

Сучасні підходи та нові тенденції у персоналізації терапії при лімфомі Ходжкіна

Лімфома Ходжкіна (ЛХ) – зляксіне лімфопроліферативне захворювання, яке характеризується сприятливим прогнозом у більшості випадків. Однак неправильний вибір тактики лікування може призвести до розвитку рефрактерності чи рецидиву (р/р) до 1-ї лінії терапії, що впливає на прогноз і якість життя пацієнтів. Активно обговорювалася тема вибору оптимальної тактики ведення пацієнтів з ЛХ у рамках XIV науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні підходи до діагностики та лікування лімфопроліферативних захворювань», яка відбулася 17-18 листопада 2022 року в онлайн-режимі.



Про нові тенденції в персоналізації терапії ЛХ розповіла керівниця науково-дослідного відділення хіміотерапії гемобластозів та ад'ювантних методів лікування Національного інституту раку (м. Київ), доктор медичних наук,

професор Ірина Анатоліївна Крячок.

— Одним із кроків на шляху успішного лікування пацієнтів з ЛХ, більш ніж 85% яких можуть одужати, є правильне планування 1-ї лінії терапії, спрямоване на підвищення її ефективності та мінімізацію токсичності обраного режиму. Знизити ймовірність розвитку побічних явищ (ПЯ) при одночасному збереженні ефективності лікування можна шляхом відмови від променевої терапії (ПТ) у певної когорти пацієнтів, зменшення зони та дози опромінення, впровадження персоналізованої терапії, адаптованої за даними позитивно-емісійної томографії (ПЕТ), зменшення кількості циклів терапії, сумарної дози блеоміцину, а також використання таргетної терапії.

Згідно з рекомендаціями Національної онкологічної мережі США (NCCN) та Європейського товариства медичної онкології (ESMO), хворим на ЛХ ранньої стадії групи низького ризику при неможливості ПЕТ-контролю рекомендовано призначати 2 курси АВВД (доксорубіцин + блеоміцин + вінбластин + дакарбазин) з/без ПТ, а при можливості виконання ПЕТ – 2 курси АВВД з плануванням подальшої терапії на основі отриманих результатів ПЕТ. Хворим на ЛХ групи проміжного ризику при неможливості проведення ПЕТ слід призначати 2 курси АВВД з подальшим переходом на 2 курси ВЕАСОРPesc (блеоміцин + етопозид + доксорубіцин + циклофосфамід + вінкрестин + прокарбазин + преднізолон) у поєднанні з 2 курсами АВВД та ПТ або 4 курси АВВД у поєднанні з ПТ. При можливості проведення ПЕТ-контролю використовують 2 курси АВВД з подальшим плануванням терапії залежно від інтерпретації даних ПЕТ (оцінки ефективності лікування за 5-бальною шкалою Deauville). При поширених стадіях ЛХ за неможливості проведення ПЕТ рекомендовано застосовувати 6 курсів ВЕАСОРPesc чи АВВД, а за можливості виконати ПЕТ – 2 курси ВЕАСОРPesc чи АВВД з наступною ПЕТ-оцінкою ефективності терапії, від якої залежатиме подальша тактика лікування.

За даними N. Skoetz та співавт. (2017), використання схеми ВЕАСОРPesc у 1-ї лінії терапії у пацієнтів з ризиком розвитку чи поширеними стадіями ЛХ характеризувалося вищою ефективністю та більш вираженою токсичністю порівняно з курсами АВВД. Крім того, призначення схеми ВЕАСОРPesc порівняно з АВВД супроводжувалося покращенням загальної виживаності (ЗВ), виживаності без прогресування (ВБП), зниженням на 50% потреби у проведенні аутологічної трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (аутоТГСК) та підвищенням частоти розвитку вторинного лейкозу (M.P.E. Andre et al., 2020).

