та 9,2 міс відповідно. У пацієнтів із метастазами в головному мозку на початку лікування BP щодо загальної виживаності склало 0,43 (95% ДІ 0,21-0,89; S. Popat et al., 2021).

Таким чином, бригатиніб демонструє високу загальну ефективність та ефективність щодо внутрішньочерепних метастазів за прийнятної переносимості.

Продовження на стор. 16.

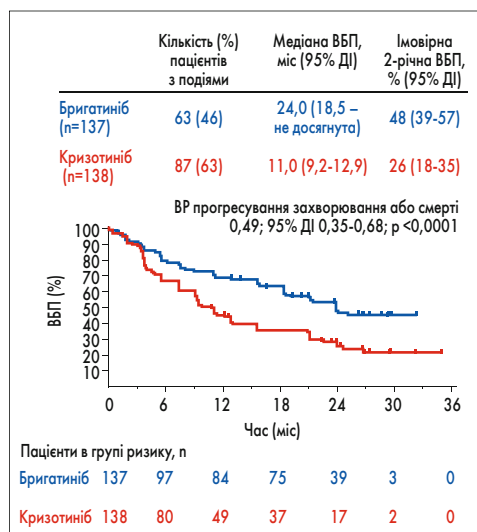


Рис. 1. Оновлені дані ALTA-1L (IA2): ВБП за оцінкою BIRC

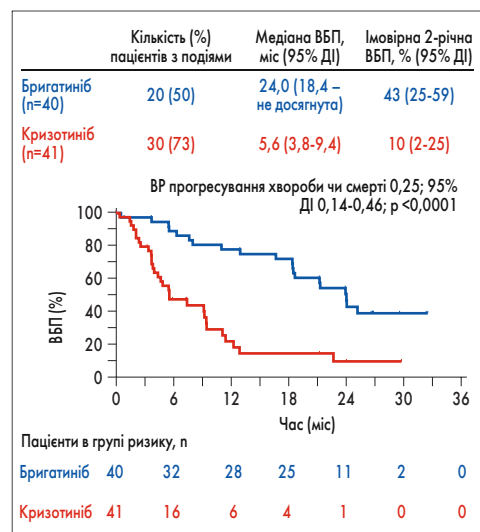


Рис. 2. Оновлені дані ALTA-1L: ВБП у хворих із метастазами у головному мозку за оцінкою BIRC

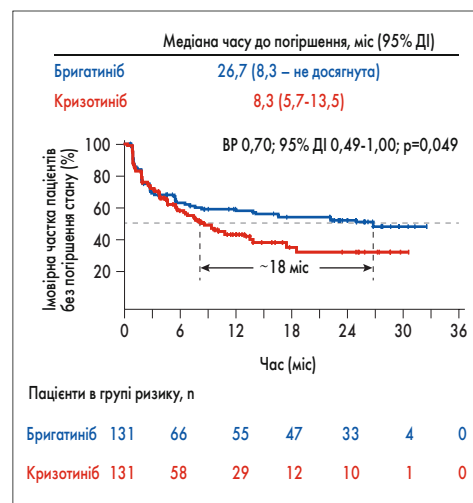


Рис. 3. Оновлені дані ALTA-1L: медіана часу до погіршення загального стану здоров'я/якості життя

Місце бригаатинібу у лікуванні ALK+ недрібноклітинного раку легені

Продовження. Початок на стор. 15.

Це дає підстави рекомендувати цей лікарський засіб для 1-ї лінії терапії пацієнтів з ALK+ НДРЛ.



Завідувач відділення хіміотерапії КНП ЛОР «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр», кандидат медичних наук Ярослав Васильович Шпарик представив доповідь на тему «Вибір лікування після невдачі 1-ї лінії терапії ALK+ НДРЛ».

— Представником ALK-інгібіторів першого покоління є кризотиніб. Проблемаю ALK-інгібіторів є розвиток резистентності до них, в основі якої можуть бути фармакологічні або біологічні чинники: недостатня концентрація лікарського засобу в пухлині (особливості проникнення через гемато-енцефалічний бар'єр), еволюція ракових клітин при наявності ефективного лікарського засобу, поява нових мутацій *ALK* або інших мутацій активації клітинного циклу проліферації (R. Camidge et al., 2014).

Механізми розвитку набутої резистентності при ALK+ НДРЛ різноманітні і можуть включати формування мутацій стійкості до ALK-інгібіторів та альтернативних сигнальних шляхів. Мутації у кіназному домені *ALK* відповідальні за більшість випадків резистентності до ALK-інгібіторів. При деяких мутаціях, що виникають при лікуванні кризотинібом (наприклад, *ALK* L1196M, яка аналогічна мутації *EGFR* T790M), ефективними є ALK-інгібітори наступних поколінь. Зокрема, бригаатиніб продемонстрував інгібуючу активність щодо *ALK* «дикого» типу і всіх значущих стійких мутантів *ALK* *in vitro*: при клінічно досяжних концентраціях бригаатиніб пригнічував ріст клітин Ва/F3, що експресують 17 мутантних білків *ALK*, які давали клітинам стійкість до інших інгібіторів (S. Zhang et al., 2016; M.J. Hochmair et al., 2017).

ІТК наступного покоління алектиніб і бригаатиніб є основною терапевтичною опцією у пацієнтів після прогресування ALK+ НДРЛ на тлі застосування кризотинібу у 1-й лінії, особливо при наявності метастазів у головному мозку. Що стосується випадків прогресування хвороби на тлі 2-ї лінії терапії ІТК наступного покоління, то рекомендується продовжувати терапію цими ж препаратами, це дозволить сповільнити подальше прогресування хвороби (NCCN, 2021).

Ефективність бригаатинібу у 2-й лінії терапії пацієнтів з рефрактерним до кризотинібу ALK+ НДРЛ вивчали у рандомізованому дослідженні II фази ALTA. У дослідження було включено 222 пацієнти, яких розподілили у групу А (n=112, отримували бригаатиніб у дозі 90 мг/добу) та групу В (n=110, застосовували бригаатиніб по 180 мг/добу після попереднього 7-денного прийому в дозі 90 мг/добу). Більша частина (69%) хворих мала ураження головного мозку, 74% пацієнтів попередньо отримували хіміотерапію. Первинною кінцевою точкою дослідження була ЧОВ за оцінкою дослідника, вторинні кінцеві точки — тривалість відповіді, загальна виживаність (ЗВ), ЧОВ за оцінкою незалежного комітету (IRC), ВБП, інтракраніальна ЧОВ та ВБП

у пацієнтів з активними метастазами у головному мозку, безпека та токсичність, якість життя пацієнтів за даними опитувальника EORTC QLQ-C3.

За результатами дослідження ЧОВ складала 51% (95% ДІ 41-61) у групі А та 56% (95% ДІ 47-66) у групі В. Медіана ВБП за оцінкою IRC становила 9,2 міс (95% ДІ 7,4-12,8) та 16,7 міс (95% ДІ 11,6-21,4) в групах А та В відповідно. Імовірна 1-річна та 2-річна ЗВ у групі А становила 70 і 55%, у групі В — 80 та 66% (R.M. Huber et al., 2019).

Важливою перевагою ІТК наступних поколінь є їх ефективність при метастазах у головному мозку. За оцінкою IRC ЧОВ у пацієнтів з вимірюваними вогнищами у головному мозку становила 50% (13 із 26 пацієнтів) у групі А та 67% (12 з 18 пацієнтів) у групі В. Медіана ВБП щодо інтракраніальних метастазів дорівнювала 12,8 (95% ДІ 9,2-18,3) та 18,4 міс (95% ДІ 12,6-23,9) у групах А та В відповідно (R.M. Huber et al., 2019).

На цьогорічному конгресі ESMO були представлені результати дослідження щодо застосування бригаатинібу у клінічній практиці США за участю 413 хворих на НДРЛ. До лікування бригаатинібом 195 пацієнтів отримували кризотиніб у 1-й лінії з/без наступних ALK-ІТК, 133 хворих — кризотиніб із подальшим застосуванням алектинібу та/або церитинібу, 62 — лише кризотиніб, 99 — лише алектиніб, 80 — не отримували ALK-ІТК. 167 (40,4%) пацієнтів припинили лікування бригаатинібом або перейшли на інший ALK-ІТК. Середня тривалість лікування бригаатинібом становила 10,3 (95% ДІ 8,2-15,0) міс. Серед пацієнтів, які припинили лікування бригаатинібом, 100 (59,9%) отримали наступні ALK-ІТК. Ще одним найчастіше застосовуваним препаратом був лорлатиніб (57,0%), далі за частотою — бригаатиніб повторно (16,0%), алектиніб (13,0%), церитиніб (10,0%) та кризотиніб (4,0%). Ці дані демонструють реальну користь бригаатинібу та тривалий ефект у пацієнтів з ALK+ НДРЛ (M.O. Jahanzeb et al., 2021).

Таким чином, усіх пацієнтів з неплоскоклітинним НДРЛ слід тестувати на наявність мутації *ALK*. Найкращим методом дослідження є комплексне геномне профілювання. При мутації *ALK* ефект лікування є кращим, якщо в 1-й лінії застосовується ALK-інгібітор, а не хіміотерапія. Нові ALK-інгібітори забезпечують вищі показники ВБП та ефективність щодо метастазів у головному мозку порівняно з кризотинібом. Крім того, алектиніб, бригаатиніб, церитиніб затверджені для застосування у 1-й лінії терапії НДРЛ, у 2-й лінії терапії — у разі резистентності до кризотинібу. Багато хворих отримують користь від послідовного призначення різних ALK-інгібіторів.



Досвід застосування бригаатинібу у лікуванні ALK+ НДРЛ у Республіці Білорусь представив провідний науковий співробітник ДУ «Республіканський науково-практичний центр онкології та медичної радіології (РНПЦ ОМР) ім. М.М. Александрова» (м. Мінськ, Республіка Білорусь), кандидат медичних наук Микола Борисович Єрмаков.

— За даними M. Wahbah і співавтор. (2007), у світі спостерігається тенденція до збільшення частоти аденокарциноми (сьогодні є домінуючим гістологічним підтипом раку легені) порівняно з плоскоклітинним і великоклітинним раком легені. Щороку у Республіці Білорусь виявляють близько 20 пацієнтів з ALK+ НДРЛ. Так, за 2020 р. було виконано 320 тестів на наявність мутації в гені *ALK*, результати 20 (6,3%) з них були позитивними, що відповідає світовій статистиці. До середини 2018 р. лікування таких хворих проводилося винятково кризотинібом. Сьогодні за рахунок республіканського бюджету закуповуються ALK-інгібітори наступного покоління (бригатиніб або алектиніб) у кількості, достатній для лікування 20 хворих на рік. Однак у зв'язку з підвищенням ЗВ пацієнтів з ALK+ НДРЛ кількість хворих, які потребують лікування ALK-інгібіторами, щорічно зростає (крім 20 нововиявлених випадків залишаються пацієнти, яким діагноз був встановлений минулого чи позаминулого року).

У 2018-2019 рр. до програми розширеного доступу за підтримки фармацевтичної компанії Takeda було включено 6 пацієнтів. Середній вік хворих — 56,7 року, 3 хворих — жінки. Слід зазначити, що лише 1 пацієнт до включення у програму розширеного доступу отримував бригаатиніб у 1-й лінії терапії, 5 з 6 пацієнтів — стандартну хіміотерапію, 2 з них — також кризотиніб. Результати лікування бригаатинібом були дуже добрими: медіана ЗВ складала 30,4 міс (95% ДІ 22,09-38,63). На сьогодні 3 із 6 хворих продовжують лікування бригаатинібом. Медіана ВБП дорівнює 12,2 міс (95% ДІ 5,39-18,96). Слід зазначити, що у пацієнтів, які отримували кризотиніб у 1-й лінії терапії, застосування бригаатинібу дозволило досягти повторного регресування захворювання тривалістю 6 та 12 міс. Переносимість лікування задовільна. В 1 хворого виникла необхідність тимчасово знизити дозу препарату, ще в 1 лікування було тимчасово припинене у зв'язку з розвитком пульмоніту.

Клінічний випадок

Пацієнтка Н., 50 років. Не курить.

При плановому профілактичному обстеженні (20.02.2017) виявлено новоутворення у S2 правої легені та множинні дрібновогнищеві тіні по всіх легеневих полях.

За даними комп'ютерної томографії (КТ) органів грудної клітки (23.06.2017), зміни в легені можуть відповідати лімфогенному канцероматозу легені.

26.06.2017 — виконана атипична резекція легені.

05.07.2017 — висновок морфологічного дослідження: морфологічна структура близька до великоклітинного світлоклітинного раку легені.

Попередній діагноз — метастази в легенях без виявленої первинної пухлини. Пацієнтку направлено до РНПЦ ОМР ім. М.М. Александрова. У зв'язку з відсутністю даних щодо локалізації первинної пухлини була призначена стандартна емпірична хіміотерапія для лікування раку з невиявленим первинним вогнищем (карбоплатин + паклітаксел). За липень-вересень пацієнтка отримала 4 курси хіміотерапії.

Перегляд мікропрепаратів у РНПЦ ОМР ім. М.М. Александрова: тканина легені з ростом злоякісної епітеліальної пухлини, імовірно метастаз, за морфологією найбільше відповідає світлоклітинному раку.

11.07.2017 — за даними позитронно-емісійної комп'ютерної томографії (ПЕТ-КТ) — ознаки метаболічно-активного

дисемінованого ураження обох легень, лімфатичних вузлів середостіння, надключичних лімфатичних вузлів з обох боків, шийних лімфатичних вузлів зліва. Склеротичні зміни в кістках без ознак метаболічної активності. Гідроторакс. Гідроперикард.

Під час хіміотерапії проводилися додаткові імуногістохімічні дослідження, за допомогою яких було виявлено реаранжування гена *ALK*.

Остаточний висновок лікаря-морфолога: морфологічна картина та імуногістохімічний фенотип характерні для солідної аденокарциноми легені, G3 (ALK+). Діагноз — ALK+ НДРЛ.

3 жовтня 2017 р. почала лікування кризотинібом, що супроводжувалося суб'єктивною та об'єктивною відповіддю.

За даними контрольної ПЕТ-КТ (15.05.2018) — виражена позитивна динаміка за рахунок зменшення розмірів пухлини та повної редукції метаболічної активності в раніше виявлених вогнищах.

Пацієнтка отримувала кризотиніб до жовтня 2018 р., коли було зафіксовано прогресування хвороби.

КТ (18.10.2018) — картина легеневого канцероматозного лімфангіту, метастази в лімфатичних вузлах середостіння та заочеревинних лімфатичних вузлах (рис. 4).

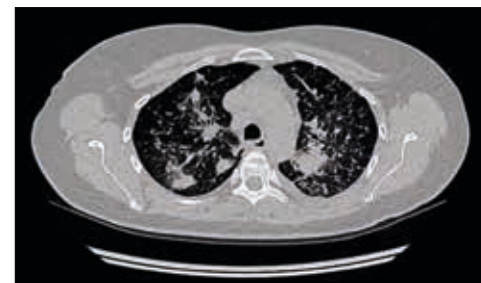


Рис. 4. КТ-картина після прогресування НДРЛ на фоні лікування кризотинібом

Жовтень-листопад 2018 р. — пацієнтка приймала вінорелбін, без ефекту. Наростав гідроторакс.

3 грудня 2018 р. почала отримувати бригаатиніб у рамках програми розширеного доступу. Було досягнуто суб'єктивної об'єктивної відповіді.

КТ (14.01.2019) — значна позитивна динаміка з боку інтерстиціального процесу в легенях. Рідина в плевральній і перикардальній порожнинах не визначається. Лімфатичні вузли не збільшені (рис. 5).



Рис. 5. КТ-картина на фоні лікування бригаатинібом

Пацієнтка продовжувала лікування бригаатинібом. КТ-контроль виконувався через кожні 2 міс. 24.09.2019 — КТ-картина без ознак погіршення.

30.12.2019 — прогресування хвороби. Спроба лікування церитинібом невдала. Пацієнтка померла 06.02.2020 р.

Таким чином, послідовне призначення ALK-інгібіторів продовжило життя пацієнтки більш як на 3 роки.

Застосування бригаатинібу є ефективною терапевтичною опцією при ALK+ НДРЛ, що продемонстровано у рандомізованих клінічних дослідженнях і клінічній практиці.

Підготувала Ілона Цюпа



Нові перспективи хірургічного і терапевтичного лікування пацієнтів із пухлинами голови та шиї в Україні

25-26 листопада відбулася науково-практична конференція з міжнародною участю «Пухлини голови та шиї – нові перспективи хірургічного і терапевтичного лікування хворих в Україні». Про які перспективи йшлося, ми поговорили з організатором заходу, експертом МОЗ України за спеціальністю «Онкологія», завідувачем кафедри онкології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», доктором медичних наук, професором Олексієм Олексійовичем Ковальовим.



О.О. Ковальов

Шановний Олексію Олексійовичу, злоякісні пухлини голови та шиї є однією з найскладніших проблем сучасної онкології. Яких успіхів у лікуванні хворих досягнуто сьогодні і чого нам очікувати у найближчому майбутньому?

— Пухлини голови та шиї — це справжня «проблема у проблемі». Про існування таких пухлин було відомо у давнину. Археологи виявили докази саркоми лицевих кісток у неандертальців, раку шкіри у єгипетських і неаполітанських мумій, назофарингеальної карциноми — у арагонських мумій (рис. 1-2).

Сьогодні частота раку голови та шиї досить висока, проте вона дуже відрізняється в різних географічних регіонах світу. Це залежить від переважаючих певних етіологічних факторів, поведінки людей, їх звичок, які можуть відрізнятися залежно від країни і континенту.

Пухлини голови та шиї — збірний термін, що включає кілька різних типів раку. 10% таких пухлин можуть розвиватися з лімфоцитів, клітин сполучної тканини або слинної залози, проте найчастішою формою (90%) є плоскоклітинна карцинома. Гістологічно вона може різнитися — від добре диференційованої зроговілої до недиференційованої незроговілої. Поняття «пухлини голови та шиї» охоплює плоскоклітинний рак губи, слизової оболонки шкід, твердого піднебіння, передньої частини язика, дна ротової порожнини, ретромолярного трикутника, ротоглотки (корінь язика, м'яке піднебіння, мигдалики), задньої стінки глотки, гортані, надгортаника, голосової щілини, під'язикового м'яза, носової порожнини та приносових пазух.

Чому у різних країнах захворюваність на плоскоклітинний рак голови та шиї відрізняється?

— Це залежить від етіологічних чинників. Сьогодні головними причинами розвитку

плоскоклітинної карциноми ротової порожнини є вплив тютюнового диму та міцних алкогольних напоїв, у яких містяться основні канцерогени людської цивілізації. Справді, цигарка, якщо нею правильно користуватися, вбиває. При вдиханні тютюнового диму в організм людини потрапляє не лише нікотин. У ньому містяться ацетальдегід, поліциклічні ароматичні вуглеводні, нітрозометиламіни, миш'як, тар, ізопрен, ацетон, кадмій, ціаніди, аміак, нітрометан, солі важких металів, а також полоній-210 — всі доведені класичні канцерогени, що спричиняють рак ротової порожнини, легені та злоякісні пухлини інших локалізацій.

Екзотичною формою злоякісної пухлини ротової порожнини, пов'язаної з курінням тютюну та жуванням бетелю, яку виявляють переважно у населенні північних районів Індії, є рак чутта. Чутта — це саморобна сигара, виготовлена з особливого сорту місцевого тютюну, дим якого містить велику кількість нікотину, алкалоїдів і твердих часток. Чутту курять в оберненому вигляді, утримуючи її палаючий кінець у роті, внаслідок чого у курців швидко розвивається рак піднебіння (рис. 3). Обернене куріння поширене також у Панамі у пралей, які під час прання білизни тримають вогник цигарки в роті, щоб він не погас через розбризкування води.

Це приклади впливу звичок і способу життя людей, які проживають у країнах «тютюнового поясу», що впливають на частоту захворюваності на рак голови та шиї. Проте ризик формування плоскоклітинної карциноми значно підвищений і в північних країнах так званого горілчаного поясу, де населення споживає міцні алкогольні напої.

Ще на початку ХХ ст. було встановлено, що у людей, які беруть участь у виробництві дистильованих напоїв і мають до них вільний доступ, частіше розвивалися злоякісні пухлини голови та шиї порівняно з тими, хто з релігійних чи інших причин повністю утримувався від вживання алкоголю.

Алкольні напої — це багатокомпонентні суміші, які можуть містити кілька канцерогенних сполук, що одночасно підвищують ризик розвитку раку, — етанол, ацетальдегід, альфа-токсини, етилкарбамат, нітросоаміни, сивушні олії, поліциклічні вуглеводні фенантрен, бензантрацен, бензопірен, хризен і навіть волокна азбесту, які використовують для злуження та фільтрації вина, пива й джину. Люди з тяжкою алкогольною залежністю, до категорії яких належать також особи з карциномою ротової порожнини, нерідко вживають сурогатний алкоголь (лак для волосся, засоби після гоління,

рідину для запальничок, спиртові розчини для полоскання рота), що містять не тільки дуже високу концентрацію етанолу, а й вищі спирти, токсичні концентрації метанолу та інші хімічні отрути.

Протягом кількох десятиліть проводилися дослідження щодо вивчення впливу домашнього та промислового алкоголю на ризик розвитку різних неоплазій. У 1988 р. Міжнародне агентство з дослідження раку оголосило алкоголь доведеним канцерогеном для людини групи 1, таким самим як миш'як, бензол та азбест. У доповіді експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я зазначено, що у 2010 р. майже 340 000 випадків смерті та 9000 втрачених років життя зумовлені раком, асоційованим із надмірним вживанням алкогольних напоїв. Найвища частота раку голови та шиї, пов'язаного з вживанням алкоголю, спостерігається у країнах Східної Європи, найнижча — у Північній Африці та на Близькому Сході. Сьогодні більше половини населення країни Східної Європи не знає, що алкоголь є канцерогеном і що навіть легке та помірне його споживання підвищує ризик розвитку раку. Дані Всесвітньої організації охорони здоров'я про те, що у 2011 р. у Європі кожен десятий випадок раку у чоловіків та один із тридцяти випадків у жінок був викликаний вживанням алкоголю, залишаються невідомими як для населення, так і для медичної громадськості.

Особливу роль відіграє той факт, що спирт діє як розчинник і полегшує проникнення канцерогенів тютюну через клітинні мембрани. Це означає, що люди, які п'ють алкогольні напої та курять, зазнають набагато вищого (приблизно в 35 разів) ризику розвитку раку ротової порожнини, трахеї та стравоходу.

Крім тютюнового диму та алкоголю у розвитку плоскоклітинної карциноми певну роль відіграють іонізуюче й неіонізуюче випромінювання. Достатньо згадати «радієвих дівчат» початку минулого століття, які змочували власною слиною пензлики для розфарбовування радіоактивними фарбами циферблатів годинників, що світаються, після чого у них розвивалися злоякісні пухлини ротової порожнини і щелеп.

Надмірне ультрафіолетове випромінювання є причиною раку губи. Ця проблема особливо актуальна для Австралії, де сонячна активність висока протягом усього року.

Чи наявні ще якісь фактори ризику розвитку плоскоклітинного раку голови та шиї крім тютюнового диму, алкогольних напоїв та ультрафіолетового випромінювання?



Рис. 1. Пухлина м'яких тканин обличчя в аборигенів Guancho (Тенеріфе, Канарські острови)

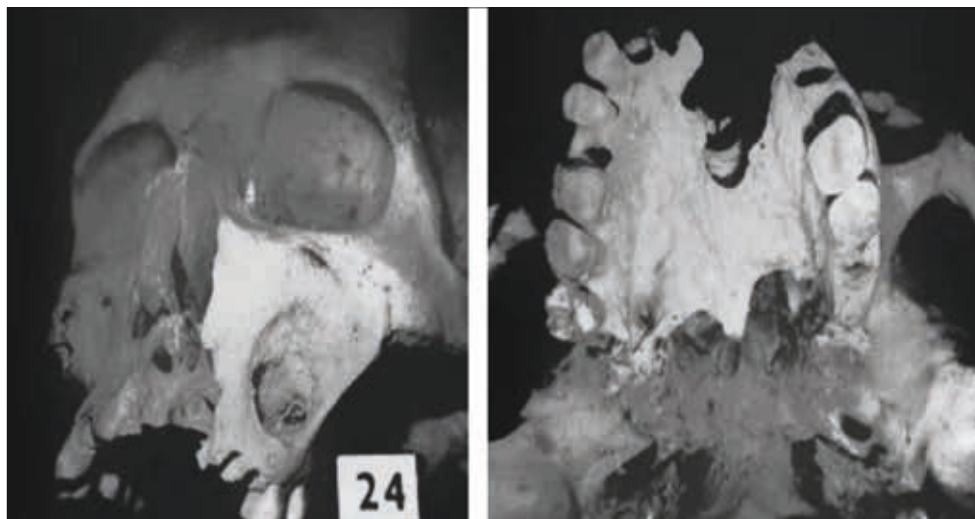


Рис. 2. Назофарингеальна карцинома в арагонській мумії XIV ст.



Рис. 3. Обернене куріння і рак чутта у мешканців північних районів Індії

Продовження на стор. 18.

Нові перспективи хірургічного і терапевтичного лікування пацієнтів із пухлинами голови та шиї в Україні

Продовження. Початок на стор. 17.

— Численною групою таких факторів ризику є віруси людського раку. Вони з'явилися на Землі близько 50 тис. років тому, а пізніше, з епохи палеоліту та верхнього неоліту, почали заражати людей. Очевидно, саме це пояснює існування назофарингеальних карцином у наших далеких предків, виявлених палеопатологами в єгипетських і неаполітанських мумій.

Сьогодні відомо про існування восьми онкогенних вірусів, які Міжнародне агентство з дослідження раку визначає як доведені для людини канцерогени групи 1А. До вірусів, асоційованих із плоскоклітинною карциномою голови та шиї, належать п'ять видів: вірус папіломи людини (ВПЛ), вірус Епштейна — Барр (ВЕБ), вірус гепатиту В (ВГВ), вірус гепатиту С (ВГС) і вірус карциноми клітин Меркеля (рис. 4). Роль цих патогенів у канцерогенезі настільки важлива, що сьогодні робляться спроби створити молекулярну класифікацію раку голови та шиї, а також розробити терапевтичні стратегії індивідуалізованого лікування хворих залежно від наявності тієї чи іншої інфекції.

Те, що вірус папіломи людини відповідає за розвиток плоскоклітинного раку шийки матки, довів німецький вірусолог Харольд цур Хаузен, який за дослідження в цій галузі у 2008 р. став лауреатом Нобелівської премії.

На початку 1980-х рр. фінський учений Карі Сюр'янен показав, що механізм розвитку плоскоклітинної карциноми мигдалика, ротоглотки та гортані дуже нагадує канцерогенез первічної карциноми. Сьогодні відомо, що більш ніж у 70% випадків рак голови та шиї зумовлений ВПЛ, а у 90% хворих виявляють найбільш агресивний штам ВПЛ — 16. У чоловіків ВПЛ-позитивний (ВПЛ+) рак розвивається частіше, ніж у жінок.

На молекулярному рівні ВПЛ+ та ВПЛ-негативний (ВПЛ-) рак голови та шиї значно відрізняються. Так, для ВПЛ+ раку характерна надекспресія p16 і не характерні мутації TP53 і TP16, для ВПЛ- характерна експресія p53, bcl-2 та EGFR. Залишається не зрозумілим, чому у близьких анатомічних ділянках ротової порожнини, ротоглотки, гортані, приносових пазух поширеність ВПЛ-інфекції різна. Так, практично всі випадки раку мигдалика пов'язані з ВПЛ, при раку ротоглотки частота цієї інфекції нижча, а при раку ротової порожнини та гортані ще нижча.

Прогноз та виживаність при вірусасоційованому раку кращі (62 проти 26%).

Було зроблено висновок, що тестування на ВПЛ-інфекцію необхідно проводити всім пацієнтам з діагностованим раком ротоглотки, а в майбутньому, можливо, доведеться розглядати два типи раку окремо з наукового, діагностичного, епідеміологічного та клінічного погляду.

Серйозна проблема полягає в тому, що немає єдиної думки, як ідентифікувати рак, спричинений ВПЛ. У різних дослідженнях його частота значно варіює — від 0% при карциномі ротової порожнини та гортані до 93% при карциномі ротоглотки.

ДНК вірусу виявлено слині та злущених клітинах ротової порожнини, проте це має більше значення для проведення скринінгу раку голови та шиї у групах високого ризику, ніж для виявлення вірусних часток у самій пухлині. Ризик розвитку вторинного раку ротоглотки підвищений у пацієнтів, які отримували променеву терапію з приводу раку шийки матки. Можливими причинами можуть бути статеве поведінка, горизонтальна передача вірусу з рота до рота зі слиною, генетична або імунологічна схильність до онкогенних ефектів

вірусу. До групи підвищеного ризику розвитку раку мигдалика і язика потрапляють чоловіки жінок з інвазивним раком шийки матки і карциномою *in situ*. Можливо, при позитивному результаті скринінгового ВПЛ-тесту у жінки дослідження необхідно проводити і її партнеру.

Вірус Епштейна — Барр (вірус герпесу людини 4 типу) є одним із найпоширеніших вірусів у людській популяції. Він інфікує приблизно 90-95% дорослих у всьому світі. ВЕБ здатний проявляти подвійний тропізм та інфікувати В-лімфоцити й епітеліальні клітини, відповідаючи тим самим приблизно за 1% всіх видів пухлин — лімфому Беркітта, дифузну великоклітинну лімфому, лімфому Ходжкіна, карциному шлунка. Ця інфекція наявна у 100% хворих на незроговілу анапластичну карциному носоглотки. ДНК вірусу можна виявити в плазмі крові хворого, хоча для якісного та кількісного визначення можуть бути використані зразки тканин, отримані за допомогою щітки та мазка.

На сьогодні не схвалено жодного лікарського препарату проти ВЕБ-асоційованої карциноми. Оскільки у відповідь на цю інфекцію розвивається лише клітинний імунітет і антитіла до ВЕБ не виробляються, профілактичні вакцини, подібні до Гардасил або Церварікс, створити не вдається. Головною перспективою, яка зможе радикально змінити парадигму лікування цих хворих, є не профілактичні, а терапевтичні анти-ВЕБ вакцини. Важливо, що вони підвищують CD8+ та CD4+ Т-клітинну відповідь та виключають будь-який зв'язок із варіаціями людського лейкоцитарного антигену (HLA) або відмінностями у штаммах ВЕБ.

Повідомляється, що вакцини добре переносяться і мають обмежену токсичність. Їх можна виробляти серійно за невисокою вартістю. Результати їх застосування стабільні та відтворювані. Для впровадження у клінічну практику потрібно мінімум навченого персоналу й обладнання. Сьогодні застосування терапевтичних анти-ВЕБ вакцин вивчають у пацієнтів різного етнічного походження.

Вірус гепатиту В, який уражає понад 300 млн людей у всьому світі і щорічно є причиною смерті більше 1 млн осіб, має подвійний тропізм: він здатний заражати як гепатоцити, так і В-клітини, реплікуватися у лімфоцитах і мононуклеарах периферичної крові. ВГВ є канцерогенним патогеном і асоціюється з гепатоцелюлярною карциномою, раком підшлункової залози, а також неходжкінською лімфомою. Інфікування ВГВ може бути непрямим фактором ризику розвитку раку голови та шиї. Припускають, що канцерогенез залежить від взаємодії вірусів гепатиту та Епштейна — Барр.

Вірус гепатиту С передається між людьми винятково через прямі контакти. Цей вірус має потрійний тропізм і може інфікувати В-лімфоцити, гепатоцити та клітини слинних залоз. Крім гепатоцелюлярної карциноми ВГС асоційований із карциномами, які пов'язані з курінням і вживанням алкогольних напоїв, — раком підшлункової залози, легені та нирки, а також з неходжкінською лімфомою. Позапечінковим проявом хронічної інфекції ВГС є червоний плоский лишай ротової порожнини — передракова форма плоскоклітинної карциноми.

Загальна поширеність ВГС у пацієнтів з діагнозом рак голови та шиї коливається від 7,8 до 12,8%. Найвища асоціація наявна у пацієнтів віком 40-50 років. Доведено зв'язок ВГС із ВПЛ при раку ротоглотки та фарингеальному раку (крім раку носоглотки). Факторами ризику є поєднання

інфекції з курінням, вживанням алкогольних напоїв і наркотиків, гастроєзофагеальним рефлюксом та професійними контактами з азбестом. Враховуючи високу поширеність гепатиту С у світі, слід заохочувати гепатологів до додаткового спостереження за пацієнтами з відомими хронічними вірусними інфекціями, що могло б допомогти у ранній діагностиці раку голови та шиї. Після проведення доступної сьогодні противірусної терапії ризик розвитку плоскоклітинної карциноми ротової порожнини знижується на 35%.

Поліомавіруси є частиною природної мікрофлори людини і присутні в клітинах здорової шкіри. Вони стають онкогенними на тлі природного та набутого імунodefіциту. 97% карцином клітин Меркеля (первинна пухлина та метастази) містять поліомавірус НРv5. Він також асоційований із хронічним лімфолейкозом, неходжкінською лімфомою, раком слинних залоз і немеланомним епітеліальним раком шкіри. Поліомавірус клітин Меркеля (MCPv) є етіологічним фактором плоскоклітинної карциноми голови та шиї й у 16-36% випадків зустрічається при III стадії раку глотки, язика та мигдалика.

Які досягнення та тенденції сучасного хірургічного лікування пухлин голови та шиї?

— За останні два десятиліття підходи до хірургічного лікування раку кардинально змінилися. Цьому сприяли досягнення технічної революції, завдяки якій з'явилися унікальні технології — 3D, комп'ютерне моделювання та використання роботів.

Операції на органах голови та шиї виконуються у дуже складній анатомічній зоні. Для видалення пухлини хірурги поки що використовують традиційні відкриті операції, які вимагають великого розрізу тканин обличчя від нижньої губи до вуха та середини шиї. Щоб дістатися до задньої частини ротової порожнини та горла, необхідно розтинати нижню щелепу. Крім високої смертності та тяжких ускладнень, у хворих розвиваються функціональні порушення мовлення та ковтання, які супроводжуються неприйнятними косметичними дефектами.

Ми давно використовуємо можливості мініінвазивних хірургічних втручань (радіочастотна термоабляція, фотодинамічна терапія — рис. 5, електрохімічний лізис) для лікування плоскоклітинного раку губи, ротової порожнини та язика.

Останні технологічні досягнення, у тому числі мініінвазивна ендоскопічна лазерна мікрохірургія та роботизована хірургія, здійснили революцію в галузі лікування хворих на плоскоклітинну карциному голови та шиї.

Трансроторальна роботизована хірургія за допомогою системи да Вінчі (TORS), розроблена для лікування пухлин ротоглотки, була вперше застосована у 2007 р. Сьогодні понад 50 установ у 20 країнах світу використовують цю технологію, і напрям швидко розвивається. Переваги TORS очевидні (рис. 6). Вона дозволяє зменшити тривалість і травматизм операції, скоротити час анестезії та перебування у лікарні, уникнути крововтрати, знизити до мінімуму інтенсивність післяопераційного болю, ризик ранової інфекції, усунути необхідність накладання трахеостоми та гастростоми, запобігти косметичним деформаціям. У пацієнтів, яких лікували за допомогою TORS, немає необхідності використовувати назогастральний зонд для ентерального харчування, оскільки вони рано починають вживати їжу перорально. Функція ковтання у всіх оперованих відновлюється до 6-го тижня, лише 1% пацієнтів протягом

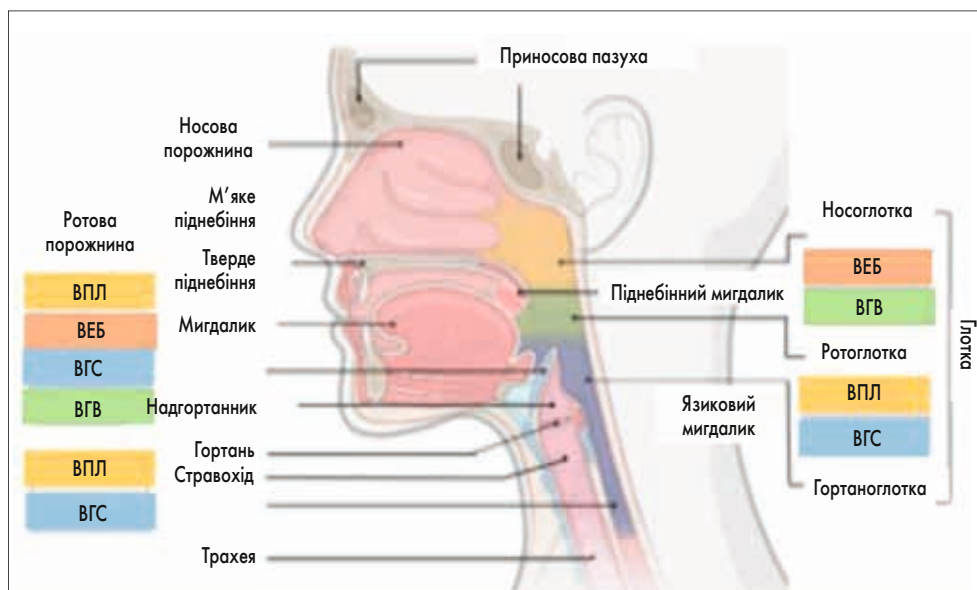


Рис. 4. Онкогенні віруси, асоційовані з плоскоклітинним раком голови та шиї різних локалізацій (за L. Mahmutovic, E. Bilajac, A. Hromic-Jahjefendic, 2021)



Рис. 5. Успішне лікування хворого із плоскоклітинною карциномою ротової порожнини методом фотодинамічної терапії (А.М. Рябошапка, кафедра онкології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»)

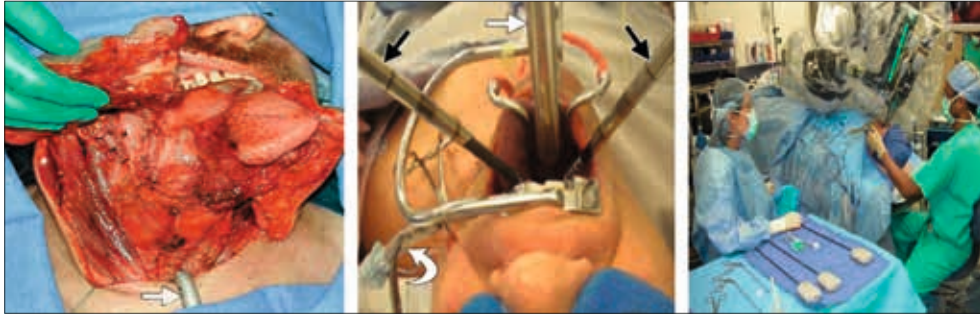


Рис. 6. Класична і трансоральна роботасистована хірургія орорфарингеальної зони (за L.A. Loevner et al., 2013; R.M. Satava, 2003)



Рис. 7. Радіочастотна термоабляція другої гілки трійчастого нерва при лікуванні інтенсивного болювого синдрому у пацієнтів з місцево-поширеною карциномою голови та шиї (метод розроблено Е.Е. Гетьман, кафедра онкології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»)



Рис. 8. Шкірна токсичність 3 ступеня при терапії цетуксимабом (спостереження Н.Г. Уржумової)

цього часу не повертається до нормальної дієти. Після трансоральних радикальних операцій при ВПЛ+ плоскоклітинній карциномі голови та шиї прогноз хороший, часто немає потреби призначати ад'ювантну хіміопроменеву терапію.

Інноваційні досягнення в хірургії раку голови та шиї сприяли створенню нових протоколів лікування хворих, і ймовірно, що в найближче десятиліття парадигма терапії цього захворювання повністю зміниться.

У всьому світі роботизована трансоральна хірургія стала повсякденною практикою, хоча ще 10 років тому її застосовували лише кілька добре підготовлених хірургів. Не виключено, що із швидким розвитком технологій та інформатики у найближчому майбутньому ці операції можуть виконуватися віддалено через кіберпростір. Цей напрям стрімко розвивається. Дуже важливо, щоб Україна на цьому шляху не відстала від технологічного прогресу.

Розкажіть, будь ласка, про особливості медикаментозної терапії цієї групи пацієнтів. Чи є досягнення у сфері терапевтичного лікування хворих на плоскоклітинну карциному голови та шиї?

— Лікування пацієнтів з місцево-поширеною та метастатичною формою плоскоклітинного раку голови та шиї є складним завданням. Усі хворі цієї групи потребують корекції анемії, нутритивної підтримки й активної анагетичної терапії, оскільки інтенсивність болювого синдрому у них може сягати 9-10 балів за візуальною аналоговою шкалою. Проблема клінічного харчування частково може бути вирішена

за допомогою сипінгів або за необхідності — ентерального зондового годування. Проблема резистентного болю у таких хворих ми успішно долаємо за допомогою радіочастотної термоабляції гілок трійчастого нерва (рис. 7) — ефективного методу, який, на відміну від хімічних блокад, можна використовувати одноразово.

Під час хіміотерапії або поєднання променевої терапії з анти-EGFR моноклональним антитілом цетуксимабом (єдиний таргетний препарат, рекомендований для цієї групи хворих) у більшості пацієнтів неминує виникати ускладнення у вигляді мукозиту й ураження шкіри (рис. 8). Гострі токсичні ефекти зберігаються протягом тривалого часу, хоча статистику цих ускладнень нерідко занижують чи недооцінюють.

Метааналіз результатів лікування 230 пацієнтів із раком голови та шиї дозволив встановити, що наслідки токсичності зберігаються більш ніж 180 днів після завершення лікування. 43% хворих, які ще зазнають у цей час токсичність 3 ступеня або вище, через дисфункцію гортані продовжують харчуватися через гастростому. Найвищий ризик тривалої токсичності у літніх пацієнтів з вищою стадією Т і локалізацією раку в гортані або глотці.

Слід зазначити, що навіть при використанні променевої терапії з модульованою інтенсивністю (IMRT), що дозволяє не пошкоджувати опроміненням привушні слинні залози, у третини пацієнтів все одно розвивається ксеростомія 2 ступеня та вище. Такі ускладнення, як порушення ковтання та сухість у роті, під час терапії ігнорувати не можна. Багато фахівців слушно вважають, що функціональний результат лікування та відсутність токсичності мають не менше значення, ніж досягнення терапевтичного ефекту.



Рис. 10. Результати лікування злоякісного новоутворення методом електрохіміотерапії (за G. Bertino, G. Sersa, F. De Terlizzi, 2016)

Перспективним напрямом лікування пацієнтів з місцево-поширеним і метастатичним раком голови та шиї, що дає змогу уникнути неприйнятної токсичності та досягти хороших клінічних результатів, є імунотерапія анти-PD-L1 антитілами. На підставі аналізу результатів дослідження Keynote-048 Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США зареєструвало пембролізумаб у монорежимі, а також у комбінації з хіміопрепаратами (цисплатиною і 5-фторурацилом) у 1-й та 2-й ліній терапії. Це абсолютно новий та обнадійливий підхід у лікуванні плоскоклітинної карциноми голови та шиї.

На минулій конференції великий інтерес учасників викликала доповідь учених зі Стокгольма про електрохіміотерапію. Ця технологія поки маловідома для українських онкологів, оскільки була недоступна. Розкажіть, будь ласка, на чому ґрунтується ефект цього методу впливу на пухлину та які перспективи його використання в Україні.

— Електрохіміотерапія, або електропорація, — це порівняно новий метод локальної абляції, який поєднує внутрішньовенне введення цитостатиків (наприклад, цисплатину або блеоїцину) із впливом на клітини пухлини постійного струму з короткими та інтенсивними імпульсами (8 імпульсів тривалістю 100 мікросекунд). Електричне поле у тканинах створюється за допомогою спеціального приладу (генератора) й електродів, які пункційно імплантують у пухлину. Залежно від глибини її розташування (поверхнева чи вісцеральна) електроди можуть мати різну форму та довжину (рис. 9).

Ще у 1960-х рр. було відомо, що під впливом зовнішнього електричного поля в клітинних мембранах з'являються тимчасові отвори — мікроперфорації, які можна використовувати для електроперенесення різних ліків та молекул усередину клітин. Таким чином, в електрохіміотерапії одночасно використовуються два способи протипухлинного впливу — фізичний і хімічний. На відміну від радіочастотної, мікрохвильової або лазерної абляції, при яких тканини руйнуються в результаті дії високих температур з утворенням зони коагуляційного некрозу, метод електропорації не пов'язаний із термічним впливом, є безпечнішим і його можна використовувати в різних клінічних ситуаціях, у тому

числі при лікуванні раку язика та слизової оболонки ротової порожнини.

Важливо відзначити, що фізико-хімічна основа методу електропорації дозволяє впливати на всі типи пухлин. Опубліковані доклінічні та клінічні результати однозначно це підтверджують. За останні 20 років доведена ефективність електрохіміотерапії при лікуванні поверхневих і глибоких пухлин шкіри (рис. 10), слизових оболонок та вісцеральних органів незалежно від їх гістологічної структури й розташування. Протоколи для стандартних операцій за допомогою електрохіміотерапії вперше було опубліковано у Європейському Союзі ще у 2006 р.

Останнім часом зріс інтерес до використання методу при лікуванні пухлин голови та шиї, вже наявні європейські протоколи з динамічної електропідсиленої хіміотерапії (D-ЕЕСТ) для лікування раку цих локалізацій. Відомо, що електрохіміотерапія не тільки активно вивчається, а й вже застосовується при нерезектабельних карциномах молочної, підшлункової залози, гліомах головного мозку, саркомах м'яких тканин та інших високорезистентних до лікування злоякісних новоутворень.

Європейський проект EURECA об'єднав центри Італії, Іспанії, Великобританії, Нідерландів, Данії та інших країн у рамках Міжнародної мережі INSPECT з обміну досвідом у галузі електрохіміотерапії. Створено базу даних і реєстр пацієнтів ISRCTN, яких лікували за допомогою такого методу. Нещодавно були розроблені нові методи електропорації для впливу на вісцеральні пухлини з використанням хірургічного, ендоскопічного або черезшкірного доступу до ділянки лікування.

Наукові досягнення шведської компанії Scandinavian ChemoTech AB істотно просунали вперед цей напрям. Портативний прилад IQWave™ є новим і сучаснішим технологічним рішенням, ніж його попередники. Модифікація насамперед полягає у зменшенні розмірів апарату (його вага становить близько 5 кг), що дозволяє легко доставити обладнання в будь-яку клініку, якщо воно відсутнє в цьому лікувальному закладі. Це дає можливість виконати процедуру хірургічної електрохіміотерапії амбулаторно або стаціонарно. У приладі IQWave™ реалізована більш сучасна технологія створення електричного поля, і тому режим D-ЕЕСТ дозволяють руйнувати пухлину саме за рахунок хімічної електропорації, а не електричного некрозу тканин шкіри, слизових оболонок і паренхіми вісцеральних органів. D-ЕЕСТ є безпечним, простим та ефективним клінічним методом, спрямованим на лікування великих пухлинних мас. Цей метод відкриває новий напрям і створює хороші перспективи в лікуванні неоперабельних, хіміо- та радіорезистентних пухлин.

Можна широко привітати рішення компанії Scandinavian ChemoTech AB зареєструвати цю технологію в Україні. Електрохіміотерапія стане ще одним методом, який дасть змогу покращити лікування наших пацієнтів із складними пухлинами різних локалізацій.



Рис. 9. Прилад для електрохіміотерапії (електропорації) IQWave™ компанії Scandinavian ChemoTech AB уже цього року буде доступний в Україні

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 років²

Коротка інформація щодо медичного застосування препарату ЛІНПАРЗА (олапариб). **Склад:** 1 таблетка містить 100 чи 150 мг олапарибу. **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, фаллопійових труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності з мутацією гена BRCA1/2 (гермінальною та/або соматичною), в яких досягнута відповідь (повна або часткова) після завершення першої лінії хіміотерапії із застосуванням препаратів платини; підтримуючого лікування дорослих пацієнток з чутливим до препаратів платини рецидивуючим епітеліальним раком яєчників, фаллопійових труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності, в яких є відповідь (повна або часткова) на хіміотерапію із застосуванням препаратів платини. 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 олапарибом (≥ 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 фаллопійових 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 АстраЗенека, будь ласка, повідомте про це в ТОВ «АстраЗенека Україна» одним із наведених нижче способів. Це можливо за телефоном: +38 044 39152 82 (запросити відповідального за фармаконагляд) або електронною поштою PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com. Також, ви можете повідомити нам дану інформацію за посиланням: <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть мову та опцію «повідомити про побічну реакцію»). Запити, що стосуються медичної інформації, направляйте будь ласка за адресою <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть опцію «запит медичної інформації»). Також, запит можна відправити електронною поштою: Ukraine-Medinfo@astrazeneca.com. 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 «АстраЗенека Україна»: 01033, м. Київ, вул. Сім'ї Прахових, 54, 5-й поверх. Тел. 391 52 82, факс 391 52 81.

Досягнення клінічної онкології в 2021 році: прорив у терапії раку яєчника

4 вересня відбулася національна науково-практична конференція з міжнародною участю «Досягнення в клінічній онкології в 2021 році: прорив в терапії раку яєчників». На заході обговорювали сучасні підходи до діагностики раку яєчника (РЯ), застосування патоморфологічного та молекулярно-генетичного досліджень, BRCA-тестування, важливість хірургічного втручання з подальшою хіміотерапією (ХТ), а також необхідність індивідуалізованого підходу до ведення кожної хворої з застосуванням таргетної терапії при поширених формах епітеліального РЯ та його рецидивах.



Одним із запрошених спікерів став керівник кафедри медичної онкології, клінічний директор Единбурзького науково-дослідницького центру раку (Cancer Research UK Edinburgh Centre), директор Центру досліджень раку яєчників Ніколи Мюррея (Nicola Murray Centre for Ovarian Cancer Research), професор Charlie Gourley, який представив

доповідь «Еволюція PARP-інгібіторів, сучасна роль та перспективи на майбутнє у лікуванні РЯ».

— Більшість високозлоякісних серозних епітеліальних пухлин яєчника характеризуються наявністю молекулярних аберацій, які призводять до дефекту гомологічної рекомбінації (HRD), що робить їх чутливими до терапії PARP-інгібіторами.

У рандомізованому дослідженні STUDY19 вивчали ефективність застосування олапарибу (Лінпарза) у дозі 400 мг двічі на добу при платиначутливих рецидивах РЯ незалежно від статусу BRCA. Було продемонстровано значне підвищення виживаності без прогресування (ВБП) при застосуванні олапарибу порівняно з плацебо (відносний ризик — ВР — 0,35; 95% довірчий інтервал — ДІ — 0,25-0,49; $p < 0,001$): медіана ВБП склала 8,4 міс у групі олапарибу та 4,8 міс у групі плацебо. Окрім цього, після додаткового розподілу пацієнток залежно від наявності мутації *BRCA* найбільшу користь спостерігали у хворих із позитивним *BRCA*-статусом, у яких медіана ВБП склала 11,2 порівняно з 4,3 міс у групі плацебо. Але й у пацієнток без мутації *BRCA* ризик прогресування захворювання або смерті був нижчим, ніж у групі порівняння (медіана ВБП склала 7,4 проти 5,5 міс; A. Ledermann et al., 2014).

При фінальному аналізі результатів дослідження STUDY19 були виявлені переваги щодо загальної виживаності (ЗВ) у групі олапарибу в загальній популяції попри кросовер (13% пацієнток у групі плацебо надалі отримували PARP-інгібітори). При цьому розбіжність кривих Каплана — Маєра на користь лікування олапарибом стає більш виражена через близько 2,5 року з виходом кривої виживаності в групі хворих, які отримували олапариб, на плато. Дані щодо тривалості виживаності свідчать, що 11% пацієнток відповідають на терапію олапарибом протягом ≥ 6 років незалежно від *BRCA*-статусу (C. Gourley et al., 2017).

Результати дослідження STUDY19 були підтверджені у дослідженні III фази SOLO-2. Дослідження SOLO-2 включало 295 пацієнток із рецидивуючим серозним або ендометріюїдним РЯ високого ступеня злоякісності, чутливим до препаратів платини, із підтвердженими соматичними або гермінальними мутаціями *BRCA 1/2* 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 хіміопрепарату пацієнток було рандомізовано у співвідношенні 2:1 у групі олапарибу ($n=196$) 300 мг двічі на добу або 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 склала 19,1 міс, у групі плацебо — 5,5 міс (ВР 0,30; 95% ДІ 0,22-0,41; $p < 0,0001$; E. Pujade-Lauraine et al., 2017). Підтримуюча терапія олапарибом також сприяла клінічно значущому збільшенню ЗВ порівняно з плацебо. Так, на конгресі Американського товариства клінічної онкології (ASCO) у 2020 р. були представлені оновлені дані щодо ЗВ у дослідженні SOLO-2. Зокрема, продемонстровано, що застосування олапарибу у пацієнток із платиначутливим рецидивом збільшило медіану ЗВ на 12,9 міс порівняно з плацебо (A. Poveda et al., 2020). Однак 38% хворих у групі плацебо і 10% — олапарибу отримували PARP-інгібітори у наступній лінії. При виключенні цієї когорти пацієнток медіана ЗВ у групі олапарибу збільшилась на 16,3 міс (A. Poveda et al., 2020).

Нещодавно отримано дані первинної оцінки результатів дослідження III фази OPINION, у якому вивчали підтримуючу монотерапію олапарибом у пацієнток із рецидивуючим серозним або ендометріюїдним РЯ високого ступеня злоякісності, чутливим до препаратів платини, без виявлених гермінальних мутацій *BRCA 1/2*, котрі отримали ≥ 2 попередні лінії платиновмісної ХТ та досягли клінічної повної або часткової відповіді після завершення останнього курсу ХТ на основі препаратів платини. Олапариб призначали у дозі 300 мг двічі на добу. Пацієнтки продовжували отримувати олапариб до прогресування захворювання або розвитку непереносної токсичності. На момент оцінки даних 2 жовтня 2020 р. медіана ВБП склала 9,2 міс (95% ДІ 7,6-10,9), а в 65,3; 38,5 та 24,3% хворих не було ознак прогресування через 6; 12 та 18 міс лікування відповідно. Окрім цього, після додаткового розподілу пацієнток залежно від наявності соматичних мутацій *BRCA* та HRD найбільшу користь спостерігали у хворих із позитивним *BRCA*-статусом, у яких медіана ВБП склала 16,4 (12,8 — не досягнуто) міс, та у підгрупі з позитивним HRD-статусом, включаючи пацієнток із соматичними мутаціями *BRCA* (медіана ВБП — 11,1 (9,2-14,6) міс).

Таким чином, у дослідженні STUDY19 продемонстровано статистично значуще підвищення ВБП при застосуванні олапарибу у пацієнток із платиначутливим рецидивом серозного РЯ високого ступеня злоякісності. Найбільшу користь спостерігали у хворих із позитивним *BRCA*-статусом, але й у пацієнток без мутації *BRCA* ризик прогресування захворювання або смерті був нижчим, ніж у групі порівняння. Результати дослідження STUDY19 були підтверджені у дослідженні SOLO-2. В обох дослідженнях були виявлені переваги щодо ЗВ у групі олапарибу в загальній популяції попри кросовер учасниць. Дослідження із найбільшим періодом спостереження STUDY19 демонструє потенціал до тривалої виживаності без ознак захворювання, а можливо й одужання при рецидивуючому платиначутливому раку яєчника, в тому числі у деяких пацієнток із *BRCA*-негативним статусом.

Ефективність і безпеку олапарибу як підтримуючої терапії у хворих із вперше діагностованим *BRCA*-асоційованим РЯ вивчали у дослідженні III фази SOLO-1. У дослідження були включені пацієнтки з вперше діагностованим серозним чи ендометріюїдним РЯ високого ступеня злоякісності (III-IV стадії за FIGO), раком маткових труб або первинним

перитонеальним раком, наявністю гермінальної чи соматичної мутації *BRCA*, яким проводили попередню циторедукцію (первинну або інтервальну), та наявністю повної чи часткової відповіді на платиновмісну ХТ. Пацієнтки були рандомізовані у співвідношенні 2:1 в групі олапарибу у дозі 300 мг 2 р/добу та плацебо, достовірних відмінностей за типом і результатами циторедуктивних операцій та кількістю циклів ХТ між групами не було (K. Moore et al., 2018). Лікування проводили до прогресування захворювання. За відсутності ознак прогресування пацієнтки припиняли лікування через 2 роки, а хворі з частковою відповіддю на терапію могли отримувати лікування більше ніж 2 роки. Згідно з оцінкою дослідника, через 3 роки у 60,4% пацієнток у групі олапарибу прогресування хвороби зафіксовано не було, тоді як у групі плацебо цей показник становив 26,9% (ВР 0,30; 95% ДІ 0,23-0,41; $p < 0,001$). Переваги від прийому олапарибу як підтримуючої терапії порівняно з плацебо відмічали у всіх підгрупах хворих. При оцінюванні часу до другого прогресування (ВБП2; зрілість даних 31%) через 3 роки ознак прогресування не було у 75% пацієнток у групі олапарибу проти 60% у групі плацебо. Медіана ВБП2 склала 41,9 міс у групі плацебо та не була досягнута у групі олапарибу (K. Moore et al., 2018). Згідно з оновленими даними, медіана 5-річної ВБП складала 56,0 міс у групі олапарибу та 13,8 міс у групі плацебо (ВР 0,33; 95% ДІ 0,25-0,43). У 48% пацієнток, що приймали олапариб, та у 21% хворих, яким призначали плацебо, не відмічалося рецидиву захворювання протягом 5 років спостереження (S. Banerjee et al., 2020).

Ще одним дослідженням із вивчення ефективності та безпеки олапарибу як підтримуючої терапії після 1-ї лінії ХТ стало рандомізоване дослідження III фази PAOLA1. У це дослідження були включені пацієнтки з серозним або ендометріюїдним РЯ високого ступеня злоякісності (III-IV стадії за FIGO), у яких було досягнуто відповідь на 1-шу лінію ХТ з бевацизумабом. 48% жінок мали HRD-позитивний статус, у 29% виявлена мутація *BRCA*. Пацієнтки були рандомізовані у співвідношенні 2:1 на 2 групи: 1-ша група отримувала олапариб у дозі 300 мг 2 р/добу протягом 24 міс, 2-га група — плацебо. Усі пацієнтки приймали бевацизумаб у дозі 15 мг/кг маси тіла через кожні 3 тижні. Груповий аналіз продемонстрував значну перевагу олапарибу у пацієнток з HRD-позитивним статусом та мутацією *BRCA* порівняно з плацебо: медіана ВБП становила 37,2 та 17,7 міс відповідно (ВР 0,33; 95% ДІ 0,25-0,45). Статистично значущий, проте менш виражений ефект від додавання олапарибу порівняно з підтримуючою терапією лише бевацизумабом спостерігали у групі хворих із HRD-позитивним статусом: медіана ВБП дорівнювала 28,1 та 16,6 міс відповідно (ВР 0,43; 95% ДІ 0,28-0,66). У пацієнток з HRD-негативним статусом додавання олапарибу на ВБП істотно не вплинуло.

Отже, застосування олапарибу (Лінпарза) як підтримуючої терапії 1-ї лінії у хворих із вперше діагностованим *BRCA*-асоційованим серозним або ендометріюїдним РЯ високого ступеня злоякісності достовірно покращує ВБП та ВБП2. Безпрецедентні результати 5-річної ВБП

Продовження на стор. 22.

Досягнення клінічної онкології в 2021 році: прорив у терапії раку яєчника

Продовження. Початок на стор. 21.

були отримані у дослідженні SOLO-1. Відсутність розподілу пацієнток у 1-й лінії згідно з критеріями платиновочутливості, вочевидь, не є проблемою. У дослідженні PAOLA1 найкращі результати при застосуванні олапарибу були отримані у пацієнток із мутацією *BRCA*, проте сьогодні остаточно не зрозуміло, чи комбінація олапарибу з бевацизумабом є ефективнішою за монотерапію олапарибом. Окрім цього, виходячи із результатів дослідження PAOLA1, тестування на виявлення HRD є корисним для відбору пацієнток із «диким» типом гена *BRCA*, у яких буде отримана найкраща відповідь на додання олапарибу до бевацизумабу.

Серед побічних ефектів олапарибу переважали шлунково-кишкові розлади, такі як нудота (77,3%) та блювання (40%), загальна слабкість (63,5%) та анемія (38,8%). Побічні прояви ≥ 3 ступеня зустрічались рідко, а найчастішими серед них були анемія (21,5%) та нейтропенія (8,5%; K. Moore et al., 2018). У 3 (1,2%) пацієнток, включених у дослідження SOLO-1, на фоні прийому олапарибу розвинувся мієлодиспластичний синдром/гострий мієлолейкоз. Проте при спостереженні за пацієнтками впродовж 5 років нових випадків мієлодиспластичного синдрому/гострого мієлолейкозу не виявлено. В 1,9% осіб спостерігали розвиток нових первинних злоякісних пухлин та у такої ж кількості хворих — прояви пневмонії (K. Moore et al., 2018; S. Banerjee et al., 2020).

То коли призначати олапариб — як підтримуючу терапію 1-ї лінії чи при рецидиві РЯ у платиновичувих пацієнток?

Загалом більша кількість хворих на РЯ зможе отримати підтримуючу терапію в 1-й лінії лікування, ніж при першому рецидиві захворювання, коли у частини пацієнток може розвинути резистентність або рефрактерність до препаратів платини. У дослідженні STUDY19 найкращі результати терапії олапарибом отримано у тих пацієнток, у яких досягнута повна відповідь на попередню ХТ ($p < 0,05$). Таким чином, найкращим варіантом є призначення олапарибу в 1-й лінії лікування, що підтверджується кращою ВБП у дослідженні SOLO-1, ніж у дослідженні SOLO-2 при їх непряму порівнянні. Так, у дослідженні SOLO-1 ВБП у групі олапарибу порівняно із плацебо зросла на 36 міс, а у дослідженні SOLO-2 — лише на 13,6 міс (K. Moore et al., 2018; E. Pujade-Lauraine et al., 2017).

Ще однією проблемою є можливість розвитку резистентності до PARP-інгібіторів. Потенційні механізми резистентності до PARP-інгібіторів можна розділити на три основні групи (J. Mateo et al., 2019):

- 1) ті, що призводять до відновлення гомологічної рекомбінаційної репарації;
- 2) ті, що призводять до пом'якшення реплікаційного стресу зазвичай разом із уповільненим прогресуванням клітинного циклу;
- 3) інші механізми, що не мають прямого відношення до шляху гомологічної рекомбінації або реплікаційного стресу, але які все ще змінюють відповідь на PARP-інгібітори, такі як мутації в *PARP1* або насоси, які сприяють відтоку речовин.

Перспективою найближчого часу є проведення досліджень із вивчення детальніших механізмів резистентності до PARP-інгібіторів і можливих шляхів її подолання.

Наразі тривають дослідження III фази OReO, у якому оцінюватиметься ефективність і безпека підтримуючої повторної терапії олапарибом у пацієнток із рецидивом епітеліального РЯ та прогресуванням після підтримуючої терапії PARP-інгібітором, у котрих досягнута повна або часткова відповідь на платиновмісну ХТ, та дослідження ICON9, у якому порівнюють ефективність підтримуючої терапії олапарибом і цетириганом із монотерапією олапарибом у пацієнток із платиновичувим рецидивом РЯ.