Однією з опцій 1-ї лінії терапії, яка з'явилася у 2019 році та базується на результатах дослідження ECHELON-1, є застосування 6 курсів брентуксимабу ведотину (БВ) у поєднанні з АВД (доксорубіцин + вінбластин + дакарбазин). У цьому дослідженні порівнювали ефективність та безпеку 6 циклів БВ (у дозі 1,2 мг/кг маси тіла внутрішньовенно у 1-й та 15-й дні лікування) + АВД та 6 циклів АВВД у хворих на ЛХ III-IV стадії, які попередньо не отримували протипухлинну терапію. У результаті було встановлено, що через 24,6 місяця спостереження 2-річна модифікована ВБП (мВБП) була на 4,9% вищою в групі БВ+АВД, ніж у групі АВВД, та становила 82,1% (95% довірчий інтервал – ДІ – 78,8-85,0) і 77,2% (95% ДІ 73,7-80,4) відповідно (коефіцієнт ризику прогресування чи смерті 0,77; 95% ДІ 0,60-0,98; p=0,04; J.M. Connors et al., 2018).

Через 6 років спостереження вища ВБП зберігалася. При цьому відмічалася значне покращення ЗВ зі зниженням ризику смерті на 41% у групі БВ+АВД порівняно з АВВД. Крім того, під час 6-річного спостереження у групі БВ+АВД було зареєстровано меншу кількість вторинних гематологічних зляксіних новоутворень порівняно з такою у групі АВВД (S.M. Ansell et al., 2022). При проведенні post-hoc аналізу співвідношення користі-ризiku шляхом незалежного експертного огляду було встановлено покращення 2-річної мВБП у підгрупі пацієнтів літнього віку (старших 60 років) з IV стадією захворювання, які отримували БВ+АВД, порівняно з АВВД. При цьому частота розвитку легеневої токсичності у хворих літнього віку була нижчою у групі БВ+АВД, ніж у пацієнтів, які отримували АВВД (A.M. Evens et al., 2018). У підлітків і пацієнтів молодого віку, котрі отримували БВ+АВД, відмічалася вища ВБП при керованому профілі токсичності порівняно з учасниками, яким призначали АВВД (за даними IRF). За даними аналізу ІТТ-популяції (intention-to-treat – пацієнтів, що отримали принаймні 1 дозу препарату) було досягнуто більшої переваги щодо 5-річної ВБП при низькій частоті розвитку вторинних зляксіних новоутворень і відсутності підтвердженого впливу на фертильність у групах хворих молодших 30 і 40 років, які отримували БВ+АВД, порівняно з пацієнтами, котрим призначали АВВД (H.E. Stowell et al., 2018). При цьому ефективність схеми БВ+АВД не залежала від початкового рівня експресії CD30 (J. Radford et al., 2019). У пацієнтів групи БВ + АВД (як із негативним, так і позитивним результатом ПЕТ2) спостерігали перевагу щодо мВБП порівняно з групою АВВД (R.W. Chen et al., 2018).

Слід відзначити, що у групі БВ+АВД спостерігалася вища частота периферичної нейропатії (при 2- та 6-річному аналізі) порівняно з групою АВВД (J.M. Connors et al., 2018; S.M. Ansell et al., 2022). Застосування БВ+АВД супроводжується гематологічною токсичністю, тому у разі призначення цієї схеми обов'язкове введення гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора, що запобігає розвитку тяжкої нейтропенії, яка призводить до припинення терапії (J.M. Connors et al., 2018). Дані M. Dalal та співавт. (2020) свідчать, що застосування

схеми БВ+АВД забезпечує ефективність, еквівалентну такій при призначенні ВЕАСОРPesc, при збереженні кращої переносимості пацієнтами з поширеними стадіями ЛХ.