Таким чином, підтримуюча терапія PARP-інгібіторами є значним кроком вперед на шляху до збільшення ВБП та відтермінування потреби у подальшій ХТ. Також вона може сприяти підвищенню частоти повного одужання, проте для отримання остаточних даних необхідні подальші дослідження.



Про персоналізований підхід до 1-ї лінії терапії *BRCA*-асоційованого поширеного РЯ та тривалий контроль захворювання розповіла **головний лікар Лікарні ізраїльської онкології LISOD (м. Київ), доктор медичних наук, професор Алла Борисівна Вінницька.**

— Згідно з даними Міжнародного агентства з вивчення раку (IACR), за 2018 р. було встановлено понад 300 тис. нових діагнозів РЯ, близько 60% пацієнток із ними мали запущену стадію раку. Незважаючи на мультимодальну терапію, у більшості пацієнток з РЯ стається рецидив. Так, через 3 роки після закінчення 1-ї лінії терапії у 70% жінок виникає рецидив (A. du Bois et al., 2009; J.A. Ledermann et al., 2013). Встановлено, що 5-річна виживаність пацієнток з уперше встановленим діагнозом поширеного РЯ складає 30-50% (J.A. Ledermann et al., 2013; K.S. Tewari et al., 2019), що зумовлює необхідність якнайшвидше розпочинати належне лікування.

Сьогодні стандартом 1-ї лінії терапії при РЯ є комбінація карбоплатин + паклітаксел за схемою 1 раз на 3 тижні. В оновленому консенсусі Європейського товариства медичної онкології (ESMO) та Європейського товариства онкогінекологів (ESGO) зазначається, що істотної переваги щотижневої ХТ над стандартним 3-тижневим режимом немає (N. Colombo et al., 2019). Про це свідчить відсутність істотного покращення ВБП та ЗВ при фінальному оцінюванні результатів дослідження ICON8 (A.R. Clamp et al., 2019).

На ефективність наступних ліній ХТ при РЯ впливає тривалість безплатинового періоду. Так, що коротший інтервал між попередньою та наступною лініями терапії, то нижчі рівень загальної відповіді, ВБП і ЗВ (E. Pujade-Lauraine et al., 2010). Внутрішньочеревна ХТ та інтраопераційна гіпертермічна внутрішньочеревна ХТ (HIPEC) не є стандартами 1-ї лінії лікування, проте можуть застосовуватись в окремих випадках.

Необхідність підтримуючої терапії була доведена у рандомізованому клінічному дослідженні Європейської організації з вивчення і лікування онкологічних захворювань (EORTC), дослідженні Групи онкологічної гінекології (GOG-218) та у дослідженні SOLO-1, у яких медіана ВБП склала 12,0; 10,3 та 13,8 міс відповідно у пацієнток, у яких застосовували стандартні методи лікування — циторедуктивну операцію та хіміотерапію (I. Vergote et al., 2010; R.A. Burger et al., 2011; K. Moore et al., 2018).

Отже, основним завданням підтримуючої терапії є продовження ремісії за допомогою препаратів, специфічна дія яких спрямована на знищення залишкових пухлинних клітин (V. Gogineni et al., 2021). Адже навіть у 66% пацієнток, у яких відсутні видимі прояви пухлинного процесу після первинної циторедукції, виявляються залишкові пухлинні клітини (K.H. Eng et al., 2015; S. Narod, 2016). Лікування мінімальної резидуальної хвороби дозволить досягти тривалого контролю захворювання, може значно покращити результати та навіть сприяти одужанню.

У дослідженні SOLO-1 первинна циторедукція була проведена у 62% пацієнток у групі олапарибу та майже у 65% хворих у групі плацебо (K. Moore et al., 2018). У 48% пацієнток, котрі приймали олапариб, та у 21% хворих, яким призначали плацебо, не відмічалось рецидивів протягом понад 4,5 року спостереження. При цьому через 1 рік підтримуючої терапії майже у 50% пацієнток у групі

плацебо виявлено прогресування хвороби порівняно з 12% у групі олапарибу. Ефективність олапарибу порівняно з плацебо була продемонстрована за всіма вторинними кінцевими точками (медіаною часу до першої подальшої лінії терапії/смерті, медіаною ВБП2, медіаною часу до другої лінії подальшої терапії/смерті; S. Banerjee et al., 2020).

Варто зауважити, що більшість побічних явищ, які виникали при прийомі олапарибу, були керовані шляхом призупинення терапії й модифікації дози без подальшої потреби у повній відміні лікування. Тільки 11,5% хворих у групі олапарибу припинили лікування через побічні явища. Найчастішими побічними явищами, що потребували повної відміни препарату (K. Moore et al., 2018), були нудота (2,3%) й анемія (2,3%). Клінічно значущих відмінностей у якості життя, пов'язаній зі здоров'ям, між групами олапарибу та плацебо не виявлено (N. Colombo et al., 2019).

Таким чином, у дослідженні SOLO-1 терапія олапарибом (Лінпарза) забезпечила статистично значуще продовження ВБП порівняно із плацебо: медіана ВБП у групі олапарибу сягала 56 міс, у 88% пацієнток у групі олапарибу ознак прогресування захворювання не спостерігали впродовж року, а у 48% — впродовж 5 років. Через 48 міс після рандомізації у 60% пацієнток групи олапарибу не було другого рецидиву (S. Banerjee et al., 2020). Медіана ВБП2 у групі олапарибу досягнута не була, що свідчить на користь застосування олапарибу (Лінпарза) у 1-й лінії (ВР 0,46; 95% ДІ 0,34-0,63; K. Moore et al., 2018).



Із доповіддю «РЯ з мутаціями *BRCA*: пошук нових терапевтичних можливостей на першому етапі лікування. Клінічний випадок» виступила **онкогінеколог медичного центру Mediland (м. Київ) Ліна Миколаївна Гірагосова.**

— Основною метою лікування пацієнток із вперше виявленим поширеним РЯ є максимальне продовження періоду ремісії (J.A. Ledermann et al., 2018). Як відомо, після кожного рецидиву медіана ВБП скорочується, а платиновичуві рецидиви змінюються на платиноврезистентні. Так, якщо після 1-ї лінії лікування РЯ медіана ВБП складає приблизно 18,2 міс, то після 5-6-ї ліній вона зменшується до 4,4 та 4,1 міс відповідно (L.C. Hanks et al., 2012). Коли розвивається рецидив РЯ, одужання стає неможливим, тому для досягнення найкращого ефекту лікування поширеного РЯ необхідна оптимізація 1-ї лінії терапії.

Ведення пацієнток із поширеним епітеліальним РЯ високого ступеня злоякісності (II-IV стадії) розпочинається зі встановлення діагнозу, визначення стадії захворювання, гістотипу пухлини та проведення тестування на виявлення мутацій *BRCA*. Стандартом лікування поширеного РЯ є первинна (upfront debulking) чи інтервальна циторедуктивна хірургічна операція. При цьому головною метою хірургічного втручання та найважливішим прогностичним фактором у пацієнток із поширеним РЯ є повна резекція пухлини при первинній циторедукції (ESMO, 2018). Наступним етапом є проведення системної ХТ, загальноприйнятим стандартом якої при РЯ вважається застосування комбінації таксанів і препаратів платини.

Механізм дії платиновмісної ХТ полягає у хімічному пошкодженні ДНК та порушенні її функцій. Так, платинова зшивка блокує розплітання й подвоєння ланцюгів ДНК, що призводить до блокування клітинного циклу та загибелі клітини. Для продовження періоду ремісії чи запобігання та відстрочення розвитку рецидиву РЯ призначають підтримуючу терапію PARP-інгібіторами, зокрема олапарибом, та антиангіогенними препаратами.

Олапариб (Лінпарза) — потужний інгібітор полі(АДФ-рибози)-полімераз людини (PARP-1, PARP-2 і PARP-3), який блокує ефективну репарацію одноланцюгових розривів ДНК і призводить до загибелі клітин пухлини. Поєднання препаратів платини та PARP-інгібіторів зумовлене їх взаємодоповнюючою дією

у досягненні головної мети — незворотного порушення структури ДНК та загибелі злоякісної клітини.

Порівняно з плацебо олапариб як підтримуюча терапія продовжує ВБП незалежно від результатів операції, що було продемонстровано у дослідженні SOLO-1 (К. Moore et al., 2018). Так, у групі олапарибу медіана ВБП у пацієнток, яким було проведено повну циторедукцію, досягнута не була, а у хворих, котрі приймали плацебо, складала 15,3 міс (ВР 0,33; 95% ДІ 0,23-0,46), тоді як за наявності залишкової пухлини медіана ВБП в осіб, які приймали олапариб, становила 29,4 міс, а у групі плацебо — 11,3 міс (ВР 0,44; 95% ДІ 0,25-0,77). Медіана ВБП у хворих із III стадією РЯ, які приймали олапариб після первинної циторедукції без залишкової пухлини, досягнута не була, а у групі плацебо вона складала 21,9 міс (ВР 0,32; 95% ДІ 0,20-0,51; С.А. Mathews et al., 2019; А. Gonzalez-Martin et al., 2017, 2018). Підтримуюча терапія олапарибом у 1-й лінії сприяє 3-разовому збільшенню безрецидивного періоду у пацієнток із вперше діагностованим поширеним РЯ з мутацією *BRCA* (L.C. Hanks et al., 2012; S. Banerjee et al., 2020).

Яким критеріям повинна відповідати пацієнтка із поширеним РЯ, щоб отримати найбільшу перевагу від терапії олапарибом у 1-й лінії? Перш за все — це наявність серозного епітеліального РЯ високого ступеня злоякісності із підтвердженими соматичними або гермінальними мутаціями *BRCA1/2* після виконання повної чи оптимальної циторедукції, із клінічною повною або частковою відповіддю після завершення 1-ї лінії ХТ на основі препаратів платини. У дослідженні SOLO-1 олапариб знижував ризик прогресування чи смерті на 67% порівняно із плацебо (ВР 0,33). Медіана ВБП складала 56,0 міс у групі олапарибу проти 13,8 міс у групі плацебо, а у 48% пацієнток, котрі приймали олапариб, та у 21% хворих, яким призначали плацебо, не відмічалось рецидивів протягом 5 років спостереження (К. Moore et al., 2018; S. Banerjee et al., 2020).

Клінічний випадок

Пацієнтка, 59 років, звернулася до гінеколога 5 березня 2018 р. зі скаргами на біль у гіпогастральній ділянці.

Анамнез: біль у гіпогастральній ділянці вперше виник у грудні 2017 р. Спадковість не обтяжена, онкологічних захворювань у родичів не було.

Результати лабораторних та інструментальних досліджень. Під час проведення ультразвукового дослідження (УЗД) була візуалізована пухлина лівого яєчника. Рівень СА-125 — 1233 ОД/мл. На комп'ютерній томографії (КТ) органів грудної, черевної порожнини і малого таза виявлено ознаки лівобічного ексудативного плевриту, неопластичного процесу в яєчниках, асцит та ознаки канцероматозу. Виконана діагностична лапароскопія із біопсією пухлини та отримано гістологічний висновок: серозна цистаденокарцинома яєчників високого ступеня злоякісності G3. Пацієнтці було проведено тонкоголкову аспіраційну біопсію під контролем УЗД з аспірацією плеврального випоту зліва. При цитологічному дослідженні плеврального випоту були виявлені клітини аденокарциноми. 14 березня 2018 р. під час молекулярного тестування визначено мутацію у гені *BRCA1-5382insC*.

Діагноз: серозна цистаденокарцинома яєчників високого ступеня злоякісності G3; cTIV N0M1 (mts плеврит зліва), gr4c клінічна група 2.

Лікування. 3 15 березня по 20 травня 2018 р. проведено 3 цикли неоад'ювантної поліхіміотерапії за схемою TaxolCarbo, за результатами якої на КТ органів грудної, черевної порожнини і малого таза 10 червня 2018 р. спостерігали ознаки неопластичного процесу в яєчниках з позитивною динамікою, зменшення розмірів первинної пухлини, асцит, плевриту та ознак канцероматозу. Рівень СА-125 становив 12,98 ОД/мл.

14 червня 2018 р. проведено інтервальну оптимальну циторедуктивну гістеректомію 1 типу, оментектомію, перитонеумектомію таза. Гістологічно — серозна цистаденокарцинома яєчників з некрозами, високого ступеня злоякісності, з проростанням

у стінку лівої маткової труби, метастазами у чепець та mts вогнищами у черевній порожнині. 3 22 червня по 24 серпня 2018 р. проведено 4 цикли ад'ювантної поліхіміотерапії за схемою TaxolCarbo; 13 вересня 2018 р. на КТ ознак пухлинного процесу виявлено не було, а рівень СА-125 становив 13,97 ОД/мл.

Від 5 жовтня 2018 р. пацієнтка отримує підтримуючу терапію олапарибом у капсулах по 400 мг 2 р/добу. Серед побічних ефектів відмічає слабкість 1 ступеня та нудоту 1 ступеня. Гематологічні показники та рівень СА-125 в межах норми. Під час проведення останньої КТ 26 липня 2021 р. даних, які вказували б на прогресування чи рецидив хвороби, не виявлено. Рівень СА-125 — 4,8 ОД/мл.

Таким чином, згідно з результатами дослідження SOLO-1, перевага від підтримуючої терапії олапарибом зберігалась і після її припинення. ВБП у групі олапарибу складала 56,0 міс, а медіана тривалості лікування — 25 міс. Понад 50% пацієнток, у яких на момент включення не було залишкової пухлини, не мають ознак прогресування впродовж 5 років. Отримані результати надають додаткові докази на користь підтримуючої терапії олапарибом (Лінпарза) у пацієнток із вперше діагностованим *BRCA*-асоційованим РЯ як стандартної схеми лікування, а також свідчать про можливість тривалої ремісії або навіть одужання в окремих пацієнток.



Чи впливають результати дослідження SOLO-1 на клінічну практику? На це питання дав відповідь завідувач відділення хіміотерапії КНП ЛОР «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр», кандидат медичних наук Ярослав Васильович Шпарик.

— Як у клінічній практиці можуть застосовуватися результати дослідження SOLO-1? Проілюструємо це за допомогою клінічного випадку.

Клінічний випадок

Пацієнтка, 65 років, звернулася зі скаргами на здуття живота та задишку.

Анамнез: хворіє на гіпертонічну хворобу 10 років.

Клінічний огляд: здуття живота, пухлинне утворення в порожнині малого таза, вузлуватість у прямокишково-матковій заглибині.

Результати лабораторних та інструментальних досліджень. Рівень СА-125 — 4876 ОД/мл. На КТ — гетерогенні білатеральні пухлинні утворення в ділянці придатків матки, асцит і дифузний канцероматоз. Під час молекулярного тестування виявлено гермінальну мутацію *BRCA2*.

Лікування. Проведено первинну циторедукцію (діаметр залишкової пухлини 2 см). Призначено 6 курсів платиновмісної ХТ (карбоплатин + паклітаксел), отримано повну відповідь.

Після досягнення пацієнткою ремісії або відповіді на платиновмісну ХТ рекомендоване призначення підтримуючої терапії. Із цією метою можна використати інгібітор ангіогенезу бевацизумаб або PARP-інгібітор олапариб. Бевацизумаб — моноклональне антитіло, інгібітор ангіогенезу. Бевацизумаб безпосередньо зв'язується з судинним ендотеліальним фактором росту (VEGF), блокує його зв'язування з рецепторами Flt1 (VEGFR1) і KDR (VEGFR2) на поверхні ендотеліальних клітин судин і таким чином пригнічує неоангіогенез. Олапариб — потужний інгібітор полі(АДФ-рибози)-полімераз людини (PARP-1, PARP-2 і PARP-3), який пригнічує ріст деяких пухлинних клітин *in vitro* та ріст пухлин *in vivo* при застосуванні в режимі монотерапії або в комбінації з традиційними хіміопрепаратами. Як відомо, PARP необхідні для ефективної репарації одноланцюгових розривів ДНК.

Залежно від того, чи використовувався агент, що застосовується як підтримуюча терапія, у попередніх схемах ХТ, її можна класифікувати як перехід або продовження. Підтримуюча терапія PARP-інгібітором (Лінпарза) рекомендується як пролонговане лікування, що призначається після досягнення пацієнткою відповіді або ремісії після платиновмісної ХТ, тобто за схемою переходу.

Варто звернути увагу на деякі відмінності щодо підрахунку ВБП у дослідженнях із бевацизумабом та олапарибом як підтримуючою терапією РЯ. Так, у дослідженнях із бевацизумабом рандомізація пацієнток відбувалась перед ХТ, а застосування бевацизумабу починали разом із ХТ. Натомість у дослідженнях із олапарибом рандомізація пацієнток та підрахунок ВБП розпочинались після завершення ХТ.

Застосування бевацизумабу у підтримуючій терапії дозволяє достовірно продовжити медіану ВБП у хворих без мутацій *BRCA* до 15,7 міс порівняно із 10,6 міс у групі плацебо, що було продемонстровано у рандомізованому дослідженні III фази GOG-0218. Проте у пацієнток із *BRCA*-позитивним статусом додавання бевацизумабу тільки номінально покращувало ВБП. Так, медіана ВБП у цій групі складала 19,6 міс для бевацизумабу проти 15,4 міс для плацебо (ВР 0,95; 95% ДІ 0,71-1,26), але результат був статистично недостовірним (B. Norquist et al., 2018).

Результати багатоцентрового рандомізованого дослідження III фази ICON7 показали, що додавання бевацизумабу до ХТ і продовження його прийому в підтримуючому режимі не мають статистично значущого впливу на медіану ВБП і 3В у загальній групі пацієнток з поширеним РЯ порівняно лише з ХТ. Проте таке покращення відмічається у групі пацієнток високого ризику (III стадія з субоптимальною циторедукцією (>1 см), неоперабельні пацієнтки з III або IV стадією), у якій додавання бевацизумабу статистично значуще покращує медіану ВБП на 5,5 міс порівняно лише з ХТ (А.М. Oza et al., 2015).

Найбільш поширеними побічними реакціями на введення бевацизумабу були нейтропенія ≥ 4 ступеня, що розвивалась у 63,5% пацієнток, біль ≥ 2 ступеня — у 47% та гіпертензія ≥ 2 ступеня — у 23% (B. Norquist et al., 2018).

При застосуванні олапарибу найчастіше виникають втома та анемія, невиражена нудота та блювання.

Згідно з рекомендаціями Національної онкологічної мережі США, олапариб у дозі 300 мг (2 таблетки по 150 мг) 2 р/добу можна призначати як підтримуючу терапію пацієнткам з ендометріюїдним чи серозним РЯ II-IV стадії, при наявності гермінальної чи соматичної *BRCA*-мутації з повною або частковою відповіддю на лікування препаратами платини. Рекомендовано продовжувати терапію протягом 2 років або до прогресування захворювання чи розвитку непереносної токсичності у 1-й лінії лікування.

У настановах ESMO зазначається, що тестування на наявність *BRCA*-мутацій рекомендоване всім пацієнткам із РЯ високого ступеня злоякісності. Пацієнтки з *BRCA*-мутацією та повною або частковою відповіддю на платиновмісну ХТ у 1-й лінії повинні отримувати підтримуюче лікування PARP-інгібітором впродовж 2 (олапариб) або 3 (нірапариб) років. Комбінацію олапарибу та бевацизумабу слід використовувати, коли бевацизумаб додається до 1-ї лінії ХТ, хоча не зрозуміло, чи забезпечує це кращі результати порівняно із застосуванням лише плацебо.

Таким чином, визначення гермінальної чи соматичної мутації *BRCA* у пацієнток з уперше діагностованим поширеним РЯ є критичним, оскільки її наявність змінює підходи до лікування таких хворих. Включення олапарибу (Лінпарза) до схеми лікування значно збільшує ВБП у хворих із вперше діагностованим *BRCA*-асоційованим поширеним РЯ порівняно із плацебо незалежно від результатів операції, а профіль безпеки та переносимості дозволяє пацієнткам тривалий час продовжувати підтримуючу монотерапію олапарибом (Лінпарза).

Підготувала **Ольга Нестеровська**

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

Найважливіше з конгресу ESMO-2021



Я.В. Шпарик

Уже вдруге щорічний конгрес Європейського товариства медичної онкології (ESMO) відбувається у віртуальному просторі (формальним його господарем 21-25 вересня був Париж). Звичайно ж, через такий формат ці дуже важливі зустрічі онкологів багато втрачають, але всупереч складним умовам на конгресі ESMO-2021 оприлюднено результати низки важливих досліджень, які невдовзі змінять стандарти лікування. Традиційно про найголовніші досягнення повідомляється на президентських симпозиумах (їх було кілька). Особливо виділимо три повідомлення: про роль імунотерапії при занедбаному раку шийки матки, а також при ранній стадії меланоми і недрібноклітинного раку легені (НДРЛ).

Досі стандартним лікуванням при занедбаному раку шийки матки була хіміотерапія (ХТ) на основі препаратів платини. За результатами ключового дослідження GOG-240 використання комбінації препарату платини, паклітакселу та бевацизумабу дало можливість досягти медіани загальної виживаності (ЗВ) 17,5 міс. Крім того, застосування інгібітору білка програмованої клітинної смерті 1 (PD-1) пембролізумабу у дослідженні ІІ фази KEYNOTE-158 дало змогу досягти ефекту у 14,3% хворих, які раніше отримали не менше одного курсу ХТ при підтвердженні позитивної експресії рецепторів PD-L1.

Онкологи з нетерпінням очікували результатів дослідження KEYNOTE-826, в якому аналізувалося додавання інгібітору PD-1 (пембролізумабу у дозі 200 мг проти плацебо, обидва через кожні 3 тижні до 35 циклів) до ХТ (цисплатини 50 мг/м² площі поверхні тіла або карбоплатини у дозі, що відповідає AUC=5, у комбінації з паклітакселом 175 мг/м² через кожні 3 тижні до 6 циклів ± бевацизумабу 15 мг/кг маси тіла через кожні 3 тижні). Рандомізовано 637 пацієнток із рецидивуючим або метастатичним раком шийки матки, які раніше не отримували системної ХТ і не були кандидатами на радикальне лікування, наприклад хірургічне втручання та/або променевої терапії. Повідомлено про статистично значуще (на 33%) підвищення ЗВ у разі використання комбінованої терапії першої лінії з пембролізумабом проти плацебо (24,4 проти 16,5 міс відповідно; відносний ризик — BP — 0,67; рис. 1, 2). Комбінація з пембролізумабом також забезпечувала значно довшу виживаність без прогресування (ВБП) — 10,4 проти 8,2 міс відповідно (BP 0,65; N. Colombo et al. Abstract LBA2_PR).

Професор Isabelle Ray-Coquard, коментуючи результати KEYNOTE-826, зазначила, що ці дані змінять медичну практику. І справді, вже 13 жовтня цього року Управління за контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) схвалило пембролізумаб у поєднанні з ХТ (з бевацизумабом або без нього) для пацієнток із персистуючим, рецидивуючим або метастатичним раком шийки матки та експресією PD-L1 (CPS ≥ 1). Нез'ясованими залишаються роль бевацизумабу (чи впливає він на ефективність), а також доцільність застосування пембролізумабу за відсутності експресії PD-L1 (CPS 0). Постало питання щодо значення імунотерапії у радикальній (ад'ювантній чи неoad'ювантній) терапії, а також застосування пембролізумабу у монорежимі при відносно високій експресії PD-L1 (наприклад, CPS ≥ 10).

Відомо, що пацієнти з меланою ІВ та ІС стадій мають високий ризик рецидиву захворювання і при його розвитку виживаність подібна до такої при меланомі ІІА та ІІВ стадій. Раніше доведено (дослідження KEYNOTE-054), що ад'ювантне застосування пембролізумабу подовжує безрецидивну виживаність і виживаність без віддалених метастазів порівняно з плацебо після радикальної операції з приводу ІІІ стадії меланоми (видалення первинної пухлини й уражених регіонарних лімфатичних вузлів). Зокрема, при 3-річному спостереженні частка хворих без рецидивів у групі пембролізумабу складала 63,7 проти 44,1% у групі плацебо. Це стало підставою того, що ще 15 лютого 2019 р. FDA схвалило пембролізумаб для ад'ювантного лікування пацієнтів з меланою та ураженням лімфатичних вузлів після радикальної операції.

KEYNOTE-716 — рандомізоване подвійне сліпе дослідження ІІІ фази, подібне за дизайном до KEYNOTE-054, але із залученням хворих із ІВ та ІС стадіями після радикальної операції. На президентському симпозиумі ESMO-2021 повідомлено про перший проміжний аналіз результатів цього дослідження. Рандомізовано 976 хворих, причому двоє у віці 12-18 років. Лікування складалося з 17 циклів пембролізумабу у стандартних дозах через кожні 3 тижні. При розвитку рецидиву передбачено застосування пембролізумабу (повторно у групі імунотерапії або первинно у групі плацебо). З'ясувалося, що пембролізумаб в ад'ювантному режимі значно знижував ризик рецидиву захворювання — на 35% порівняно з плацебо (BP 0,65) при медіані спостереження 14,4 міс (рис. 3). За такий короткий період медіана часу до рецидиву ще не досягнута в жодній із груп. Введення пембролізумабу сприяло зниженню частоти рецидивів порівняно з плацебо (11,1 проти 16,8%) і зменшенню майже вдвічі абсолютної кількості віддалених рецидивів (23 проти 38). Через 1 рік після операції частота безрецидивної виживаності становила 90,5% у разі використання імунотерапії та 83,1% — плацебо. Таким чином, KEYNOTE-716 є першим сліпим дослідженням ІІІ фази, яке показало ефективність ад'ювантної терапії після радикальної резекції меланоми ІІ стадії з високим ризиком (J.J. Luke et al. Abstract LBA3).

Відомо, що у майже 60% пацієнтів з НДРЛ І-ІІІ стадій після радикальної операції (і ад'ювантної ХТ, яка лише на 5% поліпшує ЗВ) розвивається рецидив захворювання. Іmpower010 є першим дослідженням ІІІ фази, яке продемонструвало поліпшення виживаності без ознак хвороби при додаванні до стандартного

лікування імунотерапії. На цьогорічному конгресі Американського товариства клінічної онкології повідомлено проміжні результати: частота рецидивів особливо знижувалася при експресії PD-L1 TC ≥ 1% у ІІ-ІІІ стадіях і складала 29% у групі атезолізумабу проти 45% в контрольній групі (BP 0,66). 15 жовтня цього року FDA затвердило ад'ювантне застосування атезолізумабу саме у цій групі пацієнтів. На конгресі ESMO-2021 дослідники повідомили про переважні місця рецидиву захворювання та лікування після рецидиву (серед спів-авторів доповіді — Ігор Бондаренко з Дніпра та Григорій Урсол з Кропивницького, чим відзначено активну участь України у Іmpower010). Не спостерігалося чіткої різниці щодо локалізації рецидиву при використанні атезолізумабу і тактики спостереження: місцеві рецидиви виявляли у 48 та 41% пацієнтів відповідно, а віддалені — у 38 та 39%. Крім того, застосування імунотерапії після рецидиву було більш ніж у 3 рази частішим у групі спостереження (35%) порівняно з групою, яка отримувала атезолізумаб (11%), а використання іншого лікування після рецидиву в обох групах було подібним (E. Felip et al. Abstract LBA9).

Ще кілька важливих відшоденні клінічної практики повідомлень можуть найближчим часом змінити підходи до лікування (розглянемо засоби, зареєстровані в Україні). Упродовж останніх років у кількох дослідженнях задокументовано переваги додавання інгібіторів циклінозалежної кінрази (CDK) 4/6 (зокрема палбоциклібу та рибоциклібу) до гормонотерапії при гормон-рецепторпозитивному/HER2-негативному поширеному раку грудної залози. Їхня ефективність та загальна хороша переносимість призвели до зміни терапевтичного алгоритму та затвердження цих засобів як золотого стандарту для будь-якого пацієнта (у тому числі чоловіків) з метастатичним захворюванням, за винятком пацієнтів із висхідним кризом. В умовах першої лінії всі три інгібітори CDK4/6 у комбінації з інгібіторами ароматази забезпечували значні та статистично значущі переваги щодо ВБП незалежно від менопаузального статусу та в усіх підгрупах пацієнтів. Онкологи з нетерпінням чекали дані щодо ЗВ з більшості досліджень, які оцінювали застосування інгібіторів CDK4/6 у поєднанні з інгібіторами ароматази у першій лінії. Справді, у цих дослідженнях було констатовано істотне абсолютне збільшення ВБП, але не було відомо, чи ця перевага сприятиме подовженню ЗВ, зокрема, враховуючи тривалий період ЗВ після прогресування, який очікується в цій популяції.

На конгресі ESMO-2021 були представлені дані щодо ЗВ у дослідженні MONALEESA-2. Комбінація рибоциклібу з летрозолом забезпечувала значну перевагу щодо ЗВ порівняно з плацебо + летрозол (медіана 63,9 проти 51,4 міс відповідно; BP 0,76). Це перше дослідження при гормон-рецепторпозитивному/HER2-негативному занедбаному РГЗ, яке продемонструвало вражаючу медіану ЗВ — понад 5 років. Приблизно 6-річна ЗВ становить 44,2% для рибоциклібу проти 32,0% для плацебо (G.N. Hortobagyi et al. Abstract LBA17_PR).

Важливі дані щодо ЗВ при метастатичному потрійному негативному РГЗ (ПНРГЗ) отримано у дослідженні KEYNOTE-355 (у ньому брали участь 16 українських клінік). Результати щодо ЗВ у дослідженні KEYNOTE-355 підтвердили ефективність інгібіторів імунних контрольних точок у комбінації з ХТ у першій лінії для пацієнток із PD-L1-позитивним (CPS ≥ 10) метастатичним ПНРГЗ. Медіана ЗВ при застосуванні комбінації пембролізумабу з ХТ була довшою порівняно з такою плацебо та ХТ (23,0 проти 16,1 міс відповідно) при медіані тривалості спостереження 44,1 міс. Комбінація пембролізумабу та ХТ знижувала ризик смерті на 27% (BP 0,73). Але не виявлено переваги комбінації пембролізумабу з ХТ порівняно з такою ХТ при виділенні групи CPS ≥ 1 (J. Cortes et al. Abstract LBA16).

Таким чином, підтверджено попередні висновки дослідження KEYNOTE-355 (пембролізумаб плюс ХТ значно подовжували ВБП порівняно з ХТ), що сприяло прискореному схваленню цього режиму FDA минулого року. Доктор Maria Vittoria Dieci, коментуючи результати, представлені на ESMO-2021, зазначила: «Ці останні висновки є справді значущими для захворювання, при якому ЗВ залишалася незмінно низькою протягом багатьох років. Через механізм дії імунотерапії збільшення ЗВ часто може перевищувати подовження ВБП, і це те, що ми побачили в KEYNOTE-355, — з перевагами пембролізумабу над ХТ 4 міс та 7 міс для ВБП та ЗВ відповідно». За її словами, клінічні дослідження тепер мають зосередитися на кращому відборі пацієнтів та оптимізації тестування на PD-L1, що має важливе значення для використання імунотерапії в цій ситуації. «Поки чекаємо на узгодження, ми повинні переконалися, що патологоанатоми та онкологи знають, який аналіз для якого препарату необхідний. Нам також потрібно повідомити онкологів: динамічна природа PD-L1 означає, що вона може змінюватися з еволюцією пухлини та локалізацією метастатичного захворювання, тому ретельний вибір місця біопсії є важливим для визначення придатності пацієнта до імунотерапії», — зазначила Maria Vittoria Dieci.

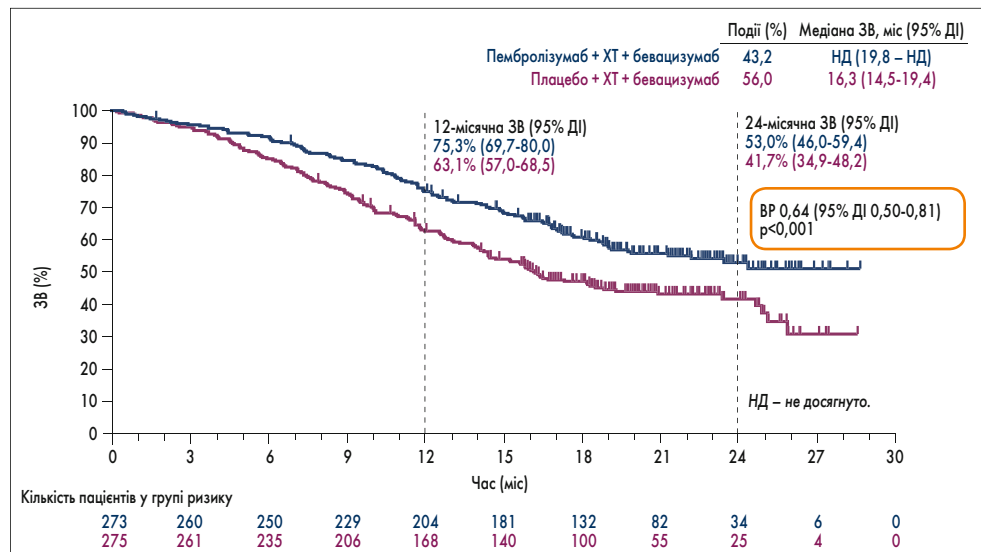


Рис. 1. Результати дослідження KEYNOTE-826: ЗВ у пацієнток з експресією PD-L1 CPS ≥ 1

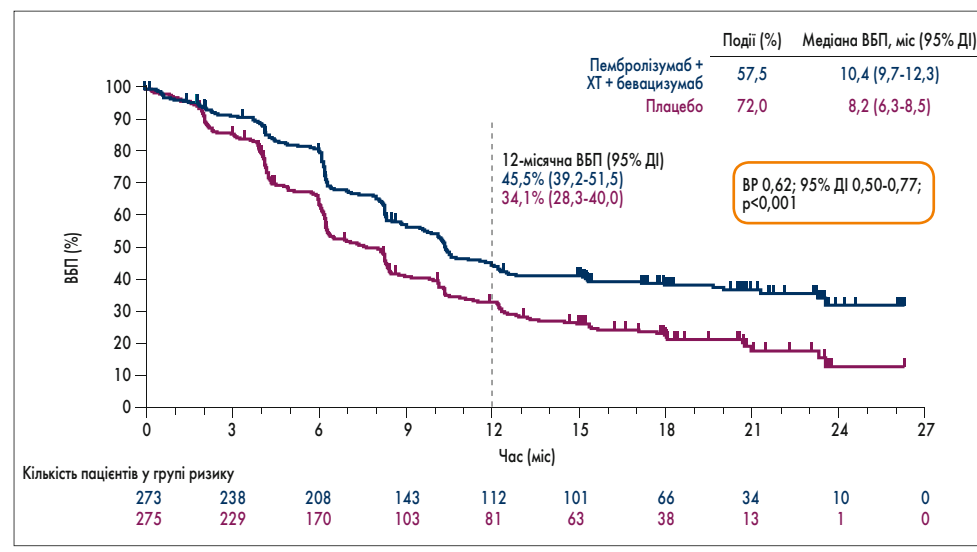


Рис. 2. Результати дослідження KEYNOTE-826: виживаність без прогресування у пацієнток з експресією PD-L1 CPS ≥ 1

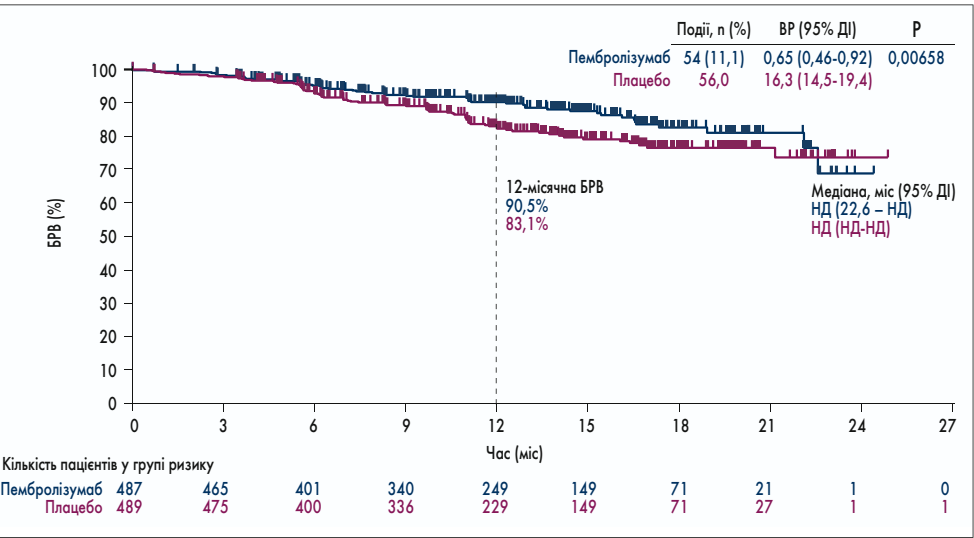


Рис. 3. Результати дослідження KEYNOTE-716: безрецидивна виживаність (БРВ; первинна кінцева точка)

З'ясування користі від імунотерапії при метастатичному ПНРГЗ (на основі результатів аналізованого вище дослідження KEYNOTE-355, а також IMpassion130, де застосовувався атезолізумаб) стало біологічною основою вивчення потенціалу цієї групи протипухлинних засобів в неоад'ювантному режимі. При ПНРГЗ зазвичай виявляють високу активність імунної системи з інфільтрацією пухлини лімфоцитами (TIL). Однак інтенсивність імунних реакцій зменшується при прогресуванні раку. Тому було б логічним використовувати інгібітори контрольних точок на ранній стадії захворювання, коли імунна система більш реактивна і менш сприйнятлива до імунних механізмів виходу пухлини з-під контролю. Дослідження із застосуванням імунотерапії при ПНРГЗ у ад'ювантному режимі тривають (зокрема ALEXANDRA/IMpassion030, де очікується включення понад 2300 хворих, у тому числі з 18 українських центрів). Але поки ми чекаємо результатів, варто зазначити, що дані кількох доклінічних і клінічних досліджень свідчать про вищу ефективність імунотерапії при застосуванні у неоад'ювантному, а не ад'ювантному режимі.

26 липня цього року FDA США схвалило перший імунотерапевтичний засіб – пембrolізумаб – для використання в комбінації з ХТ для неоад'ювантного лікування ПНРГЗ у ранній стадії з високим ризиком рецидиву. Це схвалення було зроблено на основі результатів дослідження KEYNOTE-522. Завважимо кілька важливих для клініцистів особливостей цього великого дослідження (рандомізовано 1174 пацієнти у співвідношенні 2:1). ХТ складалася з карбоплатину та паклітакселу (щотижнево 12 циклів), після чого призначали ще 4 цикли антрациклінів з циклофосфамідом (через кожні 3 тижні). Вибір такого режиму ґрунтувався на спостереженнях, що антрацикліни та сполуки платини чинять істотний імуногенний вплив на пухлину. Пембrolізумаб або плацебо комбінували з ХТ в неоад'ювантному режимі, а після операції проводили ще 9 ад'ювантних циклів імунотерапії.

На конгресі ESMO-2021 повідомили пізніші результати дослідження KEYNOTE-522. Після спостереження з медіаною 39 міс у групі пембrolізумабу з'ясовано зменшення кількості випадків виживаності без подій на 37% (БР 0,63). Трирічна виживаність без подій становила 84,5% при застосуванні пембrolізумабу + ХТ, тільки ХТ – 76,8%. Крім того, ризик віддаленого рецидиву знизився на 39%, що зумовило тенденцію до збільшення ЗВ (БР 0,72; але результати ще незрілі). Половина випадків прогресування – це розвиток віддалених метастазів. Їх підтверджено у 12,8% учасниць групи пембrolізумабу проти 20,3% групи плацебо

(абсолютна різниця 7,5%). Дуже важливи ми з клінічної точки зору є дані щодо покращення при додаванні пембrolізумабу до ХТ повної патологічної відповіді (pCR; визначалася як ypT0/Tis ypN0), яка склала 64,8 проти 51,2% при застосуванні плацебо (p<0,001). При цьому виживаність без подій при досягненні pCR була дещо вищою у групі пембrolізумабу – 94,2 проти 92,5% (БР 0,73, але формальної статистичної достовірності не досягнуто). У хворих, у яких не досягнуто pCR, віддалені результати очікувано істотно гірші, проте у групі пембrolізумабу вони кращі порівняно з плацебо (БР 0,70; P. Schmid et al. Abstract VP7).

На конгресі ESMO-2021 проведено спеціальну сесію контраверсій «Чи готові ми розглядати хіміотерапію + інгібітор контрольних точок як кращий варіант неоад'ювантної терапії?». Giampaolo Bianchini зазначив, що з дослідження KEYNOTE-522 відомі позитивні результати при застосуванні лише ХТ, тому терміново потрібні біомаркери, щоб визначити, які пацієнти матимуть користь від додавання імунотерапії, а в яких можна отримати дуже хорошу відповідь без неї. Припускають, що використання оцінки TIL для уточнення прогнозу у пацієнтів з обмеженою клінічною стадією, наприклад cT2N0, може бути корисним для визначення підгрупи пацієнтів з достатньо низьким ризиком рецидиву, яким пембrolізумаб додатково можна не призначати. Christos Sotiropou підкреслив, що наявність великої кількості молекулярних профілів пухлин при ПНРГЗ свідчить про реальну нагальну потребу у визначенні прогностичних біомаркерів відповіді на імунотерапію. У цьому стосунку потрібно вийти за межі базової експресії PD-L1, яка важлива і необхідна при метастатичному ПНРГЗ.

У дослідженні KEYNOTE-522 повідомлялося про pCR у пацієнтів з/без експресії PD-L1 в обох групах лікування. Це свідчить про те, що експресія PD-L1 не є прогностичним біомаркером відповіді на імунотерапію в неоад'ювантному режимі. Враховуючи важливість мікросередовища пухлини для відповіді на лікування та її здатність змінюватися під час лікування, можливо, також потрібно включити динамічні біомаркери для точнішого визначення тих, хто реагує на імунотерапію, а не тих, хто не відповідає. Дискусійним залишається питання доцільності ад'ювантної імунотерапії при досягненні pCR (тобто деескаляції терапії), а також застосування цитостатиків (зокрема капецитабіну) чи таргетних засобів (олапариб за наявності мутації BRCA1/2) разом з ад'ювантною терапією пембrolізумабом у хворих без pCR (тобто ескаляція терапії).

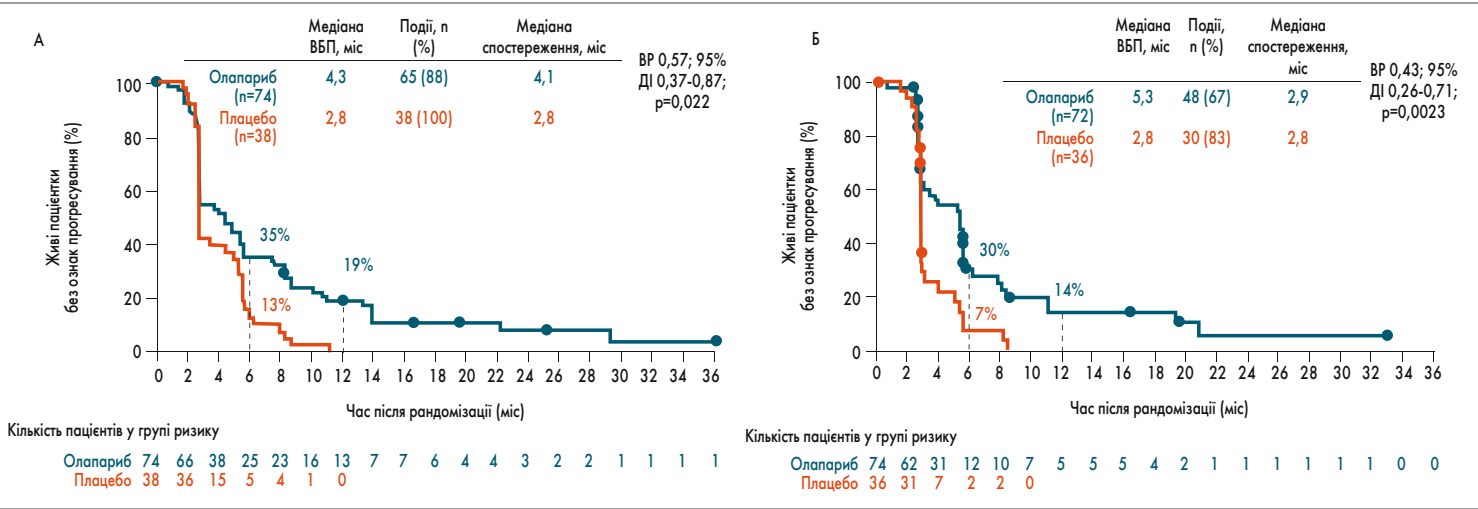


Рис. 4. Результати дослідження OReO/ENGOT Ov-38: БРВ у пацієнтів із BRCAm (А) та без BRCAm (Б)

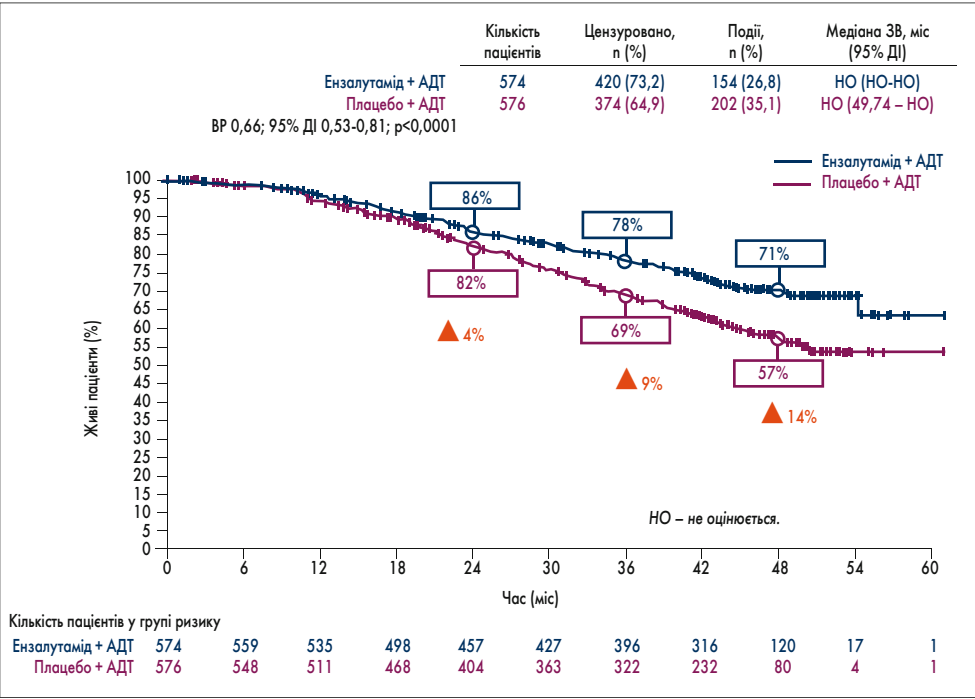


Рис. 5. Результати дослідження ARCHES: 3B в ІТТ-популяції

Все більше і більше пацієнок з епітеліальним раком яєчника отримують інгібітори PARP у складі першої лінії після позитивних результатів досліджень SOLO-1, PAOLA-1 і PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012, у яких застосування олапарибу подовжувало тривалість безрецидивного періоду при мутації BRCA1/2, а використання нірапарибу – тривалість БРВ незалежно від статусу гомологічної рекомбінації. Однак збереження чутливості до препаратів платини у пацієнок із прогресуванням захворювання на тлі підтримуючої терапії інгібіторами PARP або після неї залишається не вирішеним питанням.

У дослідженні OReO/ENGOT Ov-38 пацієнтки з чутливим до платини немутинозним епітеліальним раком яєчника, котрі попередньо отримали одну лінію підтримуючої терапії інгібіторами PARP та реагували на останню лінію ХТ на основі платини, були рандомізовані у співвідношенні 2:1 у групі олапарибу (300 мг 2 рази на добу або 250 мг 2 рази на добу, якщо 300 мг раніше не переносилися) або плацебо до прогресування захворювання. Із 220 зареєстрованих пацієнок 112 мали мутацію BRCA1/2, а у 108 такої мутації не було. Пацієнтки попередньо отримували інтенсивне лікування, при чому більшість із них як із мутацією BRCA1/2 (93%), так і без такої мутації (86%) пройшли ≥ 3 попередніх ліній ХТ. Середня тривалість попередньої терапії інгібіторами PARP була довшою для пацієнок із мутацією BRCA1/2 (18,3-21,2 міс), ніж без неї (12,4-12,6 міс).

За результатами дослідження OReO/ENGOT Ov-38 повторне лікування олапарибом значно подовжувало БРВ порівняно з плацебо у разі мутації BRCA1/2 (4,3 проти 2,8 міс; БР 0,57) та без мутації (5,3 проти 2,8 міс відповідно; БР 0,43). У хворих на рак яєчника з мутацією BRCA1/2 6-місячна БРВ становила 35% при застосуванні олапарибу та 13% – плацебо, тоді як через 12 міс відповідні показники дорівнювали 19 і 0% (рис. 4). У когорті без мутації BRCA1/2 відповідні показники БРВ при застосуванні олапарибу та плацебо становили 30 і 7% через 6 міс та 14 і 0% через 12 міс. Таким чином, олапариб забезпечив значну перевагу щодо БРВ порівняно з плацебо в когортах з мутаціями BRCA1/2 і без них, а також у різних підгрупах, включаючи попереднє лікування бевацизумабом, тривалість попереднього лікування інгібіторами PARP, кількість попередніх схем ХТ і повного проти часткового регресування

при останній оцінці ефекту (E. Pujade-Lauraine et al. Abstract LBA33). OReO/ENGOT Ov-38 є першим дослідженням III фази для оцінювання повторного лікування (так званий речелендж) інгібіторами PARP при платиночутливому раку яєчника, і результати, безсумнівно, допоможуть визначити його найкращу стратегію.

Стандартні варіанти лікування пацієнтів із метастатичним гормоночутливим раком передміхурової залози (мГРПЗ) включають додавання інгібіторів андрогенного шляху (серед яких зареєстровані в Україні абіратерон та ензалутамід) або доцетакселу до андроген-деприваційної терапії (АДТ). Для первинних пацієнтів із захворюванням *de novo*, але з малим об'ємом пухлини рекомендується промонева терапія на ділянку первинної пухлини. Ензалутамід + АДТ схвалено для лікування мГРПЗ на основі клінічної користі, продемонстрованої у дослідженні III фази ARCHES. Під час первинного аналізу його результатів виявлено, що ензалутамід + АДТ значно знижували ризик радіологічного прогресування захворювання – на 61% (p<0,001) і покращували ключові вторинні кінцеві точки (час до прогресування за рівнем простатичного специфічного антигену, час до початку нової протипухлинної терапії, час до першої симптомної скелетної події, час до розвитку кастраційної резистентності та зниження ризику прогресування болю), сприяючи збереженню високої якості життя порівняно з плацебо + АДТ у чоловіків з мГРПЗ. Проте дані щодо ЗВ були незрілими.

На конгресі ESMO-2021 представлено дані остаточного попереднього визначеного аналізу ЗВ та часу до подальшої протипухлинної терапії разом із оновленим аналізом безпеки. Пацієнти з *de novo* мГРПЗ або рецидивом (n=1150) були рандомізовані у співвідношенні 1:1 у групі ензалутаміду (160 мг/добу) + АДТ або плацебо + АДТ. Середня тривалість лікування становила 40,2 міс при застосуванні ензалутаміду, 13,8 міс – плацебо і 23,9 міс у разі перехресного лікування. Медіана часу до наступного протипухлинного лікування у групі ензалутаміду не досягнута, а в групі плацебо склала 40,5 міс. Медіана ЗВ не досягнута в обох групах, але, наприклад, 4-річна ЗВ склала 70,61% у групі ензалутаміду проти 57,01% у групі плацебо. Зазначимо, що абсолютна різниця показників ЗВ підвищувалася з часом (рис. 5). Загалом застосування ензалутаміду + АДТ зумовлювало значне подовження ЗВ порівняно з плацебо + АДТ – на 34% (A.J. Armstrong et al. Abstract LBA25).

У дослідженні PEACE-1 (рандомізовано 1173 пацієнти) встановлено, що додавання абіратерону до АДТ + доцетаксел значно покращує радіологічну БРВ на 2,5 року (медіана 4,4 проти 2,0 року; БР 0,50) у чоловіків із *de novo* мГРПЗ. Ця перевага означає, що середнє подовження життя становить понад 1,5 року для пацієнтів із великими метастазами (5,1 проти 3,5 року). Дані щодо ЗВ у хворих із невеликим об'ємом пухлини можуть бути незрілими.

Таким чином, за результатами великих рандомізованих досліджень можна зробити висновки про таку медіану ЗВ залежно від способу лікування мГРПЗ: лише АДТ – 33-35 міс, АДТ + доцетаксел – 40-48 міс, АДТ + абіратерон – 50-56 міс, АДТ + доцетаксел + абіратерон – 61 міс (K. Fizazi et al. Abstract LBA5_PR).

Продовження на стор. 26.

Найважливіше з конгресу ESMO-2021

Продовження. Початок на стор. 24.

Здавалось би, що у лікуванні семіоми ПА та ІІВ стадій вже не можна очікувати на якісь істотні для щоденної клінічної практики результати. Стандартні варіанти терапії на сьогодні включають або поширену парааортальну/тазову променеву терапію (так звану *dogleg*) або інтенсивну ХТ (4 цикли етопозиду та цисплатину або 3 цикли блеоміцину, етопозиду та цисплатину). Хоча обидва методи лікування характеризуються дуже високою ефективністю, наявний високий рівень короткотривалої токсичності, включаючи ризик розвитку повторного раку.

У дослідженні ІІ фази **SAKK 01/10** вивчали ефективність і безпеку стратегії деескалації, що включає один цикл карбоплатину у дозі, яка відповідає AUC=7, із подальшою променевою терапією на ділянку ураженого вузла (30 Гр при стадії ПА та 36 Гр при стадії ІІВ) у 116 пацієнтів із семіоною ПА/В стадії (*de novo* або рецидив у період активного спостереження). Протягом медіани спостереження тривалістю 4,5 року частота досягнення первинної кінцевої точки 3-річної ВБП становила 93,7% (95,2% у пацієнтів із ПА стадією та 92,6% із ІІВ стадією). У одного пацієнта зі стадією ПА та 6 пацієнтів зі стадією ІІВ розвинулися рецидиви, усі — поза межами зони опромінення. У всіх випадках застосовано ефективну ХТ. Автори дослідження описали рівень небажаних явищ як дуже низький. Таким чином, згідно з результатами дослідження **SAKK 01/10**, короткий режим ХТ карбоплатином і зменшений цільовий обсяг опромінення є ефективним підходом до лікування семіоми, особливо у ПА стадії, що зумовлює зниження несприятливого впливу на якість життя та мінімізацію токсичності лікування (A. Papachristofilu et al. Abstract LBA30).

Дані дослідження ІІ фази **SECOMBIT** дають корисну інформацію щодо оптимальної послідовності терапії метастатичної меланоми інгібіторами імунних контрольних точок і комбінацій таргетних препаратів для пацієнтів з мутацією **BRAF**. (Хоча в дослідженні **SECOMBIT** застосовували не зареєстровані в Україні іпіліумаб + ніволумаб (імунотерапія) та енкурафеніб + бініметиніб (таргетна терапія).) У дослідженні розглядаються три різні послідовні підходи: таргетна терапія, потім імунотерапія (група А), ті самі види терапії у зворотному порядку (група В) і сендвіч-стратегія, яка включає таргетну терапію протягом 8 тижнів, потім перехід на імунотерапію і повернення до таргетної терапії під час прогресування захворювання (група С). У 206 пацієнтів із нелікуваною метастатичною меланою та мутацією **BRAF**, які отримували принаймні одну дозу досліджуваного препарату, середня тривалість спостереження становила 32,2 міс. Дво- і 3-річна виживаність показали тенденцію до більш сприятливих при застосуванні спочатку імунотерапії (група В: 73 і 62% відповідно) і сендвіч-стратегії (група С: 69 і 60% відповідно) порівняно з початковою таргетною, а потім імунотерапією (група А: 65 і 54% відповідно). Подібні ефекти спостерігалися при 2- та 3-річній ВБП (група В: 65 і 53%; група С: 57 і 54%; група А: 46 і 41% відповідно). Тенденція до більш сприятливої виживаності через 2 та 3 роки була очевидною для груп В і С порівняно з групою А (P.A. Ascierto et al. Abstract LBA40). Дані про виживаність продовжують збирати, і результати паралельного аналізу біомаркерів щодо механізмів резистентності допоможуть запропонувати подальші ідеї.

Серед доповідей щодо лікування раку органів шлунково-кишкового тракту відзначимо повідомлення оновлених результатів дослідження ІІІ фази **PRODIGE 24/CCTG PA6**, у якому порівнювали модифіковану схему лікування **FOLFIRINOX** (mFOLFIRINOX) з гемцитабіном як ад'ювантну терапію у пацієнтів з раком підшлункової залози після резекції. П'ятирічна виживаність без ознак хвороби становила 26,1% для mFOLFIRINOX проти 19,0% для гемцитабіну (BP 0,66), тоді як медіана ЗВ дорівнювала 53,5 міс у групі mFOLFIRINOX проти 35,5 міс у групі гемцитабіну (BP 0,68). Тобто 5-річні дані свідчать про покращення не лише тривалості безрецидивної виживаності, а і ЗВ, з клінічно значущими відмінностями на користь mFOLFIRINOX (T. Conroy et al. Abstract LBA57). Коментуючи результати цього дослідження, доктор Angela Lamarca відзначила, що у багатофакторному аналізі важливим

фактором для виживаності, крім режиму ХТ, ступеня злоякісності пухлини, її стадії та віку пацієнта, є досвід закладу, в якому відбувається лікування. Операція з приводу раку підшлункової залози не є операцією, яку можна зробити в будь-якому центрі, — потрібен великий досвід виконання цього типу резекції. Вона зауважила, що необхідні подальші дослідження з визначення біомаркерів для відбору пацієнтів, у яких ад'ювантна терапія на основі 5-фторурацилу (порівняно з гемцитабіном) буде найбільш ефективною, особливо для пацієнтів, загальний стан яких може бути незадовільним для триплетної ХТ.

Рак і COVID-19

Кілька важливих повідомлень стосувалося COVID-19 в онкологічних хворих. Результати трьох міжнародних реєстрів доводять, що старший вік, супутні захворювання, активна фаза злоякісного захворювання, прогресування хвороби та імуносупресивна ХТ пов'язані з вищим ризиком тяжкого перебігу COVID-19. Рак є незалежним фактором ризику смерті від COVID-19, що підтверджують дані британських онкологів з групи (CCP)-CANCER-UK. Це найбільша в Європі база даних про госпіталізованих з COVID-19, яка включає понад 20 000 пацієнтів зі злоякісними пухлинами. Серед госпіталізованих пацієнтів з раком і COVID-19 молодші пацієнти (<50 років), які отримували активне лікування з приводу раку, мали в 5 разів вищий ризик смерті, ніж особи без раку того самого віку (BP 5,22; C. Palmieri et al. Abstract LBA60). За даними, отриманими до серпня 2021 р., протягом пандемії не спостерігалася тенденція до зниження смертності серед хворих на рак, тоді як у загальній популяції частота летальних випадків знизилася. Дослідження, проведене швейцарським національним реєстром, дало змогу виявити, що рівень смертності хворих на рак у 12 разів перевищує такий у загальній популяції: 21,5% серед 455 хворих на рак і 1,7% у загальній популяції (M. Joerger et al. Abstract 1570P).

Є свідчення, що протягом пандемії відбулося залежне від часу зниження рівня смертності від COVID-19. За даними для 2634 хворих на рак із Європейського реєстру OnCovid, смертність за 14 днів знизилася з лютого-березня 2020 р. до січня-лютого 2021 р. (29,8 проти 14,5% відповідно; $p < 0,0001$). Різниця, ймовірно, зумовлена покращенням тестування та ресурсів охорони здоров'я, а також тимчасовими змінами в передачі COVID-19 у популяції (D. Pinato et al. Abstract 1565MO).

За даними реєстру ESMO-CoCare, що включає інформацію з 20 країн для понад 1600 пацієнтів із будь-яким солідним або гематологічним злоякісним новоутворенням, у яких був діагностований COVID-19, встановлено, що більшість (64%) учасників цієї бази даних мали тяжкий перебіг COVID-19 і потребували госпіталізації, 31% згодом померли, а 11% потребували інтенсивної терапії. І навпаки, 97% пацієнтів із нетяжкою формою COVID-19 одужали, при цьому рак І-ІІ стадії пов'язаний із вищою ймовірністю одужання від COVID-19, ніж рак ІV стадії (BP 3,11). Тяжка форма COVID-19 була пов'язана з порушенням статусу за ECOG (BP 3,18 при статусі ≥ 2 проти 0-1), гематологічними злоякісними новоутвореннями (BP 0,51 для солідних проти гематологічних процесів) та активним/прогресуючим раком (BP 1,89 проти відсутності доказів захворювання). Хоча чоловіча стать, старший вік, належність до не білої раси, низький індекс маси тіла та наявність супутніх захворювань також були пов'язані з тяжким перебігом COVID-19, слід бути обережним при інтерпретації результатів через потенційну упередженість відбору (E. Romano et al. Abstract 1567MO).

Головуючий на сесії, присвяченій COVID-19, Luis Castelo-Branco зазначив: «Як медичні працівники ми повинні розуміти, що це дуже динамічна ситуація. У міру зростання рівня вакцинації світ буде рухатися від глобальної пандемії до кращого контролю в одних регіонах, але поганого контролю в інших. Ми повинні використовувати найкращі наявні докази, щоб вибрати найвідповідніші варіанти лікування для пацієнтів, у тому числі хворих на COVID-19, і продовжувати обговорювати з пацієнтами їхні плани вакцинації проти

COVID-19. Слід продовжувати інвестувати та співпрацювати в процесі дослідження; досі залишається багато невідомого, включаючи довгострокові наслідки COVID-19 та довгострокову ефективність вакцини у пацієнтів з раком. Нарешті, враховуючи те, що під час пандемії рівень вигорання у медичних працівників зріс, зараз, як ніколи, важливо піклуватися про себе та своїх колег».

Слід зазначити, що велика частина представленої інформації була зібрана до того, як вакцини проти COVID-19 стали широко доступними. Зараз картина може бути значно іншою для хворих на рак, які були повністю вакциновані, і дослідження, що оцінюють вплив вакцин конкретно на цю більш уразливу групу населення, додадуть важливі дані про тяжкість і наслідки COVID-19 в онкологічних хворих.