Таким чином, застосування БВ+АВД супроводжувалося вищою ЗВ та меншою кількістю вторинних зляксіних новоутворень порівняно з АВВД. Отже, режим БВ+АВД варто вважати оптимальним варіантом 1-ї лінії терапії у пацієнтів із вперше встановленою ЛХ IV стадії. Принагідно слід зазначити, що за ініціативи компанії Takeda сьогодні є можливість безкоштовного призначення 6 циклів БВ+АВД хворим з вперше виявленою ЛХ IV стадії.



Про ведення пацієнтів з р/рЛХ розповіла провідний науковий співробітник науково-дослідного відділення хіміотерапії гемобластозів Національного інституту раку (м. Київ), кандидат медичних наук Ірина Борисівна Тигоренко.

— За даними Національного канцерреєстру, щороку в Україні виявляють близько 900 хворих з вперше встановленим діагнозом ЛХ. Приблизно у 30% пацієнтів виникає рефрактерність до 1-ї лінії терапії, з них у близько 50% – рефрактерність до 2-ї лінії лікування. При підозрі на р/рЛХ слід проводити біопсію лімфатичних вузлів з метою верифікації діагнозу, стадіювання за допомогою позитронно-емісійної комп'ютерної томографії (ПЕТ-КТ) або комп'ютерної томографії (КТ) та подальші обстеження для визначення, чи хворий є кандидатом на аутоТГСК з попередньою високодозовою хіміотерапією (ВДХТ), яка є найефективнішою стратегією лікування пацієнтів з р/рЛХ. Критеріями прийнятності для проведення ВДХТ та аутоТГСК є вік до 65 років, функціональний статус 0-2 бали за шкалою ECOG, наявність хіміочутливого рецидиву, підписана інформована згода, можливість пацієнта виконувати всі процедури та провести адекватну колекцію стовбурових клітин периферичної крові (>2x10⁶ CD34+/кг). Проте відсутність будь-якого критерію прийнятності не є абсолютним протипоказанням до ВДХТ з подальшою аутоТГСК.

Головними завданнями терапії у пацієнтів, які не є кандидатами на аутоТГСК, є досягнення та підтримка контролю захворювання та збереження якості життя. Можливими опціями лікування цієї групи хворих є таргетна терапія, імунотерапія, сальвадж-хіміотерапія чи сальвадж-ПТ в окремих осіб. В. Voell та співавт. (2013) наводять дані про несприятливий прогноз у пацієнтів літнього віку, яким не може бути проведена аутоТГСК. Сьогодні очікуються результати дослідження A. Sureda та співавт. (2020), в якому вивчається ефективність схеми БВ+ESHAP (етопозид + метилпреднізолон + високі дози цитарабіну + цисплатин) порівняно з ESHAP із подальшою терапією консолідації БВ до 16 циклів у хворих на р/рЛХ. Цей режим може стати новою опцією у лікуванні пацієнтів, які не є кандидатами на аутоТГСК.

Перед проведенням аутоТГСК варто враховувати наявність передтрансплантаційних факторів ризику, що можуть збільшити ймовірність раннього післятрансплантаційного прогресування або смерті. До них належать наявність в анамнезі більше ніж 1 рецидиву; попереднє отримання декількох схем хіміотерапії чи р/р після 1-ї лінії терапії; наявність більше ніж 1 вогнища екстранодального ураження, яке виникло під час рецидиву перед аутоТГСК; поширена (III-IV) стадія або масивне ураження під час рецидиву; хіміорезистентність до сальвадж-терапії; ПЕТ-позитивний статус чи анемія перед аутоТГСК, а також наявність В-симптомів на момент встановлення діагнозу та при рецидиві (A. Josting et al., 2010; A. Sureda et al., 2005; C.H. Moskowitz et al., 2001). Наявність трьох і більше факторів ризику негативно впливає на ВБП і ЗВ у пацієнтів з р/рЛХ (C.H. Moskowitz et al., 2001). Основним фактором ризику та ймовірною причиною рецидиву є наявність залишкових пухлинних клітин, для ліквідації яких можна використовувати консолідаційну терапію.