Повідомлено результати, які дають уявлення про вплив ХТ та імунотерапії на імуногенність і безпеку вакцинації проти SARS-CoV-2. У проспективному дослідженні порівнювали імунну відповідь і безпеку в чотирьох когортах: осіб без злоякісних пухлин і пацієнтів із солідними пухлинами, які отримували імунотерапію, ХТ або хіміоімунотерапію. Загалом 743 із 791 зареєстрованого учасника на початковому етапі мали негативний результат дослідження на антитілі. Всі отримали дві дози вакцини mRNA-1273 (виробництва компанії «Модерна») з інтервалом 28 днів і завершили оцінку на 28-й день після другого щеплення. Після першої вакцинації адекватну відповідь (за граничним рівнем на основі нейтралізуючої здатності антитіл, викликаних вакциною) досягли 66,0% осіб без раку, 37,1% хворих, які отримували імунотерапію, 32,5% — ХТ та 33,3% — хіміоімунотерапію. Через 28 днів після другої вакцинації частка осіб з адекватною відповіддю зросла до 99,6% серед пацієнтів без раку, 93,1% — хворих, що отримували імунотерапію, 83,8% — ХТ і 88,8% — хіміоімунотерапію. Автори дійшли висновку, що, оскільки значна меншість онкологічних пацієнтів (приблизно до 16%) не мала адекватної відповіді, їм може знадобитися додаткова бустерна доза вакцини. Жодних нових сигналів щодо безпеки вакцинації не помічено. Проаналізовано ефект щеплення залежно від часу між ХТ і вакцинацією та не виявлено чіткого сигналу про різницю у відповіді (це зіставне з попередніми даними щодо відсутності зв'язку між днем введення цитостатиків і вакцинації від грипу; S. Oosting et al. Abstract LBA8).

Результати ще п'яти досліджень, представлених на конгресі ESMO-2021, допомагають припинити дебати про безпеку й ефективність вакцин від COVID-19 в онкологічних хворих і підтвердити рекомендації ESMO щодо ранньої вакцинації цієї високопріоритетної групи населення. Пацієнти з раком або онкологічними захворюваннями в анамнезі були недостатньо представлені в початкових ключових випробуваннях вакцин, незважаючи на те, що смертність від COVID-19 у цій групі вища порівняно із загальною популяцією. Пацієнти з раком, здається, краще реагують на другу дозу вакцини та якщо у них був попередній діагноз COVID-19.

Вакцини проти COVID мають високу ефективність у хворих на рак. У ІІІ фазі випробування вакцини BNT162b2 (виробництва «Пфайзер»/«Біонтех») у підгрупі 3813 пацієнтів, які мали злоякісні новоутворення в анамнезі або активні пухлини (включаючи доброякісні), ефективність вакцини становила 92,9% у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями (S.J. Thomas et al. Abstract 1558O). Цей результат був зіставний з таким дослідженням ефективності вакцин, яке охоплювало 43 331 учасника загальної популяції, — 91,1%. Висновки щодо безпеки були подібними для пацієнтів із раком та для загальної популяції дослідження як за частотою, так і за типом поширених побічних явищ. Про випадки смерті, пов'язані з вакцинацією, не повідомлялося.

У деяких дослідженнях виявлено відстрочену відповідь антитіл на вакцинацію, яка була посилена внаслідок попереднього впливу вірусу SARS-CoV-2 у пацієнтів з раком. Перші результати нерандомізованого проспективного дослідження ІV фази CoVigi у пацієнтів, які отримували

протипухлинну терапію, показали, що пік відповіді анти-S антитіл після вакцинації ($\geq 98\%$ пацієнтів отримали вакцину «Пфайзер»/«Біонтех») припав приблизно на 2 міс після введення першої дози вакцини. Хоча у деяких пацієнтів було виявлено порушення відповіді антитіл, через 3 міс у всіх вакцинованих зафіксовані достатні рівні анти-S антитіл (R. Obermannova et al. Abstract 1563MO). Після введення першої дози вакцини як у хворих на рак, так і у здорових добровольців, що одужали від попереднього зараження вірусом, спостерігалася посилена відповідь анти-S антитіл. Після введення другої дози вакцини рівні анти-S антитіл у хворих на рак, які раніше перенесли інфекцію COVID-19, були порівнянними з такими у здорових добровольців, тоді як у пацієнтів, котрі раніше не хворіли на COVID-19, вони були значно нижчими.

В іншому проспективному дослідженні так само спостерігалася затримка вироблення антитіл у 232 пацієнтів із солідними пухлинами, які отримували активну ХТ, імунотерапію або біологічну терапію, порівняно з особами без раку (I. Waldhorn et al. Abstract 1559O). Після введення першої дози вакцини «Пфайзер»/«Біонтех» сероконверсія відбулася у 29% хворих на рак (84% у контрольній групі відповідного віку), але зросла до 86% після введення другої дози. ХТ була пов'язана зі зниженням імуногенності (BP 0,41).

Відстрочена або недостатня реакція антитіл також була описана в іншому дослідженні у 81 пацієнта, який проходив лікування від поширеного раку сечостатевої системи, з негативними титрами антитіл, зареєстрованими у 6 (7,4%) з 81 пацієнта, які отримували інгібітори імунних контрольних точок, і 12 (14,8%) з 81 пацієнта, котрі не отримували імунотерапії (S.K. Salgia et al. Abstract 1564MO). Ці результати були зафіксовані в середньому через 13,5 і 18,0 днів відповідно після застосування першої дози вакцини, але 4 пацієнти продовжували мати негативні титри через 2 міс після вакцинації.

Проміжні результати поточного проспективного поздовжнього дослідження CAPTURE, яке було розпочато для характеристики функціональної імунної відповіді на нативну інфекцію та вакцинацію проти COVID-19 у онкохворих, показали, що наявність та активність нейтралізуючих антитіл залежать від типу раку та штаму вірусу (S.T. Shepherd et al. Abstract 1557O). У когорті зі 118 пацієнтів з перенесеною інфекцією COVID-19 виявлено стійкі реакції нейтралізуючих антитіл, але вони були знижені у пацієнтів із гематологічними злоякісними новоутвореннями. На нейтралізуючу реакцію не вплинули супутні захворювання, вік, стать чи тяжкість COVID-19. Загалом протипухлинна терапія не вплинула на гуморальну (нейтралізуючі антитіла) або клітинну (активація CD4+ і CD8+ Т-клітин) відповідь на інфекцію COVID-19, хоча гуморальна відповідь була знижена під час терапії анти-CD20 препаратами (найтипівіший представник цієї групи — ритуксимаб), а клітинна — при терапії інгібіторами контрольних точок. У когорті 585 вакцинованих пацієнтів, які отримували вакцини «АстраЗенека» (74%), «Пфайзер»/«Біонтех» (26%) або іншого (<0,5%) типу, 78% пацієнтів, які раніше не хворіли на COVID-19, мали сероконверсію (анти-S IgG антитіла) після введення їх другої дози. Однак активність щодо деяких несприятливих штамів була знижена. Нейтралізуюча активність, особливо щодо певних штамів вірусу, була значно знижена у пацієнтів із гематологічними злоякісними новоутвореннями, але протипухлинне лікування на неї не впливало.

Головуюча на сесії доктор Marina Chiara Garassino зробила висновок, що зібрані на сьогодні дані свідчать: вакцинація захищає велику кількість пацієнтів після введення другої дози, хоча захист від деяких штамів вірусу може бути знижений. Наразі не зрозумілі результати щодо рівня захисту, який надають вакцини при гематологічних злоякісних пухлинах і в пацієнтів, які отримують ХТ. Однак слід зазначити, що профіль безпеки є сприятливим. Необхідно продовжувати наванчання щодо вакцинації онкологічних пацієнтів та осіб, які доглядають за ними, разом із заходами самозахисту.

Незважаючи на складні умови, світова онкологічна спільнота зробила ще один крок уперед, вдосконалюючи методи лікування злоякісних новоутворень. Тішить те, що частина цих успіхів досягнута за активної участі українських онкологів (дослідження IMpower010, KEYNOTE-355). Сподіваємося на ширше залучення нашої країни до розроблення інноваційних методів лікування раку.

ІМБРУВІКА – повернення до життя

84%

зниження ризику прогресування або смерті.¹

97%

пацієнтів, які отримували препарат ІМБРУВІКА в першій лінії терапії ХЛЛ, залишаються живими протягом 30 місяців.²

100%

загальна відповідь на лікування у пацієнтів, які отримали препарат ІМБРУВІКА в другій лінії терапії, в період спостереження 18 місяців.³

5%

пацієнтів припинили терапію препаратом ІМБРУВІКА з причини виникнення небажаних реакцій.⁴

Коротка інструкція для медичного застосування препарату ІМБРУВІКА (IMBRUVICA®)

Склад: діюча речовина: ibrutinib; 1 капсула містить ібрутинібу 140 мг; допоміжні речовини: магнію стеарат, целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, натрію лаурилсульфат, желатин, титану діоксид (Е 171), глазур фармацевтична, заліза оксид чорний (Е 172), спирт бутиловий, спирт ізопропільовий, амонію гідроксид, пропіленгліколь.

Лікарська форма. Капсули. Основні фізико-хімічні властивості: тверді желатинові капсули розміром «0», непрозорі, що складаються з корпусу білого кольору та білої кришечки з написом «ibr 140 mg» чорним чорнилом. Вміст капсул – порошок білого або майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби, інгібітори протеїнкінази. Код АТХ L01X E27.

Клінічні характеристики. Показання. Імбрувіка як монотерапія застосовується для лікування мантийноклітинної лімфому у дорослих пацієнтів з рецидивом або відсутністю відповіді на попереднє лікування. Імбрувіка як монотерапія застосовується для лікування хронічного лімфоцитарного лейкозу у дорослих пацієнтів, які раніше не отримували лікування.

Імбрувіка як монотерапія або у комбінації з бендамустином та ритуксимабом застосовується для лікування хронічного лімфоцитарного лейкозу у дорослих пацієнтів, які отримали щонайменше один курс лікування. Імбрувіка як монотерапія застосовується для лікування макроглобулінемії Вальденстрема у дорослих пацієнтів, які отримали щонайменше один курс лікування, або як терапія першої лінії у пацієнтів, яким не можна проводити хіміоімунотерапію.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої або будь-якої з допоміжних речовин. Одночасне застосування з лікарськими засобами, що містять екстракт звіробію.

Спосіб застосування та дози. Застосування цього лікарського засобу та спостереження за його застосуванням повинен розпочинати тільки лікар з досвідом застосування антинеопластичних препаратів.

Дозування та коригування дози – див. інструкцію для медичного застосування. Препарат Імбрувіка приймають перорально один раз на день, запиваючи склянкою води, приблизно в один і той самий час доби. Капсулу ковтають цілою з водою, не відкриваючи, не розламуючи та не розжовуючи. Не можна запивати капсули грейпфрутовим або апельсиновим соком.

Діти. Безпека та ефективність застосування препарату Імбрувіка дітям (віком до 18 років) не встановлені. Даних немає.

Побічні реакції. Найчастішими побічними реакціями ($\geq 20\%$) були діарея, нейтропенія, кровотечі (наприклад, поява крововиливів на шкірі), м'язово-скелетний біль, нудота, висипання, лихоманка, інфекції верхніх дихальних шляхів. Найчастішими побічними реакціями 3/4 ступеня тяжкості ($\geq 5\%$) були нейтропенія, пневмонія, тромбоцитопенія, фебрильна нейтропенія, анемія.

Термін придатності. 3 роки. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці в недоступному для дітей місці.

Перед призначенням слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування.

Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/14220/01/01, затверджене наказом МОЗ України № 1285 від 01.06.2020 зі змінами, внесеними наказом № 1327 від 02.07.2021.

Текст складено у відповідності з інструкцією для медичного застосування, яку затверджено МОЗ України 02.07.2021.

За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: 01010, м. Київ, вул. Московська, 32/2; тел.: +38 (044) 498-08-88; факс: +38 (044) 498-73-92.

1. Tedeschi A. et al. 495 Results from the international, randomized, phase 3 study of ibrutinib versus chlorambucil in patients 65 years and older with treatment-naïve CLL/SLL (RESONATE-2TM). Abstract and oral presentation presented at the 57th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition. - Orlando, FL. 5-8 Dec., 2015. 2. Byrd J.C. et al. Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. Blood. 2015 Apr. 16; 125(16): 2497–2506. doi: 10.1182/blood-2014-10-606038. 3. Brown J.R. et al. Extended follow-up and impact of high-risk prognostic factors from the phase 3 RESONATE study in patients with previously treated CLL/SLL. Leukemia. 2018 Jan.; 32(1): 83-91. doi: 10.1038/leu.2017.175. 4. Інструкція для медичного застосування препарату ІМБРУВІКА (IMBRUVICA®).



Персоналізована терапія пацієнтів з хронічною лімфоцитарною лейкемією

Із розвитком імуноцитологічних, імуногістохімічних та інших методів молекулярної діагностики значно розширилися терапевтичні можливості лікування онкологічної та онкогематологічної патології, у тому числі хронічної лімфоцитарної лейкемії (ХЛЛ). Визначення деяких факторів ризику дозволяє оптимізувати терапію та обрати ту терапевтичну опцію, яка матиме найбільшу користь для конкретного пацієнта. У рамках XIII науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні підходи до діагностики та лікування лімфопроліферативних захворювань» професор кафедри гематології та трансфузіології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (м. Київ), завідувачка відділення гематології Медичного центру імені Ю.П. Спіженка, доктор медичних наук Тетяна Петрівна Перехрестенко розповіла про можливості та перспективи терапії пацієнтів з ХЛЛ.

— Із появою високотехнологічних таргетних молекул парадигма ведення пацієнтів з ХЛЛ спрямувалася у бік персоналізованого підходу. Після виникнення клінічних проявів хвороби пацієнта ретельно обстежують, зокрема і з застосуванням імуноцитологічних методів. Після встановлення діагнозу та стадіювання хвороби лікар обирає тактику спостереження або терапії. В останньому випадку необхідне проведення молекулярного скринінгу з метою виявлення молекулярних маркерів несприятливого прогнозу хвороби. Далі лікар обирає напрям персоналізованої терапії для конкретного пацієнта (імунохіміотерапія, призначення інгібітору тирозинкінази Брутона, інгібітору BCL-2), яка забезпечить оптимальну ефективність за прийняттого профілю безпеки.

На сьогодні визначено великий перелік прогностичних біомаркерів для ХЛЛ, до яких належать деякі характеристики пацієнтів, біомаркери сироватки крові, маркери проточної цитометрії, цитогенетичні аномалії, біомаркери В-клітинних рецепторів, мутації генів тощо (I. Gonzalez-Gascon-y-Marin et al., 2021; рис.).

Згідно з міжнародними клінічними настановами, у тому числі настановами Національної онкологічної мережі США (NCCN) та Європейського товариства медичної онкології (ESMO), перед лікуванням (у настановах NCCN — і під час лікування) при ХЛЛ необхідно провести оцінку аберації TP53 і мутаційного статусу гена важких ланцюгів імуноглобуліну (*IGHV*).

Соматична гіпермутація *IGHV* є стабільним маркером ХЛЛ. Відсутність мутації *IGHV* та наявність аберації TP53 є маркерами несприятливого прогнозу та поганої відповіді на імунохіміотерапію. Аберація TP53 асоціюється з більш агресивним перебігом хвороби.

Згідно з оновленими клінічними настановами NCCN (2021) щодо ведення пацієнтів з ХЛЛ (незалежно від віку) без Del(17p)/TP53, основними терапевтичними опціями у 1-й лінії є ібрутиніб, або комбінації акалабрутиніб + обінутузумаб, або венетоклак + обінутузумаб, у 2-й лінії — ібрутиніб, або акалабрутиніб, або комбінація венетоклак + ритуксимаб. Також можливе застосування різних

режимів імунохіміотерапії у 1-й та 2-й лінії. У пацієнтів з ХЛЛ та наявною Del(17p)/TP53 у 1-й лінії терапії рекомендовано призначати ібрутиніб, або комбінації акалабрутиніб + обінутузумаб, або венетоклак + обінутузумаб, у 2-й лінії терапії — ібрутиніб, або акалабрутиніб, або комбінацію венетоклак + ритуксимаб, або венетоклак. У пацієнтів з ХЛЛ і Del(17p)/TP53 імунохіміотерапія асоціюється з низьким рівнем відповіді, тому не рекомендована. У клінічних настановах ESMO щодо лікування ХЛЛ пацієнтів розподіляють на три категорії за прогнозом залежно від мутаційного статусу *IGHV*, наявності/відсутності мутації TP53 або Del(17p). Пацієнтам із найбільш несприятливим прогнозом (наявність мутації TP53 або Del(17p)) у 1-й лінії терапії можна запропонувати ібрутиніб або акалабрутиніб, або комбінацію венетоклак + обінутузумаб, або венетоклак, або комбінацію іделалісид + ритуксимаб.

Застосування таргетних молекул дозволяє досягти тривалої стійкої відповіді на терапію у пацієнтів з ХЛЛ.

Так, згідно з фінальним аналізом результатів досліджень Іb/II фази Pivotal та PCYC-1103, спостерігали стійку відповідь на застосування ібрутинібу і його тривалу переносимість у пацієнтів з ХЛЛ протягом періоду спостереження понад 8 років. Розрахункові показники 7-річної виживаності без прогресування (ВБП) становили 83% у пацієнтів, які отримували ібрутиніб у 1-й лінії, та 34% у разі рецидиву/рефрактерності хвороби, а розрахункова 7-річна загальна виживаність (ЗВ) — 84 та 55% відповідно (J.C. Byrd et al., 2020). Також доведена ефективність комбінації венетоклак + обінутузумаб при тривалому спостереженні. При медіані спостереження 52,4 міс розрахункова 4-річна ВБП і ЗВ склали 74,0 та 35,4% відповідно (O. Al-Sawaf et al., 2021).

Наявність факторів несприятливого прогнозу у пацієнтів з ХЛЛ може знижувати ефективність навіть малих таргетних молекул. Однак результати дослідження III фази RESONATE-2 демонструють перевагу ібрутинібу над хлорамбуцилом за ВБП і ЗВ. При медіані спостереження 60 міс 5-річна ВБП складала 70% для ібрутинібу та 12% для хлорамбуцилу (відношення ризиків — ВР — 0;146; 95% довірчий інтервал — ДІ — 0,098-0,218); 5-річна ЗВ — 83 та 68% відповідно (ВР 0,450; 95% ДІ 0,266-0,761). Медіана ВБП у пацієнтів без мутації *IGHV* у групі ібрутинібу не була досягнута, у групі хлорамбуцилу становила 9 міс; у пацієнтів з мутацією *IGHV* при застосуванні ібрутинібу медіана ВБП не була досягнута, у групі хлорамбуцилу дорівнювала 17 міс (J.A. Burger et al., 2019). При порівнянні схем венетоклак + обінутузумаб і хлорамбуцил + обінутузумаб у 1-й лінії терапії пацієнтів з ХЛЛ виявлено перевагу першого режиму. При медіані спостереження 39,6 міс пацієнти, котрі отримували венетоклак + обінутузумаб, мали істотно довшу ВБП порівняно з режимом хлорамбуцил + обінутузумаб: медіана ВБП у групі венетоклак + обінутузумаб не була досягнута, у групі хлорамбуцил + обінутузумаб становила 35,6 міс. Найкращий ефект було отримано у пацієнтів із мутацією *IGHV* (O. Al-Sawaf et al., 2020).

У дослідженні II фази за участю 34 хворих на ХЛЛ і мутацією TP53, які отримували у 1-й лінії терапії ібрутиніб, протягом медіани спостереження 6,5 року 17 (50%) пацієнтів залишалися у дослідженні, у тому числі 6 хворих із повною відповіддю. Шестирічна ВБП складала 61%, 6-річна ЗВ — 79% (I.E. Ahn et al., 2020).

Об'єднаний аналіз даних 4 клінічних досліджень показав тривалу ефективність ібрутинібу у 1-й лінії у пацієнтів з ХЛЛ й абераціями TP53. При медіані спостереження 50 міс медіана ВБП не була досягнута. Через 48 міс ВБП

дорівнювала 79%, а ЗВ — 88%. У 20% випадків причиною припинення терапії стало прогресування хвороби, у 12% — закінчення дослідження, у 10% — небажані явища, у 7% — припинення лікування пацієнтом, у 3% — смерть (J.N. Allan et al., 2020). Що стосується ефективності режиму венетоклак + обінутузумаб, то найбільшу користь від лікування отримували пацієнти з ХЛЛ без аберацій TP53, у хворих із делецією/мутацією TP53 ефективність була дещо нижчою. У пацієнтів з абераціями TP53 режим хлорамбуцил + обінутузумаб неефективний (O. Al-Sawaf et al., 2020).

За результатами аналізу даних за 5 років рандомізованого дослідження III фази MURANO, у якому порівнювали ефективність схеми венетоклак + ритуксимаб зі стандартним режимом бендамустин + ритуксимаб, наявність Del(17p), комплексний геном і відсутність мутації *IGHV* були пов'язані з підвищеним ризиком конверсії мінімальної залишкової хвороби та прогресування захворювання після закінчення лікування (A.P. Kater et al., 2020).

Нещодавно були опубліковані дані, які демонструють вплив тривалого лікування ібрутинібом на циркулюючі імунні клітини у пацієнтів з ХЛЛ. У дослідженні вивчали тривалі імунофенотипові зміни рівнів циркуляції 24 субпопуляцій імунних клітин протягом 4 років безперервного лікування ібрутинібом у 1-й лінії у 31 пацієнта з дослідження RESONATE-2 і порівнювали отримані дані з такими нелікованих здорових донорів того ж віку. Було показано, що застосування ібрутинібу зменшувало кількість злоскісних В-клітин, збільшувало кількість хронічно активованих, виснажених і ефекторних Т-клітин пам'яті, відновлювало популяцію клітин, пов'язаних із протипухлинним імунітетом, постійно підтримувало кількість циркулюючих зрілих природних клітин-кілерів. Крім того, на фоні терапії наївні Т-клітини в основному залишалися в межах діапазону здорових донорів, а імуносупресивні й регуляторні Т-клітини та клітини-супресори мієлоїдного походження нормалізувалися протягом 1-2 років терапії (I.G. Solman et al., 2021).

Восени цього року ібрутиніб був внесений до Орієнтовного переліку життєво необхідних лікарських засобів (WHO Model List of Essential Medicines) для лікування пацієнтів із рефрактерною/рецидивною ХЛЛ.

Незважаючи на високу ефективність нових таргетних молекул, таке лікування не виключає процес клональної еволюції та селекції, що призводить до проліферації клону клітин, резистентних до обраної терапії. Механізми розвитку резистентності для основних типів таргетних молекул встановлено. Тому вкрай важливо проводити моніторинг мутацій, які призводять до резистентності і які можна виявити до клінічного прогресування, та відкоригувати лікування. Наразі тривають дослідження нових таргетних молекул і комбінацій для лікування пацієнтів з ХЛЛ при формуванні у них резистентності до терапії.

Отже, результати останніх досліджень демонструють необхідність персоналізованого підходу до вибору стратегії ведення пацієнтів з ХЛЛ для забезпечення оптимальної ефективності терапії. Важливе значення у реалізації цієї стратегії має визначення факторів ризику. Особливу увагу необхідно приділити факторам несприятливого прогнозу при ХЛЛ — del17p/TP53 та відсутності мутації *IGHV*.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала Ілона Цюпа

CP-274347

3



Рис. Прогностичні біомаркери при ХЛЛ

Школа імунонкології: останні дані клінічних досліджень і досвід застосування імунотерапії при меланомі III стадії

Одним із напрямів сучасної онкології є імунонкологія, що відкрила нові можливості у лікуванні пацієнтів з меланою шкіри, особливо хворих без мутації *BRAF*, у яких обмежене застосування таргетних препаратів. З метою підвищення поінформованості лікарів-онкологів про нові дані клінічних досліджень щодо ефективності та профілю безпеки імунотерапевтичних лікарських засобів було створено Школу імунонкології (проект ImunoHub). У її рамках кожні два тижні протягом пів року будуть розглядатися найактуальніші питання діагностики та лікування найбільш поширених онкологічних захворювань. Перший блок цього проекту розпочався 21 жовтня та був присвячений меланомі III стадії. Провідні спеціалісти у цій сфері поділилися результатами новітніх клінічних досліджень і власним досвідом застосування імунотерапії. Учасники заходу не лише мали змогу поставити запитання провідним експертам онкологічної галузі, а й взяти участь в обговоренні діагнозу та лікування пацієнтів із клінічних випадків.



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 діагностику та лікування меланоми III стадії.

— За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, у 2018 р. у світі зареєстровано 287 723 нових випадки меланоми шкіри. Найвищий рівень захворюваності спостерігався в Австралії та Новій Зеландії. Виживаність пацієнтів із цим захворюванням залежить від його стадії, оскільки 5- та 10-річна виживаність при I стадії меланоми шкіри складає 98 та 95%, при II стадії — 90 та 84%, а при III стадії — 77 та 69% відповідно. Крім того, за 8-ю версією класифікації Американського об'єднаного комітету з раку виділяють такі підстадії меланоми: IIIA, IIIB, IIIC, IIID; пацієнти зі стадією IIID — категорія хворих із найбільш несприятливим прогнозом, які потребують ретельного спостереження та додаткової терапії (J.E. Gershenwald et al., 2017).

За даними Національного канцер-реєстру за 2019-2020 рр., в Україні виявлено 3008 нових випадків меланоми шкіри (з них 13 у дітей), при цьому 877 пацієнтів померли від цього захворювання. У 79% вперше виявлених випадків меланоми шкіри захворювання було діагностовано на I-II стадії, у 5% — на III, у 5% — на IV, а в 11% хворих стадія не була визначена. П'ятирічна виживаність пацієнтів при I-II стадії складає 60-75%, при III — 40%, при IV — 12%. Однак наведені дані слід трактувати з обережністю у зв'язку з тим, що у нашій країні обмежені можливості проведення біопсії сторожового лімфатичного вузла. Це призводить до того, що велика частина пацієнтів з II стадією можуть мати невиявлені мікрометастази, це свідчить про наявність у них III стадії захворювання.

Показники виживаності у світі та Україні відрізняються, що зумовлено низкою причин: недостатнім рівнем професійної підготовки лікарів, низьким рівнем поінформованості населення, виконанням хірургічних втручань без попередньої патоморфологічної верифікації, обмеженою кількістю фахівців-онкодерматопатологів, обмеженими можливостями виконання біопсії сторожового лімфатичного вузла, що призводить до некоректного стадіювання меланоми та не дозволяє призначити необхідне лікування пацієнтам з III стадією захворювання. Крім того, відсутність єдиного погляду на рестадіювання спричиняє спотворення інформації про кількість пацієнтів із III та IV стадіями захворювання, які потребують подальшого лікування. Сьогодні в Україні для лікування меланоми зареєстровано дві комбінації таргетних препаратів і один інгібітор контрольних імунних точок, проте ці лікарські засоби не включені до Національного переліку препаратів, які закуповуються за державний кошт.

Згідно з настановами Європейського товариства медичної онкології (ESMO), Європейської асоціації дерматоонкологів (EADO) та Національної онкологічної мережі США (NCCN), при наявності ознак ураження регіонарних лімфатичних вузлів або транзитних чи сателітних метастазів у пацієнта слід запідозрити III стадію меланоми шкіри та провести комп'ютерну томографію (КТ) і магнітно-резонансну томографію (МРТ) головного мозку. При III стадії захворювання пацієнтам рекомендують проводити молекулярно-генетичне тестування на наявність мутацій *BRAF*. Однак визначати експресію PD-L1 у пацієнтів з меланою шкіри сьогодні немає потреби, оскільки цей показник не впливає на прийняття рішення щодо призначення імунотерапії.

У настановах ESMO, EADO та NCCN також зазначено, що при III стадії меланоми шкіри у пацієнтів з мутацією *BRAF* може бути призначена таргетна терапія (схвалена комбінація дабрафенібу та траметинібу), а також імунотерапія пембролізумабом (*Кітруда*[®]) чи ніволумабом (як варіант). Застосування вемурафенібу, іпіліумабу, інтерферонів пацієнтам з III стадією меланоми не рекомендовано, а променева терапія має певні обмеження щодо рутинного використання у клінічній практиці.

Отже, пацієнтам з мутацією *BRAF* може бути запропонована як таргетна, так і імунна терапія, при цьому її вибір має ґрунтуватися на уподобаннях пацієнта (зручність прийому лікарських засобів), наявності супутньої патології та профілі токсичності препаратів. Пацієнтам без мутацій *BRAF* можна запропонувати тільки імунотерапію.

Вивчення ефективності ад'ювантної терапії пембролізумабом після повної резекції меланоми шкіри III стадії проводилося у клінічному дослідженні EORTC 1325/KEYNOTE-054. У ньому пацієнтів було рандомізовано у дві групи: у 1-й хворі отримували пембролізумаб у дозі 200 мг внутрішньовенно 1 раз на 3 тижні протягом 1 року, у 2-й — плацебо у тому ж режимі. Особливістю цього дослідження є те, що у разі прогресування захворювання при отриманні пацієнтом плацебо йому дозволялося перейти на прийом пембролізумабу. Крім того, якщо у пацієнта, який завершив ад'ювантну терапію, через 6 міс виник рецидив, хворий мав змогу відновити терапію пембролізумабом у тій самій дозі до початку прогресування захворювання або до 2 років.

Результати дослідження KEYNOTE-054 свідчать про переваги пембролізумабу щодо зниження ризику розвитку рецидиву у пацієнтів з III стадією захворювання (3-річна безрецидивна виживаність — БРВ — у групі пембролізумабу складала 63,7%, у групі плацебо — 44,1%; відношення ризиків — ВР — 0,56; 95% довірчий інтервал — ДІ — 0,47-0,68; $p < 0,001$). Переваги пембролізумабу відзначалися й через 3,5 року спостереження: БРВ у групі пембролізумабу становила 59,8%, у групі плацебо — 41,4% (ВР 0,59; 95% ДІ 0,49-0,70; $p < 0,001$; рис. 1).

Застосування препарату *Кітруда*[®] через 3,5 року спостереження сприяло зниженню ризику розвитку віддалених метастазів (3,5-річна виживаність до розвитку віддалених метастазів у групі пембролізумабу складала 65,3%, а у групі плацебо — 49,4%; ВР 0,6; 95% ДІ 0,49-0,73; $p < 0,001$). Крім того, ризик розвитку локорегіонарних і віддалених метастазів через 3,5 року спостереження був нижчим у групі пембролізумабу порівняно з плацебо: 3,5-річна виживаність до розвитку локорегіонарних віддалених метастазів становила 39,5 проти 24,9% (ВР 0,57; 95% ДІ 0,46-0,72; $p < 0,001$), а до розвитку дистальних метастазів — 18,9 проти 14% відповідно (ВР 0,73; 95% ДІ 0,54-1,00; $p = 0,05$).

При аналізі профілю токсичності було встановлено, що кількість побічних ефектів була вищою у групі пембролізумабу та складала 37,7%; у групі плацебо небажані явища виникали у 9% учасників. Побічні явища 3 ступеня та вище при прийомі пембролізумабу відмічалися у 7,7% пацієнтів, плацебо — у 0,6% хворих. Більшість небажаних ефектів були представлені ендокринними порушеннями (дисфункція щитоподібної залози). Крім того, встановлено кореляцію між частотою виникнення імунно-опосередкованих небажаних явищ і відповіддю на пембролізумаб. Тобто у пацієнтів, у яких спостерігався розвиток імунно-опосередкованих небажаних явищ, результати лікування були кращими, ніж у хворих, у котрих такі побічні ефекти не виникали.

Таким чином, результати дослідження EORTC 1325/KEYNOTE-054 свідчать про те, що ад'ювантна терапія пембролізумабом після повної резекції меланоми шкіри III стадії сприяє збільшенню БРВ і виживаності до розвитку віддалених метастазів порівняно з плацебо, в тому числі в підгрупах із наявністю та відсутністю експресії PD-L1 та мутацією *BRAF* (А.М.М. Eggermont et al., 2020).

На цьогорічному конгресі Американського товариства клінічної онкології (ASCO) були представлені результати другої частини дослідження EORTC 1325/KEYNOTE-054, у якій взяли участь 175 хворих (155 пацієнтів підлягали кросоверу — із групи плацебо у зв'язку з прогресуванням захворювання перейшли у групу пембролізумабу, а 20 — речеленджу — відновили лікування після повного курсу пембролізумабу через прогресування захворювання). Трирічна ВБП у групі кросоверу складала 32,2%, а медіана ВБП — 8,5 (95% ДІ 5,7-15,2) міс (рис. 2). Із 20 пацієнтів групи речеленджу контроль захворювання було досягнуто лише у 4 хворих, при цьому 1-річна ВБП складала 40%, а медіана ВБП — 4,1 (95% ДІ 2,6 — не досягнуто) міс (А.М.М. Eggermont et al., 2021).