У рандомізованому сліпому плацебо-контрольованому дослідженні III фази AETHERA вивчали ефективність застосування БВ у дозі 1,8 мг/кг 1 раз на тиждень протягом 16 циклів після аутоТГСК у пацієнтів з р/рЛХ. У цьому дослідженні взяли участь пацієнти, які мали 1 та більше факторів високого ризику, таких як рефрактерність (нездатність досягти повної відповіді (ПВ) на терапію), рецидив протягом <12 місяців після 1-ї лінії терапії чи наявність вогнищ екстранодального ураження на початку сальвадж-терапії перед аутоТГСК. Було встановлено, що при застосуванні БВ після аутоТГСК спостерігалася збільшення ВБП та зниження ризику рецидиву або прогресування на 43% порівняно з плацебо. При цьому вища ефективність препарату спостерігалася у хворих із наявністю двох і більше факторів ризику. Через 5 років було виявлено стійку перевагу щодо ВБП при застосуванні БВ, що складала 59% (95% ДІ 51-66), порівняно з групою плацебо, в якій цей показник становив 41% (95% ДІ 33-49). Тобто у багатьох випадках консолідуєча терапія БВ підвищує імовірність одужання і допомагає уникнути призначення наступних ліній терапії.

У групі БВ найпоширенішими ПЯ, пов'язаними з лікуванням, були периферична нейропатія та нейтропенія. Однак через 5 років спостереження 90% хворих повідомили про зникнення або зменшення вираженості ознак периферичної нейропатії (C.H. Moskowitz et al., 2015).

За даними NCCN (Guidelines Version 2.2022), хворим групи високого ризику з наявністю 2 та більше факторів ризику (тривалість ремісії <1 року, наявність вогнищ екстранодального ураження, В-симптомів, ПЕТ-позитивного статусу перед трансплантацією чи отримання більше ніж 1 сальвадж-режиму терапії) рекомендовано призначати БВ після проведення ВДХТ та аутоТГСК.

Ефективність БВ також вивчали у міжнародному одногруповому дослідженні II фази SG035-003 за участю хворих на р/рЛХ після аутоТГСК. Частота об'єктивної відповіді на лікування складала 75%. При цьому 38% пацієнтів, які досягли ПВ після 16 циклів БВ, мали тривалу ремісію протягом більше ніж 5 років (R. Chen et al., 2016).

Отже, однією з ефективних опцій лікування пацієнтів з р/рЛХ групи високого ризику є призначення консолідаційної

терапії БВ після ВДХТ та аутоТГСК, що продемонстровано у серії клінічних досліджень.



Завідувачка відділення трансплантації кісткового мозку та інтенсивної терапії для дорослих та дітей КНП «Київський центр трансплантації кісткового мозку» Ірина Степанівна Коронькова висвітлює тему сучасних підходів до сальвадж-терапії р/рЛХ при плануванні аутоТГСК, розпочавши доповідь з цікавого клінічного випадку.

Клінічний випадок

Жінка, 35 років, звернулася до КНП «Київський центр трансплантації кісткового мозку» з встановленим діагнозом: класична ЛХ, нодулярний склероз, ІІВ з ураженням правих надключичних лімфатичних вузлів і середостіння.

У травні-вересні 2019 року хвора отримала 7 циклів терапії за схемою BEACOPPesc, у листопаді-грудні 2019 року – ПТ на ділянку надключичних лімфатичних вузлів і середостіння та у січні-лютому 2020 року – ПТ на ділянку заочеревинних лімфовузлів.

У квітні 2020 року при виконанні ПЕТ було встановлено ПЕТ-позитивний статус уражених ділянок, який зберігався при проведенні повторної ПЕТ у липні 2020 року. Хворій призначили курс DNAP (дексаметазон + цисплатин + високі дози цитарабіну), після якого у грудні 2020 року відмічена негативна динаміка за даними КТ.