Результати дослідження EORTC 1325/KEYNOTE-054, отримані після кросоверу, зіставні з такими KEYNOTE-006 (пембролізумаб) та CHECKMATE-067 (ніволумаб), оскільки 3-річна ВБП у цих дослідженнях у середньому складає 32-33%, а частота об'єктивної відповіді — 39-44% (С. Robert et al., 2019).

У 2017 р. були представлені результати метааналізу щодо ефективності застосування ад'ювантної терапії інтерфероном альфа у пацієнтів з меланою високого ризику. Ішлося про те, що використання цього препарату достовірно підвищувало виживаність без подій і загальну виживаність порівняно з пацієнтами, які отримували тільки хірургічне лікування (N.J. Ives et al., 2017). Однак сьогодні як у європейських, так і в американських настановах використання інтерферонів у рутинній практиці не рекомендоване.

На конгресі ASCO-2021 також були представлені результати дослідження S 1404. У ньому порівнювали ефективність пембролізумабу та високодозового інтерферону чи іпіліумабу після повної резекції меланоми шкіри високого ризику. У дослідження включали пацієнтів з III та IV стадією захворювання, які попередньо не отримували імунотерапію. Учасників рандомізували у 2 групи: у 1-й хворі приймали пембролізумаб протягом 1 року після хірургічного лікування, у 2-й — стандартну терапію (високодозовий інтерферон протягом 1 року чи іпіліумаб у дозі 10 мг/кг маси тіла протягом 3 років). Крім того, було проведено стратифікацію пацієнтів з виділенням підгруп IIIA, IIIB, IIIC та IV, а також залежно від експресії PD-L1 (K.F. Grossmann et al., 2021).

У пацієнтів, які отримували пембролізумаб, відмічалось зниження ризику розвитку рецидивів на 26% порівняно зі стандартною терапією (ВР 0,74; 95% ДІ 0,57-0,96; $p < 0,001$). Небажані явища, пов'язані з лікуванням, виникали у 19,5% хворих, що приймали пембролізумаб, у 49,2% — іпіліумаб та у 71,2% — високодозовий інтерферон. Припинили терапію через небажані побічні явища 16,9% пацієнтів групи пембролізумабу, 64,8% хворих, які отримували іпіліумаб, та 24,7% — високодозовий інтерферон.

Показники загальної виживаності в обох групах були практично однаковими, це, на думку дослідників, пов'язано з тим, що 39% учасників, які отримували стандартну терапію, після прогресування захворювання приймали анти-PD-1 препарати, а 6% пацієнтів — анти-PD-1 + CTLA-4 терапію (K.F. Grossmann et al., 2021).

Ефективність і безпека пембролізумабу у стандартній дозі у комбінації з іпіліумабом у зниженій дозі у пацієнтів з поширеною меланою, які раніше не отримували інгібітори контрольних точок, була продемонстрована у клінічному дослідженні KEYNOTE-029. Результати тривалого спостереження (36,8 міс) показали, що частота об'єктивної відповіді складала 62,1% (в тому числі 27,5% — повної відповіді та 34,6% часткової відповіді). Медіана тривалості відповіді, ВБП і 3В не були досягнуті, 36-місячні ВБП та 3В склали 59,1 та 73,4% відповідно. Таким чином, пембролізумаб у стандартній дозі та іпіліумаб у зниженій дозі забезпечували потужну протипухлинну активність, тривалу відповідь

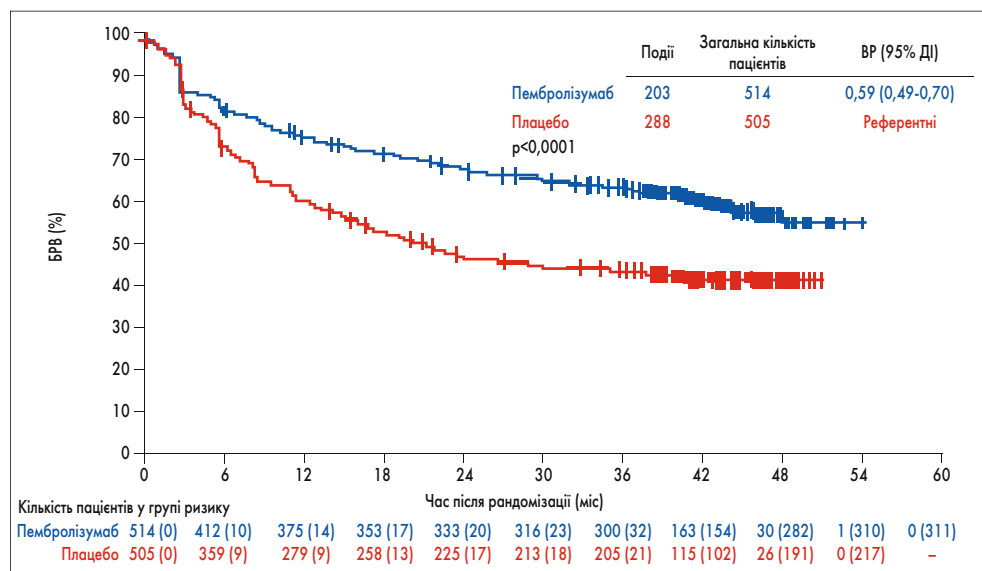


Рис. 1. Оновлені дані щодо БРВ у групі пембролізумабу та плацебо через 3,5 року за кривою виживаності Каплана – Маєра

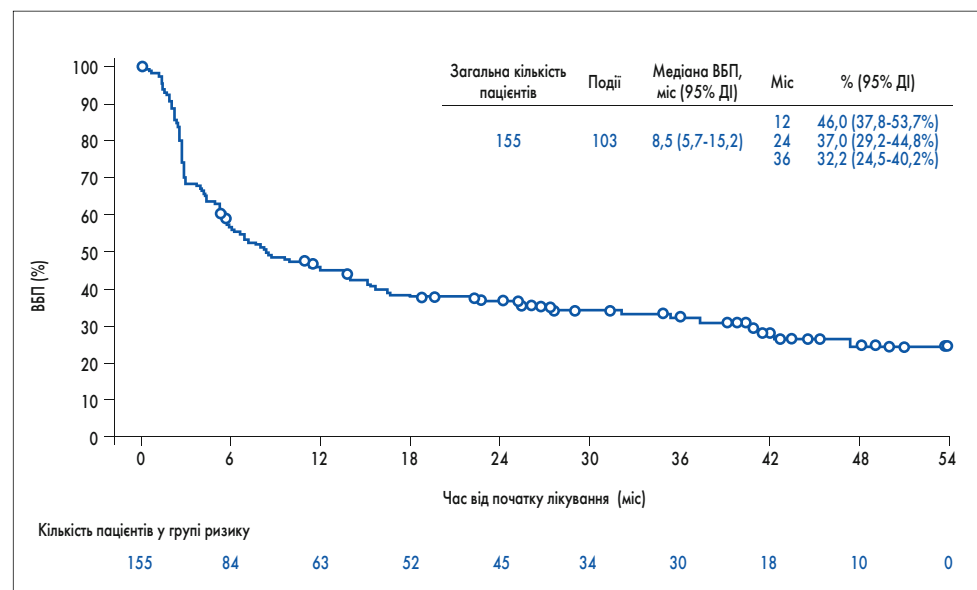


Рис. 2. Трирічна ВР у групі кросоверу при прийомі пембролізумабу

і хороші показники довгострокової виживаності з контрольною токсичністю (M.S. Carlino et al., 2020).

У контексті розгляду можливості імунотерапії у пацієнтів з меланою шкіри III стадії з ураженням лімфатичних вузлів виділено певні ключові вимоги щодо її початку. Зокрема, хворі повинні бути старшими 18 років, мати загальний функціональний статус за ECOG 0-1 та попередньо проведене повне видалення пухлини з дисекцією регіонарних лімфатичних вузлів, незалежно від отримання променевої терапії та статусу *BRAF*.

Таким чином, у лікуванні пацієнтів з III стадією меланою шкіри імунотерапія має важливе значення, оскільки її головною метою є максимальне збільшення безрецидивного періоду та досягнення високої виживаності пацієнтів.



Цікавий клінічний випадок представив онкохірург науково-дослідного відділення пухлин шкіри і м'яких тканин Національного інституту раку (м. Київ), кандидат медичних наук Василь Васильович Остафійчук.

Клінічний випадок

Пацієнтка, 1985 р.н.

При проведенні дерматоскопії ураженої ділянки шкіри пацієнтки було діагностовано меланому, з приводу якої виконано широке висічення пухлини шкіри спини (08.07.2018). Під час патогістологічного дослідження встановлено вузлову форму злоякісної епітеліоїдно-клітинної меланою шкіри, III рівня інвазії за Кларком, товщиною 2,5 мм за Бреслоу без звиразкування. Діагноз: меланома шкіри спини pT3aN0M0, стадія IIa, клінічна група 2.

Після відмови хворої від тактики спостереження у післяопераційний період їй було призначено курс низькодозової терапії інтерфероном- $\alpha 2b$ по 3 млн ОД 3 рази на тиждень протягом 10 міс.

3 червня 2019 р. хвора звернулася до клініки зі скаргами на збільшення лімфатичних вузлів у правій аксиллярній ділянці. При проведенні КТ підтверджено метастазування в аксиллярні лімфатичні вузли справа. 12.07.2019 пацієнтці було проведено аксиллярну лімфодисекцію справа з отриманням патогістологічного висновку. У ньому зазначалося, що у 2 із 6 лімфатичних вузлів були виявлені метастази злоякісної епітеліоїдно-клітинної меланою. Результат тесту на визначення мутації *BRAF* негативний. Діагноз: меланома шкіри спини з метастазуванням в аксиллярні лімфатичні вузли справа, pT3aN2bM0, стадія IIIC, клінічна група 2.

Пацієнтці було запропоновано ад'ювантне лікування пембролізумабом у дозі 200 мг через кожні 3 тижні.

Через тиждень лікування пацієнтка звернулася зі скаргами на пожовтіння склер. При проведенні біохімічного аналізу крові було встановлено підвищення рівня трансаміназ (аспартат- та аланінамінотрансферази) у 2 рази, а через 10 днів (16.09.2019) – у 4 рази. Було запідозрено аутоімунний гепатит, однак результат дослідження на антитіла до мітохондрій (19.09.2019) виявився негативним, тому діагноз не підтвердився.

При проведенні КТ з метою контролю перебігу захворювання (30.10.2019) відмічалася його прогресування, оскільки виявлено вузол 19-20 мм у дельтоподібному м'язі, а в печінці S7 та крайовій зоні S6 – 3 вогнища розмірами до 14 мм. При наявності метастазів у печінці слід рекомендувати проведення МРТ, яка є більш інформативною у цьому

випадку. На МРТ (02.11.2019) встановлено, що печінка не збільшена, з чіткими рівними контурами та наявністю в паренхімі S7 та крайовій зоні S6 вогнищ розмірами 5-20 мм, гіпоінтенсивних у T1-зображенні.

Участь пацієнтки у клінічному дослідженні на той момент була неможливою, тому через 2 тижні хвора продовжила лікування пембролізумабом у дозі 200 мг через кожні 3 тижні. На КТ (26.12.2019) відмічалася наявність вузла 19 мм в дельтоподібному м'язі без істотної динаміки та повне регресування вогнищ у печінці.

Станом на 30.09.2020 хворій було проведено 17 курсів пембролізумабу. На КТ (30.09.2020) відмічалася регресування вузла у дельтоподібному м'язі та повне регресування вогнищ у печінці.

На сьогодні минуло 11 міс після проведеного лікування, прогресування захворювання у пацієнтки не відзначається.

Цей клінічний випадок свідчить про важливе значення індивідуального підходу до проведення імунотерапії та про те, що не варто робити поспішні висновки при отриманні негативної динаміки після першого курсу імунотерапії.



Лікар-дерматопатолог Медичної лабораторії CSD (м. Київ) Антоніна В'ячеславівна Калникова детально ознайомила учасників заходу з особливостями патогістологічного дослідження сторожового лімфатичного вузла.

— Важливе значення у виборі тактики ведення пацієнтів із меланою шкіри належить біопсії та патогістологічному дослідженню сторожового лімфатичного вузла.

Зокрема, це дослідження дає змогу провести більш точне стадіювання та визначити прогноз захворювання, забезпечити контроль розвитку локорегіонарних рецидивів і підвищити виживаність пацієнтів. Відповідальними за виявлення сторожового лімфатичного вузла є лікар-радіолог і хірург-онколог або дерматоонколог, а за визначення наявності чи відсутності ураження лімфатичних вузлів – патогістолог.

При проведенні патоморфологічного стадіювання меланою важливими факторами, які впливають на визначення стадії, є глибина інвазії за Бреслоу та наявність звиразкувань на поверхні шкіри, а при встановленні категорії N – ураження локорегіонарних лімфатичних вузлів, відсутність біля первинної пухлини сателітних, мікросателітних або транзитних метастазів. Сателітні метастази розташовані на відстані до 2 см від первинної пухлини в одному лімфатичному басейні, транзитні – на відстані понад 2 см. Наявність мікросателітних метастазів може виявити тільки патогістолог. Визначення цих категорій має значення для прогнозування подальшого перебігу захворювання.

Показання до проведення біопсії сторожового вузла при меланомі шкіри чітко визначені в останніх настановах NCCN. У них зазначено, що ця процедура не показана, якщо ризик виявлення сторожового лімфатичного вузла складає <5%. До цієї когорти входять пацієнти з клінічною стадією IA, pT1a, глибиною інвазії за Бреслоу менше ніж 0,8 мм, без видимих звиразкувань та обтяжливих факторів. Проведення біопсії сторожового лімфатичного вузла може розглядатися у разі невпевненості стосовно

мікростадіювання пухлини (наприклад, коли клітини пухлини наявні в глибокому краї резекції). Якщо ризик ураження сторожового лімфатичного вузла складає 5-10%, проведення його біопсії також може бути розглянуто. Дослідження слід виконувати пацієнтам із клінічною стадією IB (pT1b, глибина інвазії за Бреслоу менше ніж 0,8 мм зі звиразкуванням або 0,8-1,0 см з/без звиразкування) чи T1a з глибиною інвазії за Бреслоу <0,8 мм і наявністю обтяжливих факторів (наприклад, мітотичного індексу >2 на 1 мм², особливо у молодих пацієнтів, або лімфоваскулярної інвазії).

Інтраопераційну візуалізацію сторожових лімфатичних вузлів можна проводити шляхом використання мічених радіонуклідів технецію (^{99m}Tc), індоціаніду зеленого чи комбінованих методів, однак найчастіше застосовують перший метод.

За відсутності в препаратах вираженого ураження лімфатичних вузлів при первинному огляді проводять імуногістохімічне дослідження для виявлення наявності чи відсутності мікрометастазів. Перед виконанням патогістологічного дослідження необхідно правильно підготувати матеріал для нього. Не можна використовувати заморожені зрізи при дослідженні сторожового лімфатичного вузла, оскільки це знижує можливість виявлення мікрометастазів, що впливає на подальше стадіювання.

У рекомендаціях Європейської організації з вивчення і лікування онкологічних захворювань (EORTC) зазначено, як правильно готувати парафінові блоки з метою мінімізації помилок щодо виявлення мікрометастазів. Товщина тканини лімфатичного вузла у парафіновому блоці не має перевищувати 2 мм. Наступний етап полягає у приготуванні зрізів з парафінових блоків для подальшого фарбування гематоксиліном та еозином й імуногістохімічного дослідження.

З метою проведення імуногістохімічної візуалізації пухлини використовують маркери SOX10, melan A та tyrosinase. SOX10 – транскрипційний фактор, що бере участь у диференціюванні клітин нервового гребеня в меланоциті й шваннівській клітині. Melan A – специфічний цитоплазматичний білок меланоцитів, який бере участь у формуванні меланосом. Tyrosinase – меланоцит, специфічний фермент, який бере участь у синтезі пігменту.

У патогістологічному висновку також має бути вказана локалізація метастазів: субкапсулярна, паренхіматозна, комбінована (паренхіматозна та субкапсулярна), екстенсивна зливна чи екстенсивна мультифокальна. Несприятливою прогностичною ознакою є екстракапсулярне розташування пухлини, тобто її локалізація за межами лімфатичного вузла.

Таким чином, біопсія сторожового лімфатичного вузла з подальшим імуногістохімічним дослідженням має важливе значення у стадіюванні та визначенні прогнозу меланоми.

Наприкінці заходу учасники мали змогу поставити запитання експертам, що дозволило їм отримати відповіді на найбільш важливі питання практичного застосування імунотерапії.

Школа імуноонкології є кроком назустріч підвищенню інформованості лікарів-онкологів щодо особливостей призначення імунотерапії при найпоширеніших онкозахворюваннях, зокрема при меланомі шкіри III стадії.

Підготувала Ірина Неміш





XIV з'їзд онкологів та радіологів України — підбиття підсумків і визначення нових цілей

Онкологічна патологія залишається однією з основних причин смертності у світі, а кількість людей зі злоякісними пухлинами з кожним роком невпинно зростає. Протягом останніх десятиліть науковці та лікарі зробили чимало важливих відкриттів, які допомогли краще зрозуміти етіологію та патогенез пухлин і, відповідно, покращити методи їх діагностики та лікування. Національний інститут раку (НІР) відіграє одну з провідних ролей у тривалій нелегкій боротьбі з онкологічною патологією у нашій країні. У 2020 р. заклад відсвяткував своє сторіччя, але у зв'язку з пандемією COVID-19 всі урочисті заходи з цієї нагоди довелося відкласти. Лише 30 вересня – 2 жовтня цього року в Києві відбувся XIV з'їзд онкологів та радіологів України, присвячений сторіччю НІР. Організаторами стали Міністерство охорони здоров'я України, Національна академія медичних наук, НІР, Національна асоціація онкологів України, Українська спілка онкохірургів, Спілка онкоурологів України, Асоціація онкогематологів України, Асоціація радіологів України, Асоціація гінекологічних онкологів, Українська спілка клінічної онкології, Українське товариство фахівців з ядерної медицини, Українське товариство радіаційних онкологів, Асоціація анестезіологів України, Український доплерівський клуб, Українська асоціація фахівців з ультразвукової діагностики, Українська асоціація цитопатологів. У заході взяли участь понад 200 спікерів з 10 країн світу, а також понад 1500 учасників. XIV з'їзд онкологів та радіологів став однією з наймасштабніших наукових подій 2021 р. в Україні.



Заступниця голови Київської міської державної адміністрації Ганна Вікторівна Старостенко привітала учасників форуму та наголосила, що НІР — це велика гордість для Києва та його жителів, а також подякувала лікарям за їхню невтомну працю в збереженні здоров'я та життя пацієнтів.

Голова ради Київської міської профспілки працівників охорони здоров'я Сергій Анатолійович Кубанський зазначив, що історія розвитку НІР досить непроста, адже 100 років тому інститут формувався в першу чергу як громадська організація. Протягом цього часу він трансформувався у найпотужнішу науково-дослідницьку та лікувально-профілактичну установу, що стала відома далеко за межами нашої країни.

також передав привітання колегам від президента НАН України, академіка Анатолія Глібовича Загороднього.



Виконувач обов'язків директора Національного інституту раку, доктор медичних наук Андрій Федорович Шипко представив доповідь «Національний інститут раку — погляд в майбутнє».

— Наразі в економічно розвинених кра-

їнах смертність від онкологічних захворювань майже в два рази перевищує смертність від серцево-судинної патології. За даними Національного канцер-реєстру за 2021 р., в Україні понад 1 млн хворих на рак. За минулий рік зареєстровано 138 тис. нових випадків раку, з них понад 1500 — у дітей, померли більш ніж 66 тис. осіб. За даними найновіших досліджень прогнозоване зростання смертності від раку під час пандемії COVID-19 становитиме близько 20% (С. Maringe et al., 2021).

Важливе місце в розробленні та дослідженні нових методів лікування, які змогли б змінити цю тенденцію, займає НІР. Заклад був заснований у 1920 р. Зараз у ньому працюють 17 науково-дослідних відділень і лабораторій, 33 клінічних відділення та 600 ліжок для розміщення пацієнтів. Команда НІР — це 13 професорів, 27 докторів медичних наук, 95 кандидатів медичних наук і 12 заслужених лікарів України. Щороку заклад навчає 150 лікарів і медичних сестер, бере участь в організації 50 медичних форумів і конгресів, а також у 52 міжнародних клінічних дослідженнях. Інститут має 19 клінік-партнерів по всьому світу: у США, країнах Євросоюзу, Японії, Південній Кореї та ін. Результати досліджень, які проводяться у НІР, щорічно представлені більш ніж у 200 наукових працях та 50 доповідях на зарубіжних форумах.

Під час відкриття з'їзду В.К. Ляшко, В.О. Зуб та Г.В. Старостенко нагородили працівників НІР подяками за багаторічну сумлінну працю, особисті досягнення у професійній діяльності, високий професіоналізм, відданість справі, активну громадянську позицію та з нагоди сторіччя інституту.



Директор і завідувач відділу моніторингу пухлинного процесу та дизайну терапії Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького Національної академії наук України, академік НАН України, доктор медичних наук, професор Василь Федорович Чехун у своєму вітальному слові наголосив на важливості спільної праці науковців і клініцистів у розробленні нових методик лікування онкологічної патології, привітав НІР зі сторічним ювілеєм та розповів його спільну з Інститутом експериментальної патології, онкології і радіобіології історію. В.Ф. Чехун



Із вітальним словом виступив міністр охорони здоров'я України Віктор Кирилович Ляшко. Він наголосив, що в світі й Україні спостерігається зростання економіки, середньої тривалості життя та старіння населення. Це призводить до того, що зростає кількість неінфекційних захворювань, лідерами серед яких є серцево-судинна й онкологічна патологія.

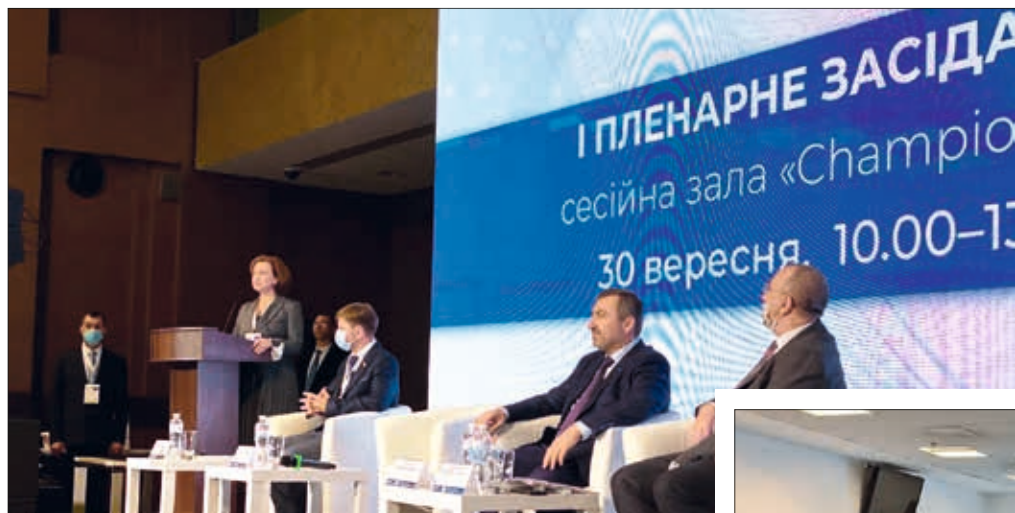
Водночас постійно розробляються нові рекомендації з ведення пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями, вдосконалюються методи їх лікування та діагностики. Тому одним із завдань XIV з'їзду онкологів та радіологів України є розроблення програм із рекомендаціями та маршрутами для онкологічних хворих, які були б адаптовані до сучасних реалій нашої країни та згодом імplementовані на різних рівнях державними органами влади. Без фахової підтримки медиків цього не може зробити жоден чиновник.



Голова підкомітету з питань профілактики та боротьби з онкологічними захворюваннями Комітету Верховної Ради України з питань здоров'я нації, медичної допомоги та медичного страхування, кандидат медичних наук Валерій Олексійович Зуб висловив думку, що проведення з'їзду онкологів та радіологів України — це своєрідне підбиття підсумків попередньої роботи галузі та планування наступних кроків у стратегії її розвитку. Якщо проаналізувати роботу онкологічної галузі в Україні за останні 5 років, то можна побачити істотні позитивні зміни в забезпеченні пацієнтів хіміопрепаратами та збільшенні доступності сучасних методів діагностики та лікування. Це є результатом співпраці МОЗ, комітетів Верховної Ради, лікарів, пацієнтських організацій і всіх, хто дотичний до онкології. Завдяки такій взаємодії вдалося розробити надзвичайно важливий документ — Національну стратегію контролю онкологічних захворювань до 2030 року.

Висловив думку, що проведення з'їзду онкологів та радіологів України — це своєрідне підбиття підсумків попередньої роботи галузі та планування наступних кроків у стратегії її розвитку. Якщо проаналізувати роботу онкологічної галузі в Україні за останні 5 років, то можна побачити істотні позитивні зміни в забезпеченні пацієнтів хіміопрепаратами та збільшенні доступності сучасних методів діагностики та лікування. Це є результатом співпраці МОЗ, комітетів Верховної Ради, лікарів, пацієнтських організацій і всіх, хто дотичний до онкології. Завдяки такій взаємодії вдалося розробити надзвичайно важливий документ — Національну стратегію контролю онкологічних захворювань до 2030 року.





На базі НІР було створено 7 нових технологій виробництва вакцин на основі дендритних клітин і 5 технологій використання цитокін-індукованих лімфоцитів-кілерів для лікування пацієнтів з раком легень, яєчника, молочної залози, нирки, підшлункової залози, кишечника, гліобластоми, меланоми та ін.

В інституті наразі закінчується інвестиційний проект з удосконалення молекулярно-генетичної діагностики онкологічних захворювань, що передбачає «паспортизацію» пухлин, створення реєстру донорів кісткового мозку та включення їх у міжнародні бази, серійне виробництво протипухлинних дендритноклітинних вакцин.

Складовою роботи НІР також є інформаційно-аналітичний супровід діяльності онкологічної служби в Україні. Тут важливу роль відіграє Національний канцер-реєстр, який щорічно створюється інститутом з 1989 р., налічує понад 3 млн онкохворих і допомагає проводити постійний аналіз ефективності роботи онкологічної служби за основними параметрами (охоплення спеціальним лікуванням, морфологічна верифікація, показники летальності до 1 року від встановлення діагнозу, виживаність тощо).

У НІР проводиться лікування найскладніших випадків раку, 180 тис. діагностичних і консультативних маніпуляцій, 25 тис. лікувальних процедур, 9 тис. складних хірургічних втручань на рік, серед них — органозбережні операції, ендопротезування в дітей і дорослих, мікросудинні реконструктивні операції, брахітерапія, лікування радіофармпрепаратами. На базі закладу працює центр аlogenної та аутологічної трансплантації кісткового мозку.

Попереду багато планів розвитку НІР для того, щоб мати змогу врятувати якомога більше життів.



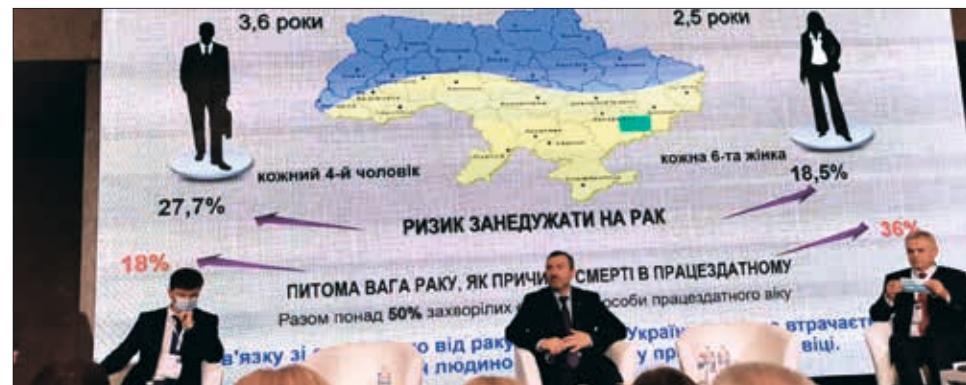
Почесний президент з'їзду, голова Національної асоціації онкологів України, член-кореспондент Національної академії медичних наук України, доктор медичних наук, професор Юрій Васильович Думанський виступив із доповіддю «Онкологія в Україні, вчора і сьогодні».

— В Україні злоякісні новоутворення разом із серцево-судинними захворюваннями спричиняють 13,4% всіх випадків смерті та 25% — інвалідності. Якщо первинну інвалідність внаслідок онкологічної патології станом на 2015 р. встановлено 21 479 особам,

то в 2019-му — 31 804 особам. За даними Національного канцер-реєстру за 2019-2020 рр. було зареєстровано 137 986 нових випадків раку, а також 66 017 померлих від злоякісних новоутворень. Приріст захворюваності за 2000-2019 рр. становив 11,8%. На початок 2021 р. на обліку перебували 1 040 137 хворих. У 2012 р. рак IV стадії було виявлено в 14,4% пацієнтів, а в 2020-му — у 20,5%, охоплено спеціальною медичною допомогою у 2012 р. 68,8% осіб, а у 2020-му — 67,8%, на профоглядах у 2012 р. виявлено 30,6% пухлин, а в 2020-му — 20,8%, прожили менше 1 року в 2012 р. 32,4% хворих, а в 2020-му — 27,1%.

Найвища захворюваність на злоякісні новоутворення за стандартизованим показником на 100 тис. населення спостерігалася в Київській, Чернігівській, Сумській, Кіровоградській областях. Водночас наявний постійний позитивний приріст динаміки захворюваності в Україні протягом останніх 30 років (+26,1%) та негативний за показниками смертності (-15,1%).

Структура онкологічної служби в Україні представлена 29 онкологічними диспансерами, 3 онкологічними лікарнями та НІР. У загальнолікувальній мережі функціонує 536 закладів, які мають онкологічні відділення чи кабінети, 50 закладів з радіологічними (променевої терапії) відділеннями, 821 заклад з ендоскопічними відділеннями (кабінетами), 1271 заклад із кабінетами ультразвукової діагностики, 876 закладів зі спеціальними оглядовими кабінетами. Кількість ліжок для пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями зменшилася і наразі становить 8139. У 2019 р. в онкологічній службі України працювало 1679 лікарів-онкологів, а укомплектованість ними штатних посад в лікувальних закладах становила 78,9%.



Другу сесію розпочала заступниця голови Національної служби здоров'я України Тетяна Олександрівна Бойко доповіддю «Стратегія та бачення розвитку онкологічної допомоги. Лікування пацієнтів з онкозахворюваннями».

— Лікування пацієнтів з онкологічною патологією перебуває в особливому фокусі уваги Національної служби здоров'я України (НСЗУ). Тому в програмі медичних гарантій на 2021 р. на виявлення та лікування онкологічних захворювань передбачено 5 млрд грн. Програма раннього виявлення онкозахворювань включає 6 пакетів пріоритетних амбулаторних послуг: маммографія, гастроскопія, колоноскопія, бронхоскопія, цистоскопія та гістероскопія, а також 3 пакети для лікування пацієнтів: радіологічне лікування та супровід дорослих і дітей з онкологічними захворюваннями у стаціонарних та амбулаторних умовах, хіміотерапія та супровід дорослих і дітей з онкологічними захворюваннями у стаціонарних та амбулаторних умовах, лікування

та супровід дорослих і дітей з гематологічними й онкогематологічними захворюваннями в амбулаторних та стаціонарних умовах. Ці групи послуг, які фінансуються НСЗУ, доступні у 133 медичних закладах. З 1 квітня безоплатну онкологічну допомогу отримали 88 тис. пацієнтів.