У березні-серпні 2021 року пацієнтка отримала монотерапію препаратом **Адцетрис**[®] (6 введень). Наприкінці серпня 2021 року проведено ПЕТ-КТ, виявлено ПЕТ-позитивні метаболічно активні лімфатичні вузли в правій надключичній ділянці, середостінні та воротах печінки (4 бали за шкалою Deauville). У вересні-листопаді 2021 року хворій було призначено бендамустин у поєднанні з препаратом **Адцетрис**[®]. Після цього у лютому 2022 року за даними ПЕТ-КТ було отримано ПЕТ-негативну відповідь (3 бали за шкалою Deauville). У березні-серпні 2022 року хвора продовжила прийом препарату **Адцетрис**[®] (7 введень). У вересні 2022 року за даними ПЕТ-КТ відмічалася поява метаболічно активних субкарінальних лімфатичних вузлів (4 бали за шкалою Deauville). Пацієнтці було встановлено діагноз: класична ЛХ, первинно-рефрактерний перебіг; рецидив.

Цей клінічний випадок підтверджує загальновідомий факт, що призначення адекватної початкової терапії є основою подальшого ведення хворих, тоді як неадекватна терапія може стати причиною прогресування захворювання.

Цікавими є дані систематичного огляду та метааналізу 32 обсерваційних досліджень, у яких вивчали ефективність монотерапії БВ при р/рЛХ. Було показано, що загальна відповідь на лікування склала 62,6%, ПВ – 32,9%, а 5-річна ВБП коливалася у межах від 31,9 до 33,0% (W.J. Plattel et al., 2021). Отримані дані не є обнадійливими, тому сьогодні стандартом лікування пацієнтів з р/рЛХ є проведення аутоТГСК. Підвищити ефективність останньої можна шляхом оптимізації терапії (призначення сальвадж-терапії) до трансплантації та консолідувальної терапії (зокрема, БВ), проведення тандемною трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин, призначення ПТ та експериментальних варіантів консолідації після аутоТГСК.

Передтрансплантаційна стратегія підвищення ефективності аутоТГСК полягає у застосуванні сальвадж-терапії на основі хіміотерапії, яка була більш ефективною у пацієнтів з хіміочутливим захворюванням.

При цьому у близько 50% пацієнтів відповідь на лікування не спостерігалася, що свідчить про потребу вдосконалення його стандартних схем (С.Н. Moskowitz et al., 2004). Одними із можливих варіантів підвищення ефективності передтрансплантаційної стратегії покращення результатів аутоТГСК є включення БВ у терапію порятунку, комбінація БВ з ніволумабом і поєднання пембролізумабу з хіміотерапією, які сьогодні не затверджені. Схваленою стратегією є застосування монотерапії БВ після неадекватної відповіді на терапію порятунку, тобто у разі рефрактерності до хіміотерапії. При порівнянні серії досліджень відмічається, що включення БВ у схеми хіміотерапії супроводжувалося вищими ЗВ і ПВ, ніж застосування БВ у монорежимі після неадекватної відповіді на сальвадж-терапію

(A.J. Moskowitz et al., 2016; R. Chen et al., 2015; M. Onishi et al., 2015; S. Sasse et al., 2013). За даними дослідження AETHERA, консолідація БВ після трансплантації забезпечила тривалу ВБП у пацієнтів з високим ризиком при збереженні прийнятого профілю безпеки (С.Н. Moskowitz et al., 2015). Перспективними опціями лікування після аутоТГСК є застосування комбінації БВ з ніволумабом, монотерапія ніволумабом чи пембролізумабом. Деякі дослідники також відзначають ефективність консолідації БВ та одночасної ПТ після аутоТГСК у пацієнтів з р/рЛХ (M. Belia et al., 2021). Перспективним є також дослідження A. Sureda та співавт. (2021), в якому вивчається ефективність БВ+ESHAP як сальвадж-терапії порівняно з монотерапією ESHAP з подальшою консолідацією БВ (замість аутоТГСК)

у пацієнтів з р/рЛХ, які досягли повної метаболічної відповіді після сальвадж-терапії, що може бути альтернативою аутоТГСК.