Згідно з пакетами пацієнт безкоштовно отримує такі послуги: лабораторні дослідження (патоморфологічне та цитоморфологічне дослідження, дослідження спинномозкової рідини, визначення онкологічних маркерів відповідно до потреб пацієнтів), інструментальні методи дослідження (комп'ютерну, магнітно-резонансну томографію, ультразвукове дослідження та інші), власне терапію, стаціонарне й амбулаторне лікування, надання медичної допомоги в умовах інтенсивної терапії, цілодобове лікарське спостереження та медсестринський догляд, знеболювання препаратом з Національного переліку основних лікарських засобів.

Обстеження для раннього виявлення онкологічних захворювань також виконуються пацієнтам безоплатно. Цей вид допомоги наразі надає 701 медичний заклад. З квітня 2021 р. такими послугами скористалися 228 тис. пацієнтів.

Онкологічна патологія залишається однією з основних причин смерті в усьому світі, незважаючи на значні наукові досягнення в цій галузі, пандемії інфекційних хвороб. Водночас сучасні лікування та діагностика злоякісних новоутворень є дорогими. Тому так важливо створювати державні програми та рекомендації, які допомагали б пацієнтам отримувати доступ до них. Це завдання покладене на науковців і кваліфікованих лікарів, тому такі заходи, як XIV з'їзд онкологів та радіологів України, сприяють не лише обміну досвідом і знаннями, а й розробленню подібних програм. Ще однією важливою метою форуму є аналіз попередньої роботи онкологічної служби в Україні. Адже під час виступів провідних фахівців можна відзначити, на що варто звернути увагу, що відкоригувати у схемах діагностики та лікування, щоб покращити якість надання медичної допомоги пацієнтам.

Підготувала **Роксоляна Денисюк**

Фото з сайтів: <https://vechirniy.kyiv.ua/>;
<https://afsm.com.ua/>;
 Буковинський клінічний онкологічний центр —
<https://www.onco.cv.ua/>;
<https://www.prostata.kiev.ua/>;
<https://www.facebook.com/SOUUpage/>;
<https://esaote.com.ua/>



ВЖЕ ЗАТВЕРДЖЕНО

ТЕРАПІЯ ПЕРШОЇ ЛІНІЇ З ПРИЙОМОМ РАЗ НА ДОБУ
ДЛЯ ALK-ПОЗИТИВНОГО НДКРЛ¹



ALK: кіназа анапластичної лімфоми; НДКРЛ: недрібноклітинний рак легенів
1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу АЛУНБРИГ®

КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ЩОДО МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ АЛУНБРИГ®.

Діюча речовина: brigantiniб; 1 таблетка містить 30 мг або 90 мг, або 180 мг бригадинібу. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні та імуномодуючі засоби. Протипухлинні засоби. Інші неопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Бригадиніб. Код АТХ L01XE43.

ПОКАЗАННЯ: Алунбриг у вигляді монотерапії призначений для лікування дорослих пацієнтів з поширеним недрібноклітинним раком легень (НДКРЛ), позитивним до кінази анапластичної лімфоми (ALK), які раніше не отримували лікування інгібітором ALK. Алунбриг у вигляді монотерапії призначений для лікування дорослих пацієнтів з прогресуючим НДКРЛ, позитивним до ALK, які раніше отримували кризотиніб.

ПРОТИПОКАЗАННЯ. Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, що входять до складу лікарського засобу Алунбриг®. **Побічні реакції.** Найбільш частими побічними реакціями ($\geq 25\%$), зареєстрованими у пацієнтів, які отримували Алунбриг® в рекомендованих дозах, були підвищення рівня АСТ, підвищення рівня КФК, гіперглікемія, підвищення рівня ліпази, гіперінсулінемія, діарея, підвищення рівня АЛТ, підвищення рівня амілази, анемія, нудота, втомлюваність, гіпofосфатемія, зменшення кількості лімфоцитів, кашель, підвищення рівня лужної фосфатази, висип, збільшення активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ), міалгія, головний біль, артеріальна гіпертензія, зменшення кількості лейкоцитів, задишка та блювання. Найбільш частими серйозними побічними реакціями ($> 2\%$), зареєстрованими у пацієнтів, які отримували Алунбриг® у рекомендованих дозах, окрім випадків, пов'язаних із прогресуванням новоутворення, були пневмонія, пневмоніт, задишка та гарячка. Найбільш поширені побічні реакції, зареєстровані у пацієнтів, які отримували Алунбриг® у дозі 180 мг (N = 274): пневмонія, інфекції верхніх дихальних шляхів, анемія, зменшення кількості лімфоцитів, збільшення АЧТЧ, зменшення кількості лейкоцитів, зменшення кількості нейтрофілів, зменшення кількості тромбоцитів, гіперглікемія, гіперінсулінемія, гіпofосфатемія, гіпомагніємія, гіперкаліємія, гіпонатріємія, гіпокаліємія, зниження апетиту, безсоння, головний біль, периферична нейропатія, запаморочення, порушення пам'яті, дисгевзія, зорове порушення, брадикардія, подовження інтервалу QT на електрокардіограмі, тахікардія, прискорене серцебиття, гіпертензія, кашель, задишка, пневмоніт, підвищення рівня ліпази, діарея, підвищення рівня амілази, нудота, блювання, біль у животі, закреп, стоматит, сухість у роті, диспепсія, метеоризм, підвищення рівня АСТ, підвищення рівня АЛТ, підвищення рівня лужної фосфатази, підвищення рівня лактатдегідрогенази в крові, гіпербілірубінемія, висип, свербіж, сухість шкіри, реакція фоточутливості, підвищення рівня КФК в крові, міалгія, артралгія, скелетно-м'язовий біль у грудях, біль у кінцівках, скелетно-м'язова скутість, підвищення рівня креатиніну в крові, втомлюваність, набряки, гарячка, біль у грудях несерцевого походження, дискомфорт у грудях, біль, підвищений рівень холестерину в крові, зменшення маси тіла. **Фармакологічні властивості.** Механізм дії. Алунбриг® є інгібітором тирозинкінази, мішенями якого є кіназа анапластичної лімфоми (ALK), c-ros онкоген 1 (ROS1) та інсуліноподібний рецептор фактору росту 1 (IGF-1R). У дослідженнях in vitro та in vivo бригадиніб інгібував аутофосфорильовання ALK і ALK-опосередковане фосфорильовання низхідного сигнального білка STAT3. В дослідженнях in vitro бригадиніб інгібував проліферацію клітинних ліній, що експресують рекомбінантні білки EML4-ALK і NPM-ALK, і продемонстрував дозозалежне інгібування ксенотрансплантатного росту EML4-ALK-позитивного недрібноклітинного раку легенів (НДКРЛ) у мишей. В дослідженнях in vitro та in vivo бригадиніб інгібував життєздатність клітин, що експресують мутантні форми EML4-ALK, асоційовані з резистентністю до інгібіторів ALK, включаючи G1202R та L1196M. Умови зберігання. Не потребує особливих умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці! **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Такеда Австрія ГмбХ, Австрія / Takeda Austria GmbH, Austria. Р. П. МОЗ України UA/18553/01/01, UA/18553/01/02, UA/18553/01/03 від 22.02.2021 року. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників для публікації в спеціалізованих виданнях, що призначені для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище, або про скаргу на якість препарату, Ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за телефоном (044) 390 0909.

C-APROM/JA/ALUN/001



ONCOLOGY

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

Особливості вибору терапії у пацієнтів з ALK-позитивним недрібноклітинним раком легені залежно від наявності метастазів у головному мозку

Одним із найпоширеніших онкологічних захворювань із високим рівнем смертності є рак легені (РЛ). Проте з розширенням уявлення вчених про особливості пухлини та її молекулярно-генетичні характеристики сьогодні відкриваються нові можливості підвищення ефективності терапії шляхом застосування таргетних препаратів при виявленні відповідних мутацій (*EGFR*, *ALK* та ін.). За підтримки Національної асоціації онкологів України 6 листопада відбулася науково-практична конференція «Досягнення в клінічній онкології в 2021 році: прорив в терапії недрібноклітинного раку легень», у рамках якої обговорювали ефективність і профіль безпеки таргетних препаратів у хворих на недрібноклітинний рак легені.



Завідувач відділення онкоторакальної хірургії ДУ «Республіканський науково-практичний центр онкології і медичної радіології ім. М.М. Александрова» (м. Мінськ, Республіка Білорусь), кандидат медичних наук Павло Євгенович Короткевич виступив із доповіддю «Проблема діагностики і лікування пацієнтів з метастатичним ураженням головного мозку при недрібноклітинному раку легені».

— Проблема смертності від РЛ стоїть дуже гостро як у Республіці Білорусь, так і в інших країнах. Наявність ознак ураження головного мозку, яке може відбуватися первинно чи в результаті прогресування злоякісного процесу, негативно впливає на виживаність пацієнтів. Однак сьогодні виділяють окрему групу хворих, у яких наявна пухлина невеликого розміру без супутнього ураження регіонарних лімфатичних вузлів і з невеликою кількістю метастазів у головному мозку. У разі призначення відповідного лікування у таких пацієнтів можна досягти кращих показників загальної виживаності (ЗВ). При метастатичному ураженні головного мозку виживаність пацієнтів залишається низькою, а результати терапії залежать від кількості метастазів у головному мозку та наявності чи відсутності екстракраніальних метастазів.

Згідно з рекомендаціями Європейського товариства медичної онкології (ESMO) та Національної онкологічної мережі США (NCCN), золотим стандартом діагностики метастатичного ураження головного мозку є магнітно-резонансна томографія (МРТ) з контрастуванням.

Однак у Республіці Білорусь використання цього методу обстеження головного мозку показане лише пацієнтам із дрібноклітинним раком легені та неврологічним дефіцитом.

Важливими факторами, які впливають на час до прогресування захворювання, є обраний метод лікування (радикальний чи паліативний) і стадія захворювання. Сьогодні серед доступних методів лікування пацієнтів з метастазами в головному мозку виділяють хірургічний метод, стереотаксичну радіохірургію/стереотаксичну променеву терапію (SRS/SBRT), опромінення усього головного мозку (WBRT) та застосування лікарських препаратів (таргетної терапії/імунотерапії, хіміотерапії, підтримуючої терапії).

Тактику лікування пацієнтів з метастатичним ураженням головного мозку визначають певні фактори, такі як загальний стан пацієнта (загальний функціональний статус за ECOG 0-2/3-4, індекс Карновського >70/<70), наявність неврологічного дефіциту (за відсутності якого може змінитися етапність лікування), кількість метастазів у головному мозку, їх локалізація, розмір (при солітарному й олігометастатичному процесі перевагу надають хірургічному втручанню/SRS, при множинних метастазах — WBRT), наявність екстракраніальних метастазів, контроль первинного вогнища (при олігометастатичному раку з наявністю 1-5 метастазів у 1-3 органах з технічною можливістю їх лікування показане комплексне лікування за радикальною програмою) та морфологія пухлини (наявність активуючих мутацій, при виявленні яких лікування може бути розпочато з таргетної терапії).

Сьогодні на основі попередньо отриманих даних наукових досліджень все більше розширюються можливості SRS у лікуванні пацієнтів з метастазами у головному мозку. У клінічному дослідженні JLGK0901 у пацієнтів із множинними метастазами у головному мозку з технічною можливістю їх пролікувати усіх учасників дослідження було розподілено залежно від кількості метастазів. До 1-ї групи включили хворих із солітарним метастазом у головному мозку, до 2-ї — з 2-4 метастазами, до 3-ї — з 5-10 метастазами. Вища ЗВ відмічалася у пацієнтів із солітарним метастазом, проте різниці щодо ЗВ у пацієнтів 2-ї та 3-ї груп не виявлено. Автори дослідження зробили висновок про те, що SRS при технічній можливості її застосування можна використовувати у пацієнтів з більшою кількістю метастазів, ніж вважалося раніше (M. Yamamoto et al., 2014).

Активно вивчається і WBRT після хірургії/SRS. M. Kocher та співавт. (2011) встановили, що після SRS чи хірургічного видалення метастазів у головному мозку проведення ад'ювантного WBRT знижує ризик інтракраніального рецидиву, однак не покращує виживаність. Крім того, WBRT спричиняє розвиток когнітивних порушень у пацієнта.

При проведенні власного аналізу ЗВ у пацієнтів із метастатичним ураженням головного мозку було виявлено, що з 16 пацієнтів, у яких застосовували хірургічне втручання/SRS, 3 пацієнти вижили, з 15 хворих, яким виконали WBRT, 2 вижили, а у групі симптоматичного лікування ніхто не вижив. Проте при трактуванні цих результатів слід враховувати той факт, що у групу WBRT входили хворі у стані більшої компенсації, ніж у групу симптоматичного лікування.

Згідно з сучасними рекомендаціями Американського товариства клінічної онкології (ASCO) щодо молекулярно-генетичного дослідження, у 2018 р. були оновлені настанови щодо рутинного тестування пацієнтів (до рутинного визначення мутацій *EGFR*, *ALK* та *ROS1* додано тестування на виявлення *BRAF*). Визначення мутацій *RET*, *ERBB2* (*HER2*), *KRAS*, *MET* показане при попередніх негативних результатах дослідження. Було вказано також, що тестування на виявлення мутацій *BRAF* слід проводити у всіх пацієнтів з аденокарциномою, незалежно від клінічних характеристик.

Молекулярно-генетичне дослідження показане пацієнтам із пухлинами, в яких наявний залозистий компонент, встановлений діагноз недрібноклітинний неплоскоклітинний рак та будь-який НДРЛ з клінічними особливостями, що свідчать про високу можливість мутації (вік молодше 50 років, хворі, які не курили чи мало курили).

При мутації *EGFR* та метастатичному ураженні головного мозку без неврологічного дефіциту рекомендоване призначення осимертинібу без місцевого лікування. У разі неврологічного дефіциту показане хірургічне втручання чи радіохірургія з подальшою терапією осимертинібом. Застосування осимертинібу було більш ефективним, ніж ерлотинібу/гефітинібу (T. Reungwetwattana et al., 2018).

Метастазування у центральну нервову систему (ЦНС) при ALK-позитивному (ALK+) НДРЛ зустрічається часто, зокрема у 35% пацієнтів при первинному діагнозі ALK+ НДРЛ та у 50% пацієнтів після прогресування на тлі прийому кризотинібу (Costa et al., 2011; Guerin et al., 2015).

У дослідженні III фази ALTA-1L у пацієнтів з ALK+ НДРЛ, в якому порівнювали ефективність бригаинібу та кризотинібу у 1-й лінії, було встановлено, що серед усіх пацієнтів з метастазами у головному мозку на початку у групі бригаинібу померли 11 осіб із 40, а у групі кризотинібу — 22 із 41 (відношення ризиків — BR — складало 0,43; 95% довірчий інтервал — ДІ — 0,21-0,89; $p=0,020$). Чотирирічна виживаність у групі бригаинібу становила 71% (95% ДІ 53-83) та 44% (95% ДІ 28-59) у групі кризотинібу (D.R. Camidge et al., 2021).

Таким чином, у хворих із метастатичною аденокарциномою легень, в тому числі з ураженням головного мозку, необхідно проводити молекулярно-генетичне дослідження пухлини, а при виявленні активуючих мутацій розглядати питання про призначення таргетної терапії. Сьогодні в арсеналі онкологів є препарати, які добре проникають через гематоенцефалічний бар'єр і характеризуються високою ефективністю при метастатичному ураженні головного мозку без місцевого лікування.



Керівник відділу клінічних досліджень ДУ «Республіканський науково-практичний центр онкології і медичної радіології ім. М.М. Александрова», кандидат медичних наук Микола Борисович Єрмаков (м. Мінськ, Республіка Білорусь) розповів про особливості організації медичної допомоги онкологічним пацієнтам у Республіці Білорусь та представив цікаві клінічні випадки лікування хворих на ALK+ НДРЛ.

— За даними Білоруського канцер-реєстру за 2009-2018 рр., станом на 2018 р. основною причиною смертності серед чоловіків з приводу злоякісних новоутворень є РЛ. При цьому 5-річна виживаність пацієнтів з РЛ станом на 2013 р. склала 15,4%, а на 2018 р. — 20,4%, що свідчить про збільшення виживаності хворих завдяки появі нових опцій у лікуванні (А.Е. Океанов і др., 2019). Крім того, за сприяння компанії Takeda було впроваджено визначення транслокації гена *ALK* у пацієнтів з аденокарциномою, а також включено 6 пацієнтів у програму розширеного доступу до лікування інгібітором ALK другого покоління бригаинібом у 2018-2019 рр.

До дослідження були залучені пацієнти (50% — жіночої статі), середній вік яких склав 56,7 року. Лікування бригаинібом у 1 пацієнта призначали в 1-й лінії, в інших 5 — після попередньої стандартної хіміотерапії (2 з яких додатково отримували кризотиніб).

Станом на сьогодні 3 пацієнти померли, а інші 3 учасники продовжують приймати препарат. Медіана виживаності без прогресування (ВБП) складала 12,2 міс (95% ДІ 5,39-18,96), медіана ЗВ — 30,4 міс (95% ДІ 22,09-38,63), що є хорошим результатом лікування у хворих на метастатичний НДРЛ. Крім того, у 2 пацієнтів, які отримували попередню терапію кризотинібом (інгібітором тирозинкінази ALK першого покоління), прийом бригаинібу дозволив досягти повторного регресування тривалістю 6 та 12 міс.

Переносимість терапії була задовільною. У процесі лікування в одного пацієнта виникла потреба у зниженні щоденної дози препарату, ще в одного — у тимчасовому припиненні терапії у зв'язку з розвитком пульмоніту.

Клінічний випадок

Пацієнтка Г.І., 53 роки.

З анамнезу життя відомо, що хвора не курить, працює в торгівлі. У РНПЦ онкології пацієнтка звернулася 15.12.2017 зі скаргами на тривалий кашель (більше ніж 5 міс). При проведенні комп'ютерної томографії (КТ) 15.12.2017 встановлено наявність периферичного раку в S6 лівої легені.

Продовження на стор. 36.

Особливості вибору терапії у пацієнтів з ALK-позитивним недрібноклітинним раком легені залежно від наявності метастазів у головному мозку

Продовження. Початок на стор. 35.

Було проведено позитронно-емісійну комп'ютерну томографію (ПЕТ-КТ; 23.01.2018), на якій виявлено метаболічно активне злоякісне новоутворення нижньої частки лівої легені з метастазами в лімфатичних вузлах. Під контролем ендобронхіального ультразвукового дослідження (EBUS) було виконано біопсію надключичного лімфатичного вузла та виявлено фрагменти фіброзної тканини з ростом аденокарциноми легені G2-3. На той момент драйверні мутації у пацієнтки не визначали, оскільки не було можливості надалі призначити відповідні таргетні препарати. Тому хвора почала лікування у рамках клінічного дослідження біоаналога бевацизумабу.

З 01.03.2018 по 07.09.2018 пацієнтці було проведено 6 курсів терапії за схемою карбоплатин + паклітаксел + бевацизумаб із подальшим призначенням ще 4 введень бевацизумабу в монорежимі. Після лікування за даними КТ органів грудної клітки від 26.09.2018 спостерігалася поява нового вогнища в лівій легені.

Протягом жовтня 2018 – березня 2019 р. пацієнтці було проведено 6 курсів цисплатину у поєднанні з пеметрекседом, після чого досягнуто стабілізації процесу до 01.10.2019.

При виконанні КТ (01.10.2019) та порівнянні її результатів з даними від 28.03.2019 спостерігалася незначне погіршення картини у зв'язку зі збільшенням розмірів пухлини в лівій легені з 2,5×5,8 до 3,0×6,2 см та появою зони розпаду до 1,8 см. Також відмічалася невелике збільшення лімфатичних вузлів: найбільші підбронхові лімфатичні вузли збільшилися до 2,8×5,2 см. В іншому картина захворювання залишалася незмінною.

Протягом цього періоду хворій було виконано дослідження на виявлення драйверних мутацій через появу можливості застосування відповідної терапії. Результати дослідження свідчили про наявність ALK-реаранжування у пацієнтки, що дозволило їй 03.10.2019 розпочати прийом бригаінібу, який отримує і сьогодні. При порівнянні результатів контрольної КТ від 03.09.2021 з даними від 14.06.2021 ознак прогресування не відмічалася, картина захворювання залишалася незмінною.

Таким чином, клінічний випадок свідчить про важливе значення анти-ALK терапії при ALK+ НДРЛ, оскільки сьогодні хвора жива та продовжує прийом бригаінібу, що є дуже хорошим результатом лікування.



Онколог, хіміотерапевт Лікарні ізраїльської онкології LISOD (м. Київ) Андрій Вікторович Саулов розповів про оптимальну послідовність терапії у пацієнтів з ALK+ НДРЛ при прогресуванні захворювання під час лікування ALK-інгібіторами.

— При розгляді ALK-інгібіторів особливу увагу слід приділити фармакологічному та біологічному механізмам розвитку резистентності до зазначеної групи лікарських засобів. Фармакологічний механізм відображає власне прогресування раку, викликане недостатньою дією препаратів на цільовий білок (наприклад, недостатнє проникнення в ЦНС), а біологічний — результат еволюції ракових клітин за адекватної дії препарату (D.R. Camidge et al., 2014).

В основі розвитку резистентності до ALK-інгібіторів другого покоління лежить різна кількість вторинних мутацій.

За даними S. Zhang та співавт., (2016), D.-W. Kim та співавт. (2016), бригаініб є панінгібітором нативного *EML4-ALK* з високою активністю порівняно з кризотинібом, церитинібом і алектинібом проти всіх 17 вторинних мутацій *ALK*, включаючи найбільш стійку мутацію G1202R.

При вивченні мутацій *ROS1* і *ALK* було встановлено, що вони мають високий процент ідентичності у зв'язуванні з аденозинтрифосфатом. При цьому пацієнти з мутацією *ROS1+* мають багато спільних характеристик з хворими з мутаціями *ALK+* (більш молодий вік на момент встановлення діагнозу, відсутність в анамнезі даних щодо куріння і невеликий стаж куріння). Проте не всі інгібітори ALK володіють подвійною активністю проти мутацій *ALK* і *ROS1* (K. Bergenthon et al., 2012). У доклінічних дослідженнях було продемонстровано високу ефективність бригаінібу щодо мутацій *ALK*, *ROS* та *EGFR* (S. Zhang et al., 2016).

При виборі ALK-інгібітору з метою лікування НДРЛ в 1-й лінії можна керуватися настановами NCCN (2021). У разі прогресування на тлі застосування кризотинібу подальша тактика ведення хворих залежить від наявності чи відсутності у них симптомів. Якщо у хворого симптоми відсутні, то слід вирішити питання про проведення локальної терапії (SABR або хірургічне втручання) чи продовжити терапію кризотинібом або змінити препарат на інший ALK-інгібітор другого покоління. Якщо у пацієнта наявні симптоми ураження головного мозку, слід розглядати можливість локальної терапії при обмеженій кількості вогнищ (до 3-5).

При наявності у хворого симптомів і множинному системному ураженні органів перевагу слід надати ALK-інгібіторам другого покоління. Проте якщо у пацієнта із множинним системним ураженням відмічалася прогресування при застосуванні алектинібу, бригаінібу чи церитинібу, необхідно призначити лорлатиніб.

Ефективність бригаінібу вивчали у II фазі відкритого багатоцентрового міжнародного дослідження ALTA, критеріями включення в яке були наявність місцево-поширеного чи метастатичного ALK+ НДРЛ при відомих даних про прогресування захворювання на тлі попереднього застосування кризотинібу чи іншої ALK-терапії. Хворих було рандомізовано у 2 групи у співвідношенні 1:1: у 1-й пацієнти отримували бригаініб у дозі 90 мг 1 раз на день, а у 2-й — бригаініб у дозі 180 мг 1 раз на день до прогресування захворювання чи розвитку непереносимої токсичності.

Результати дослідження свідчать про вищу медіану ВБП і ЗВ у групі бригаінібу у дозі 180 мг порівняно з такими у хворих, які отримували препарат у дозі 90 мг: ВБП складала 16,7 міс (95% ДІ 11,6-21,4), а ЗВ — 34,1 міс (95% ДІ 27,7 — не досягнута — НД) при застосуванні бригаінібу у дозі 180 мг проти 9,2 міс (95% ДІ 7,4-12,8) та 29,5 міс (18,2 — НД) при отриманні препарату у дозі 90 мг.

Вища ВБП при метастатичному ураженні ЦНС відмічалася у хворих, які приймали бригаініб у дозі 180 мг, порівняно з пацієнтами, котрі отримували 90 мг препарату: 18,4 (95% ДІ 12,8 — НД) та 15,6 міс (95% ДІ 9,0-18,3) відповідно. Крім того, у пацієнтів, які продовжили лікування бригаінібом після прогресування захворювання, 1-річна ЗВ складала 66%, а в осіб, які припинили терапію бригаінібом, — 31% (R.M. Huber et al., 2018).

При зіставленні ефективності інгібіторів тирозинкінази у 2-й лінії терапії ALK+ НДРЛ було встановлено, що у пацієнтів з ALK+ НДРЛ і резистентністю до кризотинібу прийом бригаінібу може забезпечити подовження ВБП і ЗВ порівняно з церитинібом і подовження ВБП порівняно з алектинібом (K. Reckamp et al., 2019).

Щодо токсичності, то при застосуванні бригаінібу можливий розвиток пульмоніту, гіпертензії та брадикардії, печінкової та ниркової недостатності. Тому у разі виникнення побічних ефектів слід знижувати дозу бригаінібу зі 180 до 90 мг, а за потреби й до 60 мг. При збереженні побічних реакцій після максимально можливої корекції дози лікарський засіб варто відмінити.

Таким чином, незважаючи на усі труднощі терапії пацієнтів із метастазами у головному мозку, впровадження ALK-інгібіторів сприяло підвищенню ефективності лікування цих хворих.



Онколог і хіміотерапевт, завідувачка відділення клінічних і наукових досліджень Лікарні ізраїльської онкології LISOD (м. Київ), кандидат медичних наук Дінара Есенбеківна Риспаєва висвітлює підходи до 1-ї лінії лікування ALK+ НДРЛ.

— Як відомо, частота мутацій *ALK* при НДРЛ є вищою при аденокарциномі, у хворих жіночої статі та осіб, які не курили чи мало курили (T. Li et al., 2013; G. Rachel et al., 2012). У пацієнтів з РЛ часто спостерігається поява метастазів у ЦНС, які нерідко є безсимптомними та можуть бути виявлені під час превентивної МРТ головного мозку, що визначає подальшу виживаність пацієнта. При ALK+ НДРЛ метастази у головному мозку є найчастішою локалізацією прогресування (I. Zhang et al., 2015; D. Rangachari et al., 2015).

Пацієнтам із метастазами у головному мозку сьогодні призначають ALK-інгібітори другого та третього покоління, у деяких випадках — першого покоління. Незважаючи на те що ALK-інгібітор першого покоління кризотиніб у дослідженні PROFILE 1014 продемонстрував зниження ризику прогресування чи смерті порівняно з хіміотерапією, рецидиви в ЦНС неминучі. У 60% пацієнтів під час лікування кризотинібом розвиваються метастази в головному мозку (B.J. Solomon et al., 2014).

При розгляді препаратів другого покоління варто звернути увагу на бригаініб, для якого характерна наявність активної молекули диметилфосфіну, що визначає селективність і фармакокінетичну активність препарату.

У дослідженні III фази ALTA-1L вивчали ефективність бригаінібу порівняно з кризотинібом при ALK+ НДРЛ. До цього клінічного дослідження включали пацієнтів, які попередньо не отримували ALK-інгібітори. Хворих було рандомізовано у групи бригаінібу (у дозі 90 мг протягом 7 днів із подальшим переходом на прийом препарату у дозі 180 мг) та кризотинібу (у дозі 250 мг 2 рази на добу).

ВБП за оцінкою незалежного комітету експертів у засліпленому режимі (BIRC) складала 24,0 міс (95% ДІ 18,5 — НД) у групі бригаінібу та 11,0 міс (95% ДІ 9,2-12,9) у групі кризотинібу (BP 0,49; 95% ДІ 0,35; 0,68; p<0,0001). ВБП за даними дослідників також була вищою у групі бригаінібу. Переваги щодо ВБП за даними дослідників та BIRC відмічалися у групі бригаінібу й за наявності метастазів у головному мозку. При субпопуляційному аналізі було встановлено, що вища виживаність спостерігалася у пацієнтів молодших за 60 років із загальним функціональним статусом за ECOG 0. При оцінюванні впливу препаратів на загальний стан здоров'я/якість життя було з'ясовано, що у хворих, які приймали бригаініб, погіршення загального стану здоров'я наставало пізніше порівняно з пацієнтами, які отримували кризотиніб (D.R. Camidge et al., 2019).

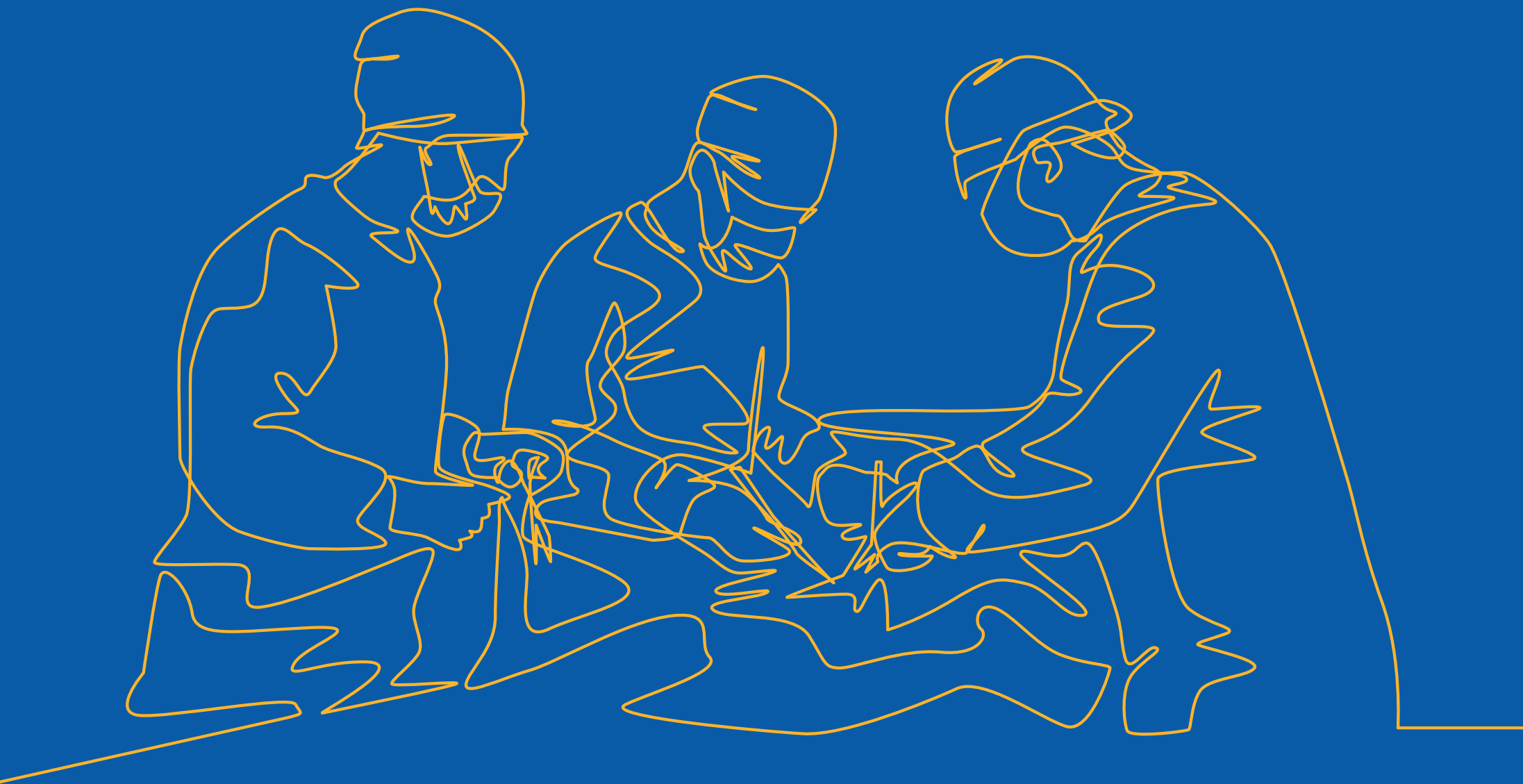
Отже, бригаініб продемонстрував ефективність щодо ВБП і ЗВ, а також щодо покращення загального стану здоров'я пацієнтів порівняно з кризотинібом. Це свідчить про переваги застосування ALK-інгібіторів другого покоління у 1-й лінії лікування НДРЛ.