Як бачимо, сьогодні активно розробляються стратегії підвищення ефективності аутоТГСК, що надалі може призвести до нових змін у рекомендаціях та покращити виживаність пацієнтів з р/рЛХ.

Таким чином, ЛХ у більшості випадків є виліковним захворюванням, однак неправильний вибір 1-ї лінії терапії може призвести до розвитку рецидиву чи рефрактерності, що ускладнює тактику ведення пацієнтів і погіршує прогноз та якість їхнього життя.

Підготувала **Ірина Пікалюк**

C-APROM/UA/ADCE/0059



Адцетрис[®] вже рекомендований для лікування дорослих пацієнтів із раніше нелікованою CD30+ лімфомою Ходжкіна IV стадії у поєднанні з AVD¹



Адцетрис[®] + AVD забезпечив вищу ефективність, за показником модифікованого ВБП, ніж АВВД (співвідношення ризиків (згідно IRF): 0,77 [95% ДІ: 0,60, 0,98; P=0,035])^{1,2}

Із Адцетрис[®] + AVD на 33% менше пацієнтів отримували подальшу хіміотерапію, на 22% менше пацієнтів потребували ВДТ + трансплантацію стовбурових клітин²

Адцетрис[®] + AVD асоціювався з прийнятним профілем переносимості²

Первинна профілактика за допомогою Г-КСФ рекомендована всім пацієнтам, які лікуються Адцетрис[®] + AVD¹



ONCOLOGY

Адцетрис[®]
брентуксимабу ведотин
HESE
Надою НА КРАЩЕ

Коротка інформація щодо медичного застосування лікарського засобу АДЦЕТРИС[®]. Діюча речовина: Брентуксимабу ведотин; 1 флакон містить 50 мг брентуксимабу ведотину; 1 мл розведеного розчину містить 5 мг брентуксимабу ведотину. Лікарська форма. Порошок для концентрату для розчину для інфузії. Фармакогематологічна група. Антинеопластичні засоби; інші антинеопластичні засоби; моноклональні антитіла. Брентуксимабу ведотин. Код АТХ L01X C12. Показання: Адцетрис[®] показаний для лікування дорослих пацієнтів з раніше нелікованою CD30-позитивною лімфомою Ходжкіна IV стадії у поєднанні з доксорубицином, вінбластином і дакарбазиним (AVD). Адцетрис[®] показаний для лікування дорослих пацієнтів з CD30-позитивною лімфомою Ходжкіна за наявності підвищеного ризику рецидиву або прогресування захворювання після аутологічної трансплантації стовбурових клітин. Адцетрис[®] показаний для лікування дорослих пацієнтів з рецидивною або рефрактерною формою CD30-позитивної лімфомою Ходжкіна: після аутологічної трансплантації стовбурових клітин; після прийняття двох попередніх ліній терапії, якщо аутологічна трансплантація стовбурових клітин або поліхіміотерапія не розглядається як лікувальна опція. Адцетрис[®] в комбінації з циклофосфамідом, доксорубицином та преднізоном (CHP) показаний для лікування дорослих пацієнтів з раніше нелікованою системною анапластичною лімфомою (sALCL). Адцетрис[®] показаний для лікування дорослих пацієнтів з рецидивною або рефрактерною системною анапластичною великоклітинною лімфомою (sALCL). Адцетрис[®] показаний для лікування дорослих пацієнтів з CD30-позитивною Т-клітинною лімфомою шкіри після щонайменше 1 курсу попередньої системної терапії. Протипоказання. Гіперчутливість до активної речовини або інших компонентів препарату. Одночасне застосування брентуксимабу ведотину з блеоміцином призводить до розвитку легеневої токсичності. Побічні реакції. В об'єднаному наборі даних застосування препарату Адцетрис[®] у вигляді монотерапії в дослідженнях за участю пацієнтів з ЛХ, системною анапластичною великоклітинною лімфомою та Т-клітинною лімфомою шкіри (SG035-0003, SG035-0004, SG035-005, SG035-006, SG25001 та SG25007) найбільш поширеними побічними реакціями (≥ 10 %) були інфекції, периферична сенсорна нейропатія, нудота, втомированість, діарея, прієксія, інфекція верхніх дихальних шляхів, нейтропенія, висипання, кашель, блювання, артралгія, периферична моторна нейропатія, реакції пов'язані з інфузією, свербіж, запор, диспное, зниження маси тіла, міалгія, біль у животі, алопеція, анемія, стоматит, фебрильна нейтропенія, запарювання, зниження апетиту, безсоння, біль у кістках, висип, задиханість, біль у спині, інфекція верхніх дихальних шляхів, запарювання. При монотерапії: інфекція, інфекція верхніх дихальних шляхів, оперізуючий герпес, пневмонія, простий герпес, кандидоз ротової порожнини, нейтропенія, анемія, тромбоцитопенія, гіперлікемія, периферична сенсорна нейропатія, периферична моторна нейропатія, запарювання, кашель, задиханість, нудота, діарея, блювання, запор, біль у животі, підвищення рівня аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази (АЛТ/АСТ), висипання, свербіж, алопеція, артралгія, міалгія, біль у спині, втомированість, прієксія, реакції пов'язані з інфузією, озноб, зменшення маси тіла. При комбінованій терапії: інфекція, інфекція верхніх дихальних шляхів, пневмонія, кандидоз ротової порожнини, сепсис, септичний шок, перізоуючий герпес, анемія, нейтропенія, фебрильна нейтропенія, тромбоцитопенія, зниження маси тіла, міалгія, біль у животі, алопеція, анемія, стоматит, фебрильна нейтропенія, запарювання, зниження апетиту, безсоння, біль у кістках, висип, задиханість, біль у спині, інфекція верхніх дихальних шляхів, запарювання. При монотерапії: інфекція, інфекція верхніх дихальних шляхів, оперізуючий герпес, пневмонія, простий герпес, кандидоз ротової порожнини, нейтропенія, анемія, тромбоцитопенія, гіперлікемія, периферична сенсорна нейропатія, периферична моторна нейропатія, запарювання, кашель, задиханість, нудота, діарея, блювання, запор, біль у животі, підвищення рівня аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази (АЛТ/АСТ), висипання, свербіж, алопеція, артралгія, міалгія, біль у спині, втомированість, прієксія, реакції пов'язані з інфузією, озноб, зменшення маси тіла. При комбінованій терапії: інфекція, інфекція верхніх дихальних шляхів, пневмонія, кандидоз ротової порожнини, сепсис, септичний шок, перізоуючий герпес, анемія, нейтропенія, фебрильна нейтропенія, тромбоцитопенія, зниження маси тіла, міалгія, біль у животі, алопеція, анемія, стоматит, фебрильна нейтропенія, запарювання, зниження апетиту, безсоння, біль у кістках, висип, задиханість, біль у спині, інфекція верхніх дихальних шляхів, запарювання. Ді: довірчий інтервал; СР: співвідношення ризиків; IRF: незалежний експертний огляд; ВБП: виживання без прогресування; ВДТ: високодозова хіміотерапія; Г-КСФ: гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор. Література: 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу АДЦЕТРИС[®] 2. Connors JM, et al. N Engl J Med. 2018;378(4):331-344. Всі торгові марки належать їх відповідним власникам. ©2019 Millennium Pharmaceuticals, Inc., дочірня компанія, яка повністю належить компанії Takeda Pharmaceutical Company Limited. Всі права захищені.