Таким чином, активне обговорення впровадження в практику ALK-інгібіторів другого покоління, зокрема бригаінібу (Алунбриг), у пацієнтів з ALK+ НДРЛ у рамках науково-практичного заходу свідчить про їх важливе значення у збільшенні тривалості життя пацієнтів при збереженні керованого профілю безпеки.

Підготувала Ірина Неміш

C-APROM-UA/ALUN/0010





Надійний контроль кровотеч до, під час та після операції¹

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ФЕЙБА (FEIBA) 500 ОД., 1000 ОД., 2500 ОД

Склад: діюча речовина: Factor VIII Inhibitor Bypassing Activity; 1 флакон з порошком містить: білок плазми людини з активністю, шунтуючою інгібітори до фактора коагуляції крові людини VIII. Препарат ФЕЙБА містить також фактори II, IX і X, переважно в неактивованій формі, а також активований фактор VII; коагулянтний антиген фактора VIII (F VIII C:Ag) присутній у концентрації до 0,1 Од. на 1 одиницю препарату ФЕЙБА. Препарат може містити слідові кількості факторів калікреїн-кінінової системи. **Допоміжні речовини:** натрію хлорид, натрію цитрат; флакон з розчинником містить воду для ін'єкцій

Лікарська форма. Порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій. Основні фізико-хімічні властивості: порошок або крихка речовина від білого до майже білого або блідо-зеленого кольору.

Фармакотерапевтична група. Фактори згортання крові.
Білки з активністю, шунтуючою інгібітори до фактора VIII.
Код АТХВ02В D03.

Клінічні характеристики. Показання. Лікування кровотеч у пацієнтів з інгібіторними формами гемофілії А. Лікування кровотеч у пацієнтів з інгібіторними формами гемофілії В за відсутності іншого специфічного лікування. Лікування кровотеч у пацієнтів, не хворих на гемофілію з набутими інгібіторами до фактора VIII. Профілактика кровотеч у пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії А, які пережили значну кровотечу або мають високий ризик значної кровотечі. **Протипоказання.** Препарат ФЕЙБА не можна використовувати у таких ситуаціях, якщо існують терапевтичні альтернативи: підвищена чутливість до препарату або будь-яких його компонентів; синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ-синдром); гострий тромбоз або емболія (включаючи інфаркт міокарда).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Адекватні та добре контрольовані дослідження комбінованого або послідовного застосування препарату ФЕЙБА і рекомбінантного фактора VIIa або антифібринолітиків не проводилися. Слід враховувати можливість розвитку тромботичних ускладнень у разі застосування системних антифібринолітиків, таких як транексамінова кислота і амінокапронова кислота, під час лікування препаратом ФЕЙБА. Тому антифібринолітики не слід застосовувати протягом приблизно 6-12 годин після застосування препарату ФЕЙБА. У разі супутнього застосування препарату з рекомбінантним фактором VIIa (rFVIIa) потенційну лікарську взаємодію виключити не можна з огляду на наявні in vitro дані та дані клінічних спостережень.

Спосіб застосування та дози. Лікування потрібно розпочинати під контролем лікаря, який має відповідний досвід лікування подібних розладів коагуляції. **Дозування.** Доза та тривалість лікування залежать від тяжкості порушення гемостазу, локалізації і сили кровотечі, а також клінічного стану хворого.

При виборі дози та частоти введення потрібно керуватися клінічною ефективністю у кожному конкретному випадку індивідуально. Загалом рекомендується вводити препарат ФЕЙБА в дозі 50-100 одиниць на 1 кг маси тіла. При цьому не слід перевищувати разову дозу 100 Од./кг маси тіла і максимальну добову дозу 200 Од./кг маси тіла, окрім випадку, коли тяжкість кровотечі виправдовує

використання вищих доз (див. розділ «Особливості застосування»). Діти. Звіти про випадки захворювання та обмежені дані клінічних випробувань свідчать, що FEIBA можна застосовувати у дітей віком до 6 років. Такий самий режим дозування, як у дорослих, повинен бути пристосований до клінічного стану дитини.

Побічні реакції. Препарат ФЕЙБА може спричинити появу реакцій підвищеної чутливості алергічного типу, що включають кропив'янку, ангіоневротичний набряк, шлунково-кишкові розлади, бронхоспазм і падіння артеріального тиску; ці реакції можуть бути серйозними і системними (наприклад, анафілаксія з кропив'янкою і ангіоневротичним набряком, бронхоспазм і циркуляторний шок). **Категорії частоти:** дуже часті $\geq 1/10$; часті $\geq 1/100$ до $< 1/10$; Часті побічні реакції. Розлади імунної системи (реакція підвищеної чутливості). Розлади нервової системи (головний біль, запаморочення). Судинні розлади (гіпотонія). Ураження шкіри і підшкірної тканини (висип). Повідомлялося також про інші інфузійні реакції, такі як озноб, лихоманка і артеріальна гіпертензія.

Термін придатності. Препарат – 2 роки. Розчинник (вода для ін'єкцій) – 4 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С. Не заморожувати. Зберігати в оригінальній упаковці з метою захисту від світла. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 1 флакону з порошком (по 500 Од., або 1000 Од., або 2500 Од.) у комплекті з 1 флаконом розчинника (вода для ін'єкцій по 20 мл для дозування 500 Од. та 1000 Од. або 50 мл для дозування 2500 Од.) разом з пристосуванням для розведення БАКСДЖЕКТ II Хай Флоу та набором для введення (1 одноразовий шприц, 1 одноразова голка, 1 голка-метелик) у коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Бакстер АГ/Baxter AG. **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.** Індустріштрассе 67,1221 Відень, Австрія/Industriestrasse 67, 1221 Vienna, Austria.

Інформація надана в скороченому вигляді. Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу (Реєстраційне посвідчення №UA/16954/01/01; UA/16954/01/02; UA/16954/01/03 від 20.09.2018

ТОВ «Такеда Україна»,
вул. Солом'янська, 11
БЦ Eleven, 2-й поверх
03110, Київ, Україна
Тел.: +380 44 390 09 09
Факс: +380 44 390 29 29
E-mail: info.ua@takeda.com
Copyright 1995-2019 Takeda Pharmaceutical Company Limited.
Всі права захищені.
C-APROM/UA/FEI/0002

Посилання: 1. Négrier C et al. SURgical interventions with FEIBA (SURF): international registry of surgery in haemophilia patients with inhibitory antibodies. Haemophilia. 2013 May;19(3):e143-50.



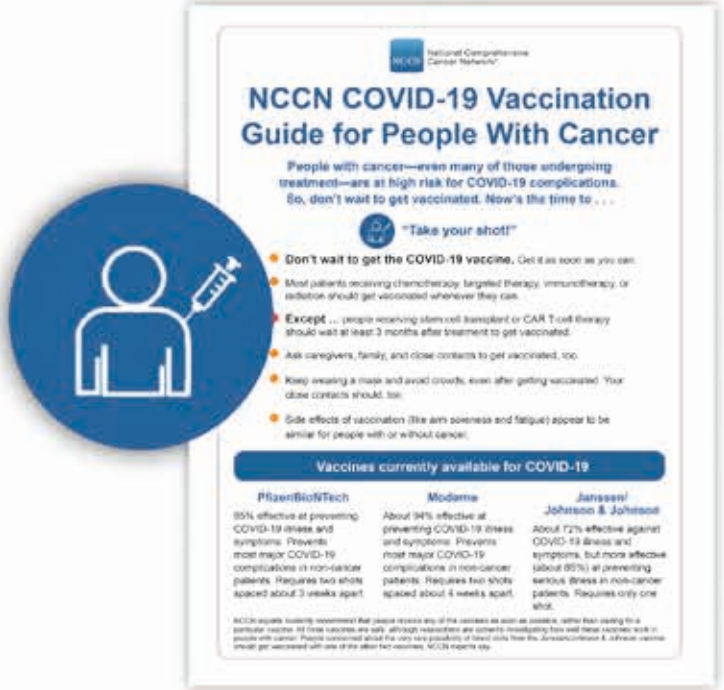
Фейба (Антиінгібіторний коагулянтний комплекс)



Вакцинація онкологічних пацієнтів від COVID-19

За матеріалами клінічних настанов NCCN (версія 4 від 30.08.2021)

Вакцинація населення від COVID-19 – це основний ефективний інструмент, що дозволить подолати пандемію коронавірусної інфекції. Сьогодні у світі високими темпами поширюються неперевірені, неправдиві гіпотези, що можуть стримувати людей отримувати свою дозу вакцини та захиститися від інфекції. На жаль, інформаційна токсичність може впливати і на медичних працівників, наслідком чого стає прийняття необґрунтованих рішень щодо відкладання/заборони щеплення конкретних осіб. Для уникнення таких сценаріїв важливо поширювати серед пацієнтів, медичних працівників актуальну інформацію про особливості вакцинації різних категорій населення, клінічні настанови авторитетних міжнародних фахових організацій. На порталі Міністерства охорони здоров'я України доступний перелік медичних протипоказань і застережень, за якими надаються протипоказання до вакцинації від COVID-19. Пацієнти з онкопатологією мають вищий ризик тяжкого перебігу COVID-19 та розвитку ускладнень, тому вони належать до пріоритетної групи вакцинації. В одному з попередніх номерів ми публікували огляд посібника для пацієнтів Національної онкологічної мережі США (NCCN) щодо вакцинації від COVID-19. Нещодавно були оприлюднені клінічні настанови з вакцинації від COVID-19 для лікарів, у яких представлені конкретні рекомендації й роз'яснення щодо вакцинації при різних типах раку та варіантах лікування, а також щодо введення третьої дози вакцини. Пропонуємо огляд основних розділів настанов.



Рекомендації Консультативного комітету NCCN® з вакцинації від COVID-19

- Пацієнти з активною формою раку та ті, хто отримує лікування, повинні мати пріоритет щодо вакцинації та бути імунізовані, коли їм стане доступна будь-яка вакцина, дозволена для використання Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA).
- Імунізація рекомендована всім пацієнтам, які отримують активну терапію, оскільки з'являються дані про ефективність вакцинації у цих осіб.
- Причини відкладання вакцинації в онкохворих можуть бути такими ж, як у загальній популяції (наприклад, нещодавнє зараження COVID-19), а також специфічними для раку. З метою підвищення ефективності щеплення його слід відкласти щонайменше на 3 міс пацієнтам після трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК) або клітинної терапії (наприклад, після CAR-T-клітинної терапії; табл.).
- Особи, які доглядають за онкохворим, а також проживають або мають близький контакт із хворим на рак, за можливості мають бути імунізовані.
- Комітет підтримує використання будь-якої з наявних схвалених FDA або Органом зі схвалення засобів для екстреного застосування FDA (EUA) вакцин (Pfizer/BioNTech, мРНК-вакцина BNT162b2; Moderna, вакцина mRNA-1273 SARS-CoV-2 та Janssen/Johnson & Johnson, векторна вакцина Ad26.COV2) у пацієнтів, які є кандидатами на вакцинацію.
- Комітет підтримує мандати для медичних працівників, які потребують вакцинації.

Рекомендації щодо введення третьої дози вакцини проти COVID-19

FDA опублікувало оновлення дозволу на екстрене використання (EUA) для мРНК-вакцин Pfizer/BioNTech (Comirnaty®) та Moderna щодо можливості введення додаткової дози після початкової серії 2 доз для пацієнтів із помірним або тяжким імунodefіцитом. Це стосується лише мРНК-вакцин проти COVID-19, даних щодо введення додаткової дози вакцини проти COVID-19 Janssen/Johnson & Johnson недостатньо. Останнє оновлення EUA базується на нових накопичених даних про те, що в пацієнтів з ослабленим імунітетом може мати місце порушення імунної відповіді на вакцинацію.

Нещодавно CDC рекомендували введення третьої додаткової дози пацієнтам з помірним або тяжким імунodefіцитом, до яких належать особи:

- котрим нещодавно проводилося активне протипухлинне лікування з приводу раку чи онкогематологічної патології;
- яким була виконана трансплантація органа з подальшою імуносупресивною терапією;
- після ТГСК, яка була виконана щонайменше протягом останніх 2 років, або особи, які отримують імуносупресивну терапію;
- із помірним або тяжким імунodefіцитом (наприклад, синдроми Ді Джорджа, Віскотта – Олдрича);
- із запущеною або нелікованою ВІЛ-інфекцією;
- які отримують активну терапію високими дозами кортикостероїдів чи іншу терапію, що може пригнічувати імунну систему.

Комітет NCCN з вакцинації від COVID-19 повністю підтримує введення третьої дози вакцини пацієнтам з ослабленим імунітетом. Нижче наведені консенсусні рекомендації щодо надання пріоритету введення третьої дози серед пацієнтів онкологічного профілю.

Таблиця. Рекомендації щодо вакцинації проти COVID-19 онкохворих*

Характеристики пацієнтів (лікування/тип раку)	Терміни вакцинації**
ТГСК/клітинна терапія - алогенна ТГСК - аутологічна ТГСК - клітинна терапія (CAR-T-клітинна терапія)	Щонайменше через 3 міс після ТГСК/клітинної терапії ^{1,2}
Онкогематологічна патологія - пацієнти, що отримують інтенсивну цитотоксичну терапію (наприклад, індукційні схеми на основі цитарабіну/антрациклінів з приводу гострого мієлоїдного лейкозу) - недостатність кісткового мозку внаслідок захворювання та/або терапії з очікуваним обмеженням чи відсутнім відновленням - тривала підтримувальна терапія (наприклад, таргетна терапія з приводу хронічного лімфолейкозу або мієлопроліферативних неоплазій)	Відкласти до відновлення абсолютного числа нейтрофілів (ANC) ³ Коли вакцина буде доступною Коли вакцина буде доступною ³
Солідний рак - пацієнти, що отримують цитотоксичну терапію - пацієнти, які отримують таргетну терапію - пацієнти, які отримують інгібітори контрольних точок або іншу імунотерапію - пацієнти, які отримують променеву терапію - пацієнти, яким проводилося хірургічне лікування	Коли вакцина буде доступною ^{3,4} Коли вакцина буде доступною ⁵ Коли вакцина буде доступною Через кілька днів після операції ⁶
Особи, які доглядають/проживають з онкохворим, близькі	Будь-який період, коли можна ввести вакцину ⁷

* мРНК-вакцина Pfizer/BioNTech схвалена FDA для осіб ≥16 років, EUA – для осіб 12-15 років; вакцини Moderna та Janssen/Johnson & Johnson схвалені згідно з EUA для осіб ≥18 років.

** Вакцини проти COVID-19 та інші вакцини тепер можна вводити без часових обмежень. Це включає одночасне введення вакцини проти COVID-19 та інших вакцин в один день, а також сумісне введення протягом 14 днів. У рідкісних випадках умови клінічних досліджень (наприклад, протипухлинних вакцин) можуть виключати або вимагати зміни стандартних термінів введення вакцини, зокрема вакцини проти COVID-19. Це слід обговорити з авторами клінічних досліджень, щоб упевнитися, що вакцинація проти COVID-19 буде проведена якомога раніше.

Рекомендації Центрів з контролю та профілактики захворювань США (CDC) щодо термінів вакцинації після перенесеного COVID-19: після закінчення терміну ізоляції – ≥20 днів для хворих на рак; застосування моноклональних антитіл після SARS-CoV-2 або реконвалесцентної плазми SARS-CoV-2 – через 90 днів.

¹ Очікується, що хвороба трансплантат проти хазяїна (ХТПХ) та імуносупресивні схеми лікування ХТПХ (наприклад, системні кортикостероїди й таргетні засоби) пригнічують імунну відповідь на вакцинацію. Можна розглянути відкладення вакцинації до зниження інтенсивності імуносупресивної терапії та/або отримання результатів імунофенотипування Т-клітинного та В-клітинного імунітету.

² Пацієнти, які отримують підтримуючу терапію (наприклад, ритуксимаб, інгібітори тирозинкінази бруттона, інгібітори янус-кінази), можуть мати ослаблену відповідь на щеплення (див. нижче).

³ Комітет визнає, що гранулоцитопенія сама по собі не має істотного впливу на імунну відповідь на вакцинацію. В умовах глибокої імуносупресії в онкогематологічних хворих цей показник використовується як сурогатний маркер відновлення адекватної імункомпетентності для відповіді на вакцинацію та достатнього рівня тромбоцитів для уникнення ускладнень у вигляді кровотечі під час внутрішньом'язового введення. Однак цей показник не визначає терміни проведення вакцинації у пацієнтів із солідними пухлинами через короткі періоди нейтропенії.

⁴ У пацієнтів, які отримують хіміотерапію, оптимальні терміни вакцинації щодо циклів хіміотерапії не відомі. Враховуючи різноманітність конкретних схем та інтервалів між циклами, неможливо сказати, чи буде імунізація ефективнішою, якщо її проводити під час хіміотерапії порівняно з середньою циклу, коли рівень лейкоцитів може бути найнижчим. У разі відсутності даних рекомендовано зробити щеплення при першій можливості.

⁵ Може існувати теоретичний ризик загострення побічних явищ з боку імунної системи у пацієнтів, які отримують інгібітори імунних контрольних точок, але попередні дані поки що не продемонстрували такого ефекту. Немає даних про терміни введення вакцини. Тому для зручності та зменшення частоти відвідувань лікувальних закладів можна розглянути опцію введення вакцини в день імунотерапії.

⁶ Основна причина уникнення вакцинації в періопераційний період полягає в тому, щоб правильно інтерпретувати появу симптомів (наприклад, лихоманки) та пов'язати їх з операцією або вакцинацією. При складних операціях (наприклад, спленектомії або інших втручаннях, які можуть призвести до імуносупресії) хірурги можуть рекомендувати відтермінування вакцинації на довший час (±2 тижні) після операції.

⁷ Навіть якщо близькі особи вакциновані, необхідно продовжувати носити маски, дотримуватися рекомендацій щодо соціального дистанціювання та інших рекомендацій CDC щодо запобігання поширенню COVID-19.

Солідні пухлини. Рекомендоване введення третьої дози вакцини пацієнтам, які отримують протиракове лікування, протягом 1 року після введення попередніх доз. Незважаючи на те що різні види лікування раку чинять різний вплив на імунну систему, ця рекомендація стосується всіх видів терапії. Зазначений перелік включає (проте не обмежується) хіміотерапію, імунотерапію, таргетну, гормональну терапію, хірургічне лікування, променеву терапію, а також методи, які досліджуються. Ці критерії не застосовуються до немеланомного раку шкіри або поверхневих уражень слизової оболонки, при яких використовують винятково місцеву терапію. До пріоритетної категорії щодо введення третьої дози належать пацієнти з уперше виявленим раком або рецидивом хвороби, які будуть отримувати протиракове лікування.

Гемобластози. Пацієнтам з активним перебігом злоякісного онкогематологічного захворювання (ліфома Ходжкіна та неходжкінські лімфоми, хронічний лімфолейкоз, множинна міелома, мієлодиспластичний синдром, хронічні мієлопроліферативні неоплазії) рекомендоване введення третьої дози вакцини незалежно від того, чи отримує пацієнт лікування. Ця рекомендація ґрунтується на тому, що хворі на гемобластози мають високий ризик поганої серологічної відповіді на вакцинацію через імунодефіцит унаслідок хвороби або проведеної терапії (наприклад, анти-CD20-антитіла, інгібітори тирозинкінази Брутона).

ТГСК і клітинна терапія. Третя доза вакцини рекомендована усім пацієнтам після ТГСК або клітинної терапії (наприклад, CAR-T-клітинної терапії), до пріоритетної групи належать особи, у яких минуло ≤ 2 років після процедури. Третя доза вакцини рекомендована всім реципієнтам алогенної ТГСК, які отримують імуносупресивну терапію чи мають в анамнезі ХТПХ, незалежно від терміну проведення трансплантації.

Рак та інші імуносупресивні стани. Третя доза вакцини рекомендована пацієнтам онкологічного профілю, які мають інші супутні імунодефіцитні стани, такі як ВІЛ-інфекція або аутоімунні захворювання. Крім того, пріоритетною групою щодо вакцинації третьою дозою є хворі на рак, які отримують системну терапію кортикостероїдами або іншу імуносупресивну терапію окремо від протиракового лікування.

Терміни введення третьої дози

CDC рекомендують вводити додаткову дозу мРНК-вакцини проти COVID-19 принаймні через чотири тижні після застосування другої дози вакцини Pfizer/BioNTech або Moderna. Для осіб, які отримали серію вакцин Pfizer/BioNTech або Moderna, за можливості слід використовувати третю дозу тієї самої вакцини. Якщо та сама мРНК-вакцина недоступна для введення третьої дози, можна застосовувати будь-яку мРНК-вакцину проти COVID-19. Наразі друга доза вакцини Janssen/Johnson & Johnson не рекомендована та не підпадає під дію останнього оновлення EUA.

- Визначення титру антитіл для прийняття рішення щодо введення третьої дози вакцини (поза клінічним дослідженням) не рекомендовано.
- Відбір пацієнтів щодо введення третьої дози вакцини слід здійснювати на основі типу раку, виду терапії

та наявності іншого імуноскопрометованого стану.

- Пацієнти, які перенесли COVID-19, після отримання стандартного режиму вакцинації також мають отримати третю дозу вакцини (через >28 днів після завершення серії 2 вакцин та задокументованої елімінації вірусу SARS-CoV-2).

Профілактика інфекції окрім третьої дози вакцини

Незважаючи на наявність попередніх даних щодо підвищення титру антитіл після введення третьої дози вакцини проти COVID-19 у пацієнтів з ослабленим імунітетом, хворі на рак залишаються в групі підвищеного ризику зараження COVID-19 та розвитку пов'язаних із ним ускладнень. Відповідь на вакцину, навіть при застосуванні додаткової дози, може бути недостатньою для запобігання інфекції. Тому, незважаючи на отримання третьої дози, пацієнти мають продовжувати носити маску в громадських місцях (особливо в приміщеннях), уникати скупчень людей і великих громадських заходів. Для запобігання передачі інфекції також важливо обмежити контакт з особами поза домом, особливо в приміщеннях/середовищах із поганою вентиляцією. Оскільки передача вірусу може відбуватися навіть вакцинованим людям, за можливості хворі на рак повинні обмежити взаємодії із невакцинованими особами без застосування масок.

Пріоритетність у разі порушеного постачання вакцин

Наведені вище рекомендації щодо введення третьої дози вакцини стосуються умов достатнього забезпечення вакцинами, що мало місце у більшості регіонів США. У разі обмеженого доступу до вакцини для окремих онкологічних центрів та онкологів виникне потреба в наданні пріоритету тим пацієнтам, які мають найслабшу відповідь на введення попередніх двох доз, а саме:

- які перенесли ТГСК або клітинну терапію;
- з гемобластомами або отримують активну терапію;
- із солідним раком, які отримують активну внутрішньовенну хіміотерапію.

Безпека й ефективність вакцин проти COVID-19 в онкологічних хворих

Онкологічних пацієнтів слід інформувати про те, що крім доведеної ефективності та безпеки вакцин проти COVID-19 з'являються дані про їх ефективність в осіб з імуносупресією. Відомості про імуногенність вакцин у більшості випадків обмежені вимірюванням поствакцинального титру антитіл до вірусного спайкового білка. Тим часом ранні дані свідчать про слабшу відповідь антитіл у пацієнтів із солідними пухлинами та гемобластомами, особливо в осіб, які отримують активне лікування. Дані, що стосуються інших імуносупресивних станів, підтверджують обмежену відповідь антитіл. Імунна відповідь особливо слабка у пацієнтів з гемобластомами, включаючи хворих, що приймають анти-CD20 моноклональні антитіла. Титр антитіл є сурогатним маркером захисної функції вакцини, тому його слід трактувати з обережністю.

Важливо зазначити, що статистичні дані щодо рівнів захворюваності, госпіталізації та смертності від COVID-19

серед повністю вакцинованих онкологічних хворих невідомі. Тому усі хворі на рак мають бути проінформовані про важливість дотримання решти рекомендацій з профілактики інфекції після вакцинації. Слід настійно заохочувати до вакцинації осіб, які доглядають за онкохворими, а також осіб, які проживають/мають тісний контакт з онкохворими.

Наразі відсутні повідомлення щодо профілю безпеки, що вказували б на небажані явища конкретно у пацієнтів з раком, які отримують наявні вакцини проти COVID-19. Сучасні мРНК-вакцини проти SARS-CoV-2 (наприклад, Pfizer/BioNTech, Moderna) не містять живого вірусу та не становлять безпосереднього ризику для безпеки пацієнтів із ослабленим імунітетом. Однодозова векторна вакцина (AdV-type 26 Janssen/Johnson & Johnson) безпечна для застосування в осіб з імуносупресією. Усі три вакцини є безпечними для загальної популяції, однак біль у руці, втома, лихоманка і головний біль після вакцинації не є рідкістю.

Поствакцинальний тромбоз. Введення однодозової векторної вакцини (AdV-type 26 Janssen/Johnson & Johnson) асоційоване із надзвичайно рідкісним ризиком розвитку тромбозу та низьким рівнем тромбоцитів після вакцинації (тромбоз із синдромом тромбоцитопенії – ТТС). Подібні ефекти були виявлені у вакцини AstraZeneca (AdV-type 26). Механізм виникнення ТТС до кінця не вивчений. На сьогодні відсутні дані, які підтверджували б зв'язок між ТТС й онкопатологією, але пацієнтам, які мають в анамнезі гепарин-індуковану тромбоцитопенію та/або тромбоз, слід порадити іншу вакцину.

Поствакцинальна лімфаденопатія та візуалізаційні методи діагностики в онкологічних хворих. Повідомляється, що у 16% пацієнтів після введення мРНК-вакцин Pfizer/BioNTech, Moderna має місце реактивна лімфаденопатія. Що стосується векторної вакцини AdV-type 26 (Janssen/Johnson & Johnson), то на сьогодні відсутні повідомлення про такий побічний ефект. З метою уникнення проведення необґрунтованої біопсії були опубліковані кілька рекомендацій щодо застосування візуалізаційних методів діагностики. Для того щоб радіологи володіли клінічно важливою інформацією та могли точно інтерпретувати результати дослідження, дані про вакцинацію хворого мають бути внесені до історії хвороби. Згідно з рекомендаціями Товариства візуалізаційної діагностики молочної залози, слід розглянути можливість проведення скринінгового візуалізаційного обстеження молочних залоз через 4–6 тижнів після завершення вакцинації проти COVID-19. Однобічна лімфаденопатія, виявлена за допомогою комп'ютерної томографії органів грудної клітки, ймовірно, може бути реактивною на тлі вакцинації, якщо вона не триває довше 6 тижнів після введення другої дози вакцини.

Враховуючи наявні дані, рекомендовано перенести застосування візуалізаційних методів діагностики на період через 4–6 тижнів після вакцинації, якщо це не буде мати поганих наслідків для пацієнта. У пацієнтів, яким не можна відкласти візуалізаційне обстеження у зв'язку з вакцинацією, лікарі-онкологи та радіологи повинні уважно врахувати клінічний контекст під час інтерпретації їх результатів. Пацієнтам із раком молочної залози в анамнезі за можливості вакцину слід вводити в контралатеральну руку.

Поствакцинальна профілактика інфекції

Комітет NCCN наполегливо рекомендує продовжувати пильне спостереження за пацієнтами після вакцинації. Оскільки онкохворі мають підвищений ризик розвитку ускладнень COVID-19 і можуть мати менший захист від доступних вакцин, вони мають продовжувати носити маски, дотримуватися соціальної дистанції, уникати скупчень людей і дотримуватися інших рекомендацій для запобігання COVID-19. Заходи, спрямовані на захист онкологічного пацієнта, мають поширюватися на членів сім'ї пацієнта, осіб, які проживають та/або доглядають за ним. Впровадження цілеспрямованого підходу до вакцинації близьких осіб додає впевненості у меншому ризику інфікування SARS-CoV-2 хворого на рак. Ці стратегії профілактики слід продовжувати, навіть якщо пацієнти отримують рекомендовану третю дозу мРНК-вакцини.

Вигілення пріоритетних груп серед онкологічних хворих в умовах обмеженого доступу до вакцини

Доступність вакцин проти COVID-19 у різних регіонах світу відрізняється. Існують обмеження щодо можливості ефективної вакцинації великої кількості населення (наприклад, сільські або міські громади). Ці реалії все ще можуть вимагати визначення порядку пріоритетних груп, за якими пацієнтам із раком пропонуватимуть імунізацію. У ситуації дефіциту вакцин слід враховувати фактори ризику захворюваності та смертності, пов'язаної з COVID-19 (наприклад, похилий вік, хронічні захворювання легень, серцево-судинні захворювання) та специфічні для раку фактори. Пацієнти з активною формою раку або хворі, які отримують активну терапію, повинні мати пріоритет над тими, хто закінчив терапію, і тими, хто не має ознак захворювання. Комітет не може видавати рекомендації щодо визначення пріоритетів на основі хіміотерапії, хірургічного втручання, променевої, таргетної терапії чи імунотерапії; проте пацієнти без активного раку, які отримують лише гормональну терапію, мають менший пріоритет.

При розгляді різноманітної популяції пацієнтів із різними супутніми захворюваннями, демографічними та соціальними факторами, які, як відомо, підвищують ризик зараження, захворюваності та/або смертності від COVID-19, складно визначити пріоритетні групи для вакцинації. Подальші вказівки можуть бути корисними для розроблення локальних настанов і прийняття рішення*.

1. Слід надати перевагу у вакцинації пацієнтам з активним раком, які отримують лікування (у тому числі гемопоетичну та клітинну терапію), хворим, яким планується розпочати лікування або через <6 міс після лікування, за винятком тих, хто одержує тільки гормональну терапію.

2. Варто взяти до уваги додаткові фактори ризику для таких пацієнтів, включаючи (але не обмежуючись ними) інші чинники, пов'язані з несприятливими перебігом COVID-19:

- похилий вік (≥ 65 років);
- коморбідна патологія (хронічні легеневі, серцево-судинні захворювання, хронічні захворювання нирок);
- соціальні та демографічні фактори (бідність, обмежений доступ до медичної допомоги тощо).

* Поточні рекомендації щодо вакцинації та настанови щодо визначення пріоритетних груп будуть регулярно оновлюватися в міру доступності нових даних. Існують важливі прогалини в знаннях щодо імуногенності вакцин у пацієнтів із різними типами раку, яким проводять лікування різними методами.



ПЕРЕКОНЛИВА НАУКА
ІМУНООНКОЛОГІЯ:
ІДЕЇ, ЩО СТАЛИ РІШЕННЯМИ

MSD Oncology

**безперервний рух
в наукових досягненнях**

Матеріал призначений виключно для фахівців сфери охорони здоров'я. Ця інформація надана за підтримки компанії MSD.
Для розповсюдження/демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів. Для розміщення в спеціалізованих медичних виданнях.
Якщо у Вас виникли питання з медичної інформації про продукцію компанії MSD, напишіть нам на medinfo@merck.com



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

Матеріал затверджений: вересень 2021
Матеріал дійсний до: вересень 2023
UA-KEY-00207